“愛爾康比利時廠”目施妥眼藥膏

MAXITROL Sterile Ophthalmic Ointment

衛署藥輸字第 016876 號

本藥須由醫師處方使用

2. 成分含量

每 g 眼藥膏含活性成分 Dexamethasone 1.0 mg、Neomycin Sulfate 3500 I.U.和 Polymyxin B Sulfate 6000 I.U.。

防腐劑：每 g 藥膏中含有 methylparaben 0.5 mg 和 propylparaben 0.1 mg。

具已知作用之賦形劑：每 g 藥膏中含有 anhydrous liquid lanolin 30 mg。

完整的賦形劑列表，詳見第 6.1 節。

3. 劑型

無菌眼藥膏。

油性、半透明到不透明、白色至淡黃色，均勻軟膏，無結塊。

4. 臨床特性

MAXITROL 含兩種抗生素：neomycin sulfate 及 polymyxin B sulfate，提供廣效的抗菌活性及皮質類固醇：dexamethasone 之消炎活性，用於眼前部之感染發炎。

4.1 適應症

急、慢性結膜炎，眼瞼緣炎，角膜潰瘍，虹膜睫狀體炎，眼瞼緣潰瘍，鞏膜炎，鞏膜結合膜炎。

4.2 用法用量

劑量

每天 3-4 次，每次少量用於結膜囊內。

可於睡前與 MAXITROL 點眼液併用。

特殊族群注意事項

使用於孩童

目前尚未建立 MAXITROL 眼藥膏對兒童的安全性及療效。

使用於老年患者族群

毋須調整劑量。

使用於肝臟或腎臟功能不全的患者

MAXITROL 眼藥膏不曾對患有肝病或腎功能不全的患者進行試驗。但是局部給予 MAXITROL 眼藥膏後，全身性吸收活性成分的劑量偏低，因此毋須調整劑量。

點藥時注意事項

眼睛用藥。使用前，請洗淨雙手。

為防止藥瓶瓶口尖端及藥膏受到污染，請小心不要使藥瓶瓶口尖端接觸到眼瞼、眼睛周邊或其他表面。不使用時請將瓶蓋蓋緊。並避免與他人共用，或以其他容器盛裝。

若須使用超過一種局部眼藥，則每次用藥應相隔至少 5 分鐘。眼藥膏須最後使用。

4.3 禁忌

- 對本藥活性成分或任何第 6.1 節中所列的賦形劑過敏者。對抗生素過敏者比率較其他成分高。
- 移除角膜上異物後禁用本品。
- 單純性疱疹角膜炎。
- 牛痘、水痘及其他角膜與結膜的病毒性感染。
- 眼部結構的真菌疾病或未治療的寄生蟲眼部感染。
- 眼部分枝桿菌感染。

4.4 特殊警語和使用時的注意事項

- 某些病患可能對於局部給予的 aminoglycoside 類藥物發生敏感，例如 neomycin。過敏反應之嚴重程度可能介於局部作用至全身性反應之間，例如紅斑、搔癢、蕁麻疹、皮膚皮疹、過敏性反應、類過敏性反應或大胞性反應。若在使用本藥品期間發生過敏，應停止治療。
- 此外，局部使用 neomycin 可能會造成皮膚敏感。
- 可能會發生與其他 aminoglycoside 類藥品的交叉過敏，也應該考量對於局部 neomycin 敏感的病患，可能也會對於其他局部及/或全身性 aminoglycoside 類藥品發生敏感。
- 接受全身性授與 neomycin 的病患，或局部使用於開放性傷口或損傷皮膚時，曾發生包括神經毒性、耳毒性與腎毒性的嚴重不良反應。全身性 polymyxin B 也曾發生腎毒性與神經毒性反應。儘管眼部局部使用本藥品未曾通報發生這些作用，不過，建議謹慎併用全身性 aminoglycoside 類藥品或 polymyxin B 治療。
- 長期使用眼用皮質類固醇可能會導致眼壓過高和/或青光眼、視神經受損，視力敏銳度降低、視野減少、後囊下白內障。長期使用眼用皮質類固醇的病患（超過 10 天以上），應例行檢查眼壓是否升高，即使是小孩或不合作的病人。這個部分對於兒童病患格外重要，因為兒童可能有較高風險因皮質類固醇誘發高眼壓，且可能較成人更早發生。
- 某些體質（例如：糖尿病）的病患，其因皮質類固醇引起眼內壓升高及/或形成白內障的風險較高。
- 具易感體質病人（包括接受 CYP3A4 抑制劑 ritonavir 和 cobicistat 治療之兒童與病人）接受密集或長期連續治療後，可能會發生眼用 dexamethasone 全身性吸收作用造成之庫欣氏症候群及/或腎上腺功能抑制作用（請參閱第 4.5 段）。若發生這些狀況，不可突然停止治療，應逐漸降低劑量。
- 皮質類固醇也可能降低免疫力、促進不具感受性之細菌、黴菌、寄生蟲或病毒生長，且可能會掩飾或強化臨床上感染之症狀。
- 角膜持續潰瘍的病患應懷疑發生黴菌感染的可能性。若發生黴菌感染，應停止皮質類固醇治療。長期使用類固醇病人可能發生持續性黴菌感染。
- 如同其他抗感染劑，長期使用諸如 neomycin 與 polymyxin B 等抗生素可能使不具感受性的生物體過度生長，包括黴菌。若發生重複感染，應停止使用並進行其他治療。

- 局部眼科類固醇可能會減緩角膜傷口癒合。局部型非類固醇抗發炎藥物 (NSAID) 也已知會減慢或延遲傷口癒合。併用局部型 NSAID 和局部型類固醇會增加發生傷口癒合問題的可能性（見第 4.5 節）。
- 已知在那些導致角膜及鞏膜變薄的疾病，局部使用類固醇可能發生角膜及鞏膜穿孔。
- 不建議於治療眼部發炎或感染期間配戴隱形眼鏡。
- MAXITROL 眼藥膏內含 methylparaben 和 propylparaben，可能造成過敏反應（可能為延遲性）。
- MAXITROL 眼藥膏內含有無水羊毛脂 (anhydrous liquid lanolin)，可能引起局部皮膚反應，如：接觸性皮炎。
- 患有單純性疱疹的病人使用類固醇更須注意。
- 初處方及重開處方劑量超過 8g 者，須經由醫師用 Fluorescein 染色，以細隙生理顯微鏡檢查後才可再度使用。

4.5 與其他藥品的交互作用以及其他交互作用形式

- 併用局部類固醇和局部型 NSAID 可能會增加發生角膜癒合問題的可能性。
- CYP3A4 抑制劑（包括 ritonavir 和 cobicistat）可能會增加全身性暴露，導致腎上腺功能抑制/庫欣氏症候群的風險增加（請參閱第 4.4 節）。應避免合併使用，除非其益處大於使用全身皮質類固醇引起之副作用所增加的風險。在這種情況下，應監測病人的全身皮質類固醇的副作用。。

4.6 生殖能力、懷孕及哺乳

懷孕

目前尚無或僅有極少數 dexamethasone、neomycin 或 polymyxin B 使用於懷孕婦女的資料。懷孕婦女靜脈注射 Aminoglycoside 類藥物後（如：neomycin），會導致耳毒性及腎毒性的產生，亦會通過胎盤進入胎兒體內。局部使用低劑量之本產品，尚無報告會透過子宮內接觸造成耳毒性或腎毒性。於大鼠試驗中，大鼠口服 neomycin 達 25mg/kg bw/day，無證據顯示會對母體、胎兒造成毒性，亦無觀察到致畸性。

孕期長期或重複使用類固醇可能增加胎兒於子宮內生長遲滯之風險。懷孕期間接受大量類固醇治療之母親所產下之胎兒應謹慎觀察是否出現腎上腺機能低下症(見第4.4節)。全身性和眼部投予 dexamethasone 後，動物研究已顯示具生殖毒性(見第5.3節)。尚無 polymyxin B 使用於懷孕動物之安全性資料。

懷孕期間不建議使用 MAXITROL。

哺乳

目前未知局部眼科使用 dexamethasone、neomycin 或 polymyxin B 是否會分泌至人體乳汁中。然而，全身性投予 aminoglycosides 會分佈至人類乳汁中，尚無 dexamethasone 及 polymyxin B 如何進入人類乳汁之資料。適當的局部使用本產品於母體後，不太可能於人類乳汁內偵測到 dexamethasone、neomycin 及 polymyxin B 之濃度，亦不會對嬰兒造成臨床上的影響。但仍無法排除哺乳婦女使用本藥對於哺乳孩童的風險。

必須權衡哺乳對嬰兒的益處及治療對婦女的效益，決定是否停止哺乳或停用 MAXITROL 治療。

生殖能力

目前尚無關於使用 neomycin 或 polymyxin B 影響男性或女性生殖能力的資料。評估 dexamethasone 影響男性或女性生殖能力之臨床資料有限。以絨毛膜促性腺激素誘導之大鼠實驗動物模式中，顯示 dexamethasone 對於生殖能力無不良影響。

4.7 對駕駛及機械操作能力的影響

暫時性視力模糊或其他的視覺干擾現象可能會影響駕駛或機械操作能力。若患者使用眼藥膏後出現視力模糊，請待視力清楚後再行駕駛或操作機械。

4.8 不良反應

不良反應摘要表

下列的不良反應按照以下規則分類：極常見（≥ 1/10）、常見（≥ 1/100 且 < 1/10）、少見（≥ 1/1,000 且 < 1/100）、罕見（≥ 1/10,000 且 < 1/1,000）、極罕見（< 1/10,000）或未知（無法由現有資料評估；資料來自上市後安全監視）。在各頻率組中，不良反應依嚴重度遞減的順序排列。在臨床試驗及上市後監測中曾有不良反應的通報。

系統器官分類	不良反應
免疫系統的異常	少見：過敏
神經系統方面的異常	未知：頭痛
眼睛視力方面的異常	少見：角膜炎、眼內壓升高、視力模糊、畏光、瞳孔放大、眼瞼下垂、眼部疼痛、眼部腫脹、眼部搔癢、眼部不適、眼內異物感、眼部刺激、眼部充血、淚水增加 未知：潰瘍性角膜炎
皮膚及皮下組織方面的異常	未知：嚴重皮膚症候群(Stevens Johnson's syndrome)

特定不良反應的說明

- 部分病患對局部使用 aminoglycosides 會產生敏感反應。此外，局部使用 neomycin 可能導致皮膚過敏（見第 4.4 節）。
- 長期使用皮質類固醇可能導致眼壓升高，且有可能發展成青光眼並損壞視神經、視力敏銳度降低及視野變小、後囊下白內障及延遲傷口癒合（見第 4.4 節）。
- 使用含有皮質類固醇/抗感染複方製劑有可能發生二度感染（見第 4.4 節）。
- 因含有皮質類固醇成分，用於造成角膜或鞏膜變薄的疾病時，引起穿孔的風險更高（見第 4.4 節）。

4.9 用藥過量

眼部使用 MAXITROL 過量時，可用微溫的水沖洗眼睛。

由於本製劑的特性，在急性過量使用於眼部，或意外吞食瓶內藥品時，不預期會產生額外的毒性。

5. 藥理特性

5.1 藥效學特性

藥理治療分類：消炎劑及抗感染劑複方－皮質類固醇及抗感染劑複方。

ATC 碼：S01CA01。

作用機制

MAXITROL 有雙重作用：皮質類固醇成分 dexamethasone 可抑制發炎症狀，兩種抗生素 polymyxin B 和 neomycin 具有抗感染效果。皮質類固醇具消炎作用但可能會延遲傷口癒合。因為皮質類固醇會抑制人體的防禦機制，若此抑制作用被認為具有臨床上意義則可併用抗感染藥物。

Dexamethasone

Dexamethasone 為具強效抗發炎活性的合成糖皮質激素，其詳細的抗發炎機轉目前未知。其可抑制多種發炎細胞激素並產生多種與糖皮質素和礦物質皮質素有關之作用。複方製劑中的抗感染成分可對抗對製劑中任一成分具感受性之特定病原菌。

Polymyxin B

Polymyxin B 為環脂肽類 (cyclic lipopeptide) 可穿透革蘭氏陰性桿菌的細胞壁，破壞細胞膜穩定性，但對抗革蘭氏陽性細菌的效果通常較差。

Neomycin

Neomycin 是一種 Aminoglycoside 類抗生素，對於細菌細胞的主要效果在於抑制核醣體之多肽的裝配和合成。

三種藥物成分在同一製劑中的相容性可確保正確的給藥量，如此在決定同時給予皮質類固醇和抗菌劑時，可讓患者有較佳的順服性和便利性。皮質類固醇的效力強弱取決於分子結構、濃度以及從賦形劑中釋放的情形。

抗藥性機制

細菌對 polymyxin B 產生抗藥性源自於染色體且少見。可能與細胞膜上磷脂質的調控有關。

對 neomycin 產生抗藥性有幾個不同機制，包括 (1) 細菌細胞內核糖體次單元改變；(2) neomycin 運送進入細胞受到干擾，以及 (3) 被大量的腺苷酸環化酶、磷酸酶和乙酰化酶去活化。產生相關去活化作用酶的基因訊息可能位在細菌的染色體或質體 (plasmid) 上。

臨界值 (Breakpoint)

每g的 MAXITROL 眼藥膏含有 6,000 IU polymyxin B sulfate 和 3,500 IU neomycin sulfate。下列臨界值和體外試驗抗菌範圍，是以 polymyxin B 或 neomycin 的雙重製劑活性來考量。此處所列的臨界值是依據眼部感染所發現產生抗藥性的特定菌株種類，以及 MAXITROL 中 polymyxin B 和 neomycin 的國際單位比例：抗藥性臨界值：> 5:2.5 至 > 40:20，取決於細菌種類。

感受性

下列資訊僅提供概略指引，說明微生物對於 MAXITROL 中 polymyxin B 或 neomycin 具感受性的大約機率。下表所呈現乃是從眼睛外部感染取回之菌種。產生抗藥性的盛行率可能因地理區域和使用時間而有差異，應取得當地抗藥性資訊，尤其於治療嚴重感染時。若當地抗藥性盛行率高，而導致 MAXITROL 中 polymyxin B 或 neomycin 用於部分感染類型出現疑慮時，應尋求專家建議。

常見的感受性菌種
好氧革蘭氏陽性菌
<i>Bacillus cereus</i> (臘狀桿菌)
<i>Bacillus megaterium</i> (巨大芽孢桿菌)
<i>Bacillus pumilus</i> (短小芽孢桿菌)
<i>Bacillus simplex</i> (簡單芽孢桿菌)
<i>Corynebacterium accolens</i> (擁擠棒桿菌)
<i>Corynebacterium bovis</i> (牛棒狀桿菌)
<i>Corynebacterium macginleyi</i> (麥氏棒狀桿菌)
<i>Corynebacterium propinquum</i> (丙酸棒狀桿菌)
<i>Corynebacterium pseudodiphtheriticum</i> (假白喉棒桿菌)
<i>Staphylococcus aureus</i> (金黃色葡萄球菌屬) (對 methicillin 具感受性- MSSA)
<i>Staphylococcus capitis</i> (頭狀葡萄球菌)
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (表皮葡萄球菌) (對 methicillin 具感受性- MSSE)
<i>Staphylococcus pasteurii</i> (巴氏葡萄球菌)
<i>Staphylococcus warneri</i> (沃氏葡萄球菌)
<i>Streptococcus mutans</i> (變異鏈球菌)
好氧革蘭氏陰性菌
<i>Haemophilus influenzae</i> (流感嗜血桿菌)
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (克雷伯氏肺炎菌)
<i>Moraxella catarrhalis</i> (莫拉克桿菌)
<i>Moraxella lacunata</i> (結膜炎莫拉克桿菌)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (綠膿桿菌)
<i>Serratia species</i> (黏質沙雷氏桿菌屬)
產生抗藥性可能有問題的菌種
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (表皮葡萄球菌) (對 methicillin 具抗藥性- MRSE)
<i>Staphylococcus hominis</i> (人葡萄球菌)
<i>Staphylococcus lugdunensis</i> (路鄧葡萄球菌)
內生性抗藥性的菌種
好氧革蘭氏陽性菌
<i>Enterococci faecalis</i> (糞腸球菌)
<i>Staphylococcus aureus</i> (金黃色葡萄球菌屬) (對 methicillin 具抗藥性- MRSA)
<i>Streptococcus mitis</i> (和緩鏈球菌)
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (肺炎鏈球菌)
厭氧菌
<i>Propionibacterium acnes</i> (痤瘡丙酸桿菌)

藥效學

Dexamethasone 為最強效的皮質類固醇之一，其抗發炎效力大於 prednisolone 或 hydrocortisone。皮質類固醇具有抗發炎及血管收縮作用，會抑制各種疾病的發炎反應和症狀，但無法根治這些疾病。

PK/PD 關係

尚未建立局部眼用投予後之 PK/PD 相關性。

臨床研究

無最近針對 MAXITROL 進行之臨床試驗。

兒童族群

目前尚未建立 MAXITROL 對兒童的安全性及療效。有關兒童使用相關的資訊如劑量、警語和注意事項請分別參考第 4.2 節及的 4.4 節。

5.2 藥物動力學特性

吸收

Dexamethasone

隨著局部滴注到結膜囊，如 dexamethasone 的皮質類固醇會吸收進入房水 (aqueous humour)，並可能產生全身性的吸收。然而因為局部眼用皮質類固醇劑量低於全身性給予時之劑量，因此通常並無全身性吸收的臨床證據。正常受試者和患者的 dexamethasone 口服生體利用率範圍在 70-80%。

Neomycin

兔子動物試驗顯示，neomycin 在局部給藥後會緩慢吸收進入房水。若角膜磨損，則吸收增加。Neomycin 的口服吸收率低，中位數約為 2.5%。

Polymyxin B

Polymyxin B 不會從結膜囊吸收。即使有發炎情形，全身性投予 polymyxin B 亦不會分布進入眼中房水。眼部給藥後偵測不到全身性吸收。Polymyxin B 無法口服吸收，通常經由局部或靜脈給藥。

分布

Dexamethasone

靜脈給藥後，達穩定狀態時的分布體積為 0.58 L/kg。體外試驗中，當 dexamethasone 的濃度由 0.04µg/ml 增加至 4 µg/ml，並未觀察到人體血漿蛋白結合率之變化，血漿蛋白結合率之中位數為 77.4%。

Neomycin

分布體積為 0.25 L/kg，血漿蛋白結合率偏低為 20%。

Polymyxin B

Polymyxin B 在重症患者的分布體積偏低(0.07-0.2 L/kg)。Polymyxin B 在正常受試者中會與血漿蛋白適度結合 (56%)；但是於重症患者之血漿蛋白結合率會增加至 90%；與 polymyxin B 結合的血漿蛋白 α1-glycoprotein，在壓力狀態下可能增加到 5 倍之多。

生物轉換

Dexamethasone

口服投予後，60% 的劑量會轉換為 6β-hydroxydexamethasone，5-10% 則轉換為附加代謝物 6β-hydroxy-20-dihydrodexamethasone。

Neomycin

Neomycin 之代謝微乎其微。

Polymyxin B

未知。

排除

Dexamethasone

靜脈注射後，全身廓清率為 0.125 L/hr/kg，依據報告半衰期為 3-4 小時，但男性的時間稍微長一點。這項差異不是由全身廓清率變化所造成的，而是受到分布體積和體重差異的影響。靜脈推注給藥後，2.6% 未受改變的原型藥會由尿液中排除。

Neomycin

全身性吸收之 neomycin 主要藉由原型藥物型式由糞便(97%)及尿液(1%)排出，血漿中半衰期為 2 小時。

Polymyxin B

重症患者 (如敗血症) 的全身廓清率為 0.27-0.81 mL/min/kg，靜脈給藥後，< 1% 之劑量以原型藥物型式自尿液排除，顯示為非腎臟途徑排除，並造成血漿半衰期長。Polymyxin B 似乎不是主要 Cytochrome P450 酶素之受質或抑制劑。

5.3 臨床前安全性數據

非臨床數據顯示，根據傳統重複劑量局部眼部毒性試驗、基因毒性與致癌性試驗結果證實，局部眼部接觸 dexamethasone, neomycin 或 polymyxin B 不會對人類造成特殊危害。在 dexamethasone 之非臨床生殖與發展試驗中，僅於使用高於最大人類眼部劑量時觀察到對生殖與發展之影響，與低劑量、短期治療的臨床使用幾無相關性。

在 neomycin 及 polymyxin B 之非臨床生殖與發展試驗中尚無或僅有有限的安全性資料。

6. 藥劑學特性

6.1 賦型劑

Methylparaben (E218)、Propylparaben (E216)、Anhydrous Liquid Lanolin、White Petrolatum。

6.2 不相容性

無相關資料。

6.3 貯存特殊注意事項

製造日期 (Mfg)、批號 (Lot) 與保存期限 (Exp) 請見外盒包裝。

請勿使用超過包裝上所載保存期限的藥品。

請在首次開封 4 週後將藥品丟棄勿用。

請將本品置於孩童無法看見及取得之處。

儲存於 25°C 以下。

6.4 容器性質與內容物

100 g 以下軟管裝。市售包裝為 3.5 g。

6.5 棄置時的特殊注意事項

放置於夾鏈袋中密封起來，隨一般垃圾清除。

勿丟棄於馬桶或廚餘桶中。

Alcon[®]

a Novartis company

製造廠：s.a. ALCON-COUVREUR n.v.

廠址：Rijksweg 14, B-2870 Puurs, Belgium.

藥商：台灣諾華股份有限公司

地址：台北市中正區仁愛路二段 99 號 11 樓

參考依據：CCDS TDOC-0051679 v.2.0

版次：TWI-290818