

得舒適點眼液劑 2 %

Dorzopt Ophthalmic Solution 2%

GMP G-12455

衛部藥製字第 058555 號

1. 藥物名稱

Dorzopt 是一局部眼用的 carbonic anhydrase 抑制劑。不似口服的 carbonic anhydrase 抑制劑，本品 Dorzopt 級局部使用，且直接作用於眼部。

2. 成分

Each mL contains :

Dorzolamide hydrochloride.....22.3mg(equivalent to Dorzolamide 20mg)

3. 藥物劑型

點眼液、液劑

澄清、幾近無色且稍具黏性的液體。

4. 臨床特性

4.1 適應症

高眼壓症、廣角性青光眼。

4.2 劑量與給藥方式(依文獻記載)

劑量

作為單一療法時，Dorzopt 點眼液的劑量為滴於患眼每次一滴，每天三次。與其他眼用乙型阻斷劑(β -blocker)併用時，Dorzopt 的劑量為滴於患眼每次一滴，每天 2 次。

若以 Dorzopt 取代其他眼用抗青光眼製劑時，原先使用之抗青光眼製劑於當天最後一劑使用後即可停止使用，隔天才開始使用 Dorzopt。

若投與一種以上之眼用藥時，兩種藥物之投與間隔至少須超過 10 分鐘。

應告知病患於使用藥物前先洗手，並避免瓶口接觸眼睛或周圍組織。

並應告知病患不當使用點眼液，可能會導致點眼液受到細菌汙染，進而造成眼部感染。使用受到汙染的點眼液可能會對眼睛造成嚴重傷害，並可能導致失明。

4.3 禁忌症(依文獻記載)

對 Dorzopt 所含主成分或 6.1 節所列任何賦型劑過敏之患者不能使用本品。

目前尚未研究過 dorzolamide 對嚴重腎功能障礙($\text{CrCl} < 30 \text{ mL/min}$)或高氯性酸中毒(hyperchloraemic acidosis)病患的作用。由於 Dorzopt 與代謝物主要經腎臟代謝，因此 Dorzopt 禁用於這類病患。

4.4 特殊警語與使用注意事項(依文獻記載)

目前尚未對肝功能不良之患者進行使用 Dorzopt 的研究，因此使用於此類病人時須注意。

對於急性閉角性青光眼(acute angle-closure glaucoma)的患者除了使用局部降眼壓劑外，尚須使用其他方法治療。目前尚未研究 Dorzopt 對急性閉角性青光眼患者之治療效果。

Dorzopt 級屬磺胺(sulfonamide)類藥品。雖屬眼用藥，但投藥吸收後會進入全身循環系統，因此使用磺胺類藥品所引起的包含像 Stevens-Johnson syndrome 及毒皮壞死病(toxic epidermal necrolysis)嚴重反應的不良反應亦可能發生於眼用磺胺類製劑。若發生嚴重反應或過敏，必須停用本藥。

曾有研究指出，當以口服碳酸酐酶抑制劑治療時，會酸鹼代謝不平衡，導致尿路結石，特別是過去有腎結石病史的病患。儘管 Dorzopt 不會造成酸鹼代謝不平衡，但仍有少數尿路結石的案例。且由於 Dorzopt 為局部投藥並屬於會被吸收進入全身循環的碳酸酐酶抑制劑(carbonic anhydrase inhibition)，因此過去有腎結石病史的病患使用本藥品時，發生尿路結石的風險較高。

若出現過敏反應(例如結膜炎及眼瞼反應)，應考慮停藥。病人若同時使用口服 carbonic anhydrase 抑制劑及 Dorzopt 時，會有加強已知 carbonic anhydrase 全身性反應的可能。目前不建議這類藥品一起併用。

曾有研究指出，已罹患慢性角膜缺損及/或有眼內手術病史的病患使用 Dorzopt 時，發生角膜水腫與不可逆的角膜內皮細胞代償機能衰敗。這類病患應謹慎使用 Dorzopt。

接受濾光程序治療後，曾有發生脈絡膜剝離(choroidal detachment)的報告。

Dorzopt 含 benzalkonium chloride 防腐劑，可能會造成眼睛刺激。點藥前應先摘除隱形眼鏡並至少等待 15 分鐘才可重新配戴。Benzalkonium chloride 已知會造成軟性隱形眼鏡變色。

兒童族群

目前尚未研究過 Dorzopt 對胎齡 36 週以下以及年齡不到 1 週之病患的作用。針對嚴重腎小管不全的病患須謹慎評估風險效益後才使用 Dorzopt，因為可能有代謝性酸中毒風險。

4.5 與其他藥物的交互作用以及其他形式的交互作用(依文獻記載)

目前尚未針對 Dorzopt 進行過特定藥物之間的交互作用研究。

在臨床研究當中，Dorzopt 已被證實與下列藥物併用時無不良的交互作用：timolol 眼用製劑，betaxolol 眼用製劑及下列作用於全身的藥品：ACE 抑制劑，鈣離子阻斷劑，利尿劑，NSAID 類藥物(包括 aspirin)及荷爾蒙類藥品(如 estrogen, insulin, thyroxine)。

尚未完整評估青光眼治療中 Dorzopt、縮瞳劑和腎上腺素促效劑的交互作用。

4.6 生殖力、懷孕與哺乳(依文獻記載)

懷孕

懷孕期間不可使用 Dorzopt。目前無懷孕女性使用藥物的臨床資料。在兔子體內，投予具母體毒性劑量的 Dorzopt 會產生致畸胎作用(請參閱 5.3 節)。

哺乳

目前並不清楚 Dorzopt 是否會分泌至人類的乳汁中。於哺乳大鼠中，發現子鼠的體重增加幅度減少。如果必須以 Dorzopt 進行治療，則不建議哺乳。

4.7 對於駕駛與操作機械能力的作用(依文獻記載)

目前尚未進行藥物對駕駛與操作機械能力的研究。潛在副作用例如頭暈以及視力障礙可能會影響駕駛及操作機械的能力。

4.8 不良反應(依文獻記載)

Dorzopt 曾於納入 1400 位受試者的對照控制及非對照控制臨床試驗中進行評估。在以 Dorzopt 對 1108 位病患進行單一療法或與眼用乙型阻斷劑的複方療法的長期試驗中，造成停止接受 Dorzopt 治療的最常見(約 3%)原因為藥物相關眼科不良反應，主要為結膜炎與眼瞼反應。

下列不良反應曾發生於臨床試驗或上市後經驗：

[極常見： $(\ge 1/10)$ 、常見： $(\ge 1/100 \text{ 至 } < 1/10)$ 、不常見： $(\ge 1/1,000 \text{ 至 } < 1/100)$ 、罕見： $(\ge 1/10,000 \text{ 至 } < 1/1,000)$ ，或未知(無法依據現有資料估計頻率)]。

神經系統症狀：

常見：頭痛

罕見：頭暈、皮膚感覺異常

眼部症狀：

極常見：灼熱與刺痛

常見：淺層點狀角膜炎、多淚、結膜炎、眼瞼發炎、眼睛癢、眼瞼刺激、視力模糊

不常見：虹膜睫狀體炎

罕見：刺激包含發紅、疼痛、眼瞼脫皮(eyelid crusting)、暫時性近視(治療停止後恢復正常)、角膜水腫、低眼壓症、脈絡膜剝離(青光眼濾過性手術後)

未知：眼睛內有異物感

呼吸、胸腔與縱膈症狀：

罕見：流鼻血

未知：呼吸困難

胃腸症狀：

常見：噁心、苦澀味

罕見：喉嚨刺激、口乾

皮膚與皮下組織症狀：

罕見：接觸性皮膚炎、史蒂芬斯－強森症候群(Stevens- Johnson syndrome)、毒皮壞死病

腎臟與泌尿症狀：

罕見：尿路結石

全身疾患與給藥部位症狀：

常見：無力/疲勞

罕見：過敏：局部反應徵兆與症狀(眼瞼反應)與全身性過敏反應，包括血管性水腫、蕁麻疹及搔癢、皮疹、呼吸急促、罕見支氣管痙攣

研究：

Dorzopt 不會引起臨床上有意義的電解質不平衡。

兒童族群

請參閱 5.1 節。

疑似不良反應的通報

在藥物取得授權後通報疑似不良反應非常重要。此可持續監測藥物的效益/風險平衡。專業醫療人員必須向全國不良通報系統通報任何疑似不良反應。

4.9 藥物過量(依文獻記載)

目前有關人類因意外或故意過量攝取 Dorzopt 的資料有限。

症狀

口服藥物曾發生下列反應：嗜睡；局部投藥：噁心、頭暈、頭痛、疲勞、異常夢境以及吞嚥困難。

治療

藥物過量時必須依症狀而給予支持療法。可能會發生電解質不平衡，過酸現象，及中樞神經系統症狀，因此血清電解質濃度(特別是鉀離子)及血中 pH 值要受到監控。

5. 藥理學特性(依文獻記載)

5.1 藥效學特性(依文獻記載)

藥物治療分類：抗青光眼製劑與縮瞳劑、碳酸酐酶抑制劑、dorzolamide。

作用機制

碳酸酐酶(CA)存在於許多人體組織內，包括眼睛。碳酸酐酶以多種同功酶型態存在於人體內，最活躍的為碳酸酐酶 II (CA-II)，主要存在紅血球細胞(RBC)內，但也可能存在於其他組織。於眼睛的睫狀突起處抑制碳酸酐酶可降低房水分泌。其效果為眼內壓(IOP)下降。

Dorzopt 含 dorzolamide hydrochloride，這是一種強效人類碳酸酐酶 II 抑制劑。Dorzopt 眼部投藥後可降低高眼內壓，無論是否為青光眼所造成。高眼內壓為視神經受損與視野受損發病的主要風險因子。Dorzopt 不會造成瞳孔收縮，並可降低眼內壓而不會造成副作用，例如夜盲症、調節性痙攣。Dorzopt 對脈搏率或血壓的影響不大，也可能不會造成任何影響。

局部投予 β -腎上腺素阻斷劑也可降低 IOP，這是透過不同作用機制降低房水分泌。研究顯示 dorzolamide 與局部 β 阻斷劑併用時，曾觀察到 IOP 下降程度增加；此結果與 β 阻斷劑併用口服碳酸酐酶抑制劑觀察到的附加作用一致。

藥效學作用

臨床作用

成人病患

針對青光眼或高眼壓病患，已於大型、試驗時間長達 1 年的臨床試驗中證實 dorzolamide 以 t.i.d(一天三次)作為單一療法(基期 IOP ≥ 23 mmHg)或 b.i.d. (一天兩次)作為輔助療法同時接受眼科 β 阻斷劑(基期 IOP ≥ 22 mmHg)的療效。研究證實單一療法及輔助療法可全天有效降低 IOP，且長期投藥可維持此療效。長期單一療法的療效與 betaxolol 類似，但稍微劣於 timolol。作為眼科 β 阻斷劑輔助療法時，dorzolamide 的降 IOP 效果較佳，與 pilocarpine 2% q.i.d. 相近。

兒童族群

於 184 位(122 位接受 dorzolamide)年齡介於 1 週至 < 6 歲的青光眼或高眼內壓(基期 IOP > 22 mmHg)兒童病患進行 3 個月、雙盲、活性治療對照、多中心試驗，評估局部投予 Dorzopt 的安全性。兩治療組內各約一半的病患經診斷患有先天性青光眼；另一項常見致病原因為 Sturge-Weber 症候群、虹膜角膜間質發育不全、無晶狀體病患。

單一治療期的年齡與治療分配如下所示：

	Dorzolamide 2%	Timolol
年齡族群< 2 歲	N = 56 年齡介於：1 至 23 個月	Timolol GS 0.25% N = 27 年齡介於：0.25 至 22 個月
年齡族群 $\geq 2 - < 6$ 歲	N = 66 年齡介於：2 至 6 歲	Timolol 0.50% N = 35 年齡介於：2 至 6 歲

兩個年齡族群中約 70 位病患接受至少 61 天治療，並有約 50 位病患接受 81 – 100 天治療。

若接受 dorzolamide 或 timolol 成膠型液劑單一療法無法有效控制 IOP，則根據下列狀況改為接受開放性療法：30 位<2 歲病患改為接受 timolol 成膠型液劑 0.25%、一天一次與 dorzolamide 2% t.i.d.合併療法；30 位 ≥ 2 歲病患改為接受 2% dorzolamide/0.5% timolol 固定合併療法 b.i.d. (一天兩次)。

整體來說，本試驗未於兒童病患發現其他安全性疑慮：約 26% (20% dorzolamide 單一療法)兒童病患曾發生藥物相關不良作用，大部分為局部、非嚴重性眼部作用，例如眼睛灼熱感及刺痛感、注射及眼睛疼痛。少部分 <4% 的病患曾發生角膜水腫或角膜霧霾。局部反應的發生率與競爭品相近。上市後數據中，代謝性酸中毒是非常新的不良反應，尤其常發生於腎臟不成熟/障礙時。

兒童病患的療效結果顯示 dorzolamide 組的平均 IOP 下降程度與 timolol 組的平均 IOP 下降程度相近，即使 timolol 在數據上稍微較優異。

目前無長期療效試驗(> 12 週)。

5.2 藥動學特性(依文獻記載)

不同於口服碳酸酐酶抑制劑，局部投予 dorzolamide hydrochloride 有助於顯著較低劑量之有效成分，直接作用於眼部，因此可降低全身性暴露量。根據臨床研究結果顯示，這可降低 IOP 而不會出現使用口服碳酸酐酶抑制劑時，可能出現的酸鹼代謝不平衡或電解質特性變化。

局部投予 dorzolamide 時，藥物會進入全身循環。為了評估局部投藥後可能造成的全身性碳酸酐酶抑制作用，研究測量紅血球(RBC)與血漿內之活性成分及代謝物濃度，以及 RBC 內之碳酸酐酶抑制作用。長期投藥時 dorzolamide 會累積於 RBC 內，這是因為該成分會選擇性地與 CA-II 結合，血漿內只會出現極低濃度之游離活性成分。原活性成分會形成單一 N-desethyl 代謝物，此代謝物抑制 CA-II 之效果不及原活性成分，但可同時抑制一活性較低之同功酶(CA-II)。此代謝物也會累積於 RBC 內，且主要與 CA-I 結合。Dorzolamide 會適度地與血漿蛋白結合(約 33%)。Dorzolamide 主要以原型經尿液排出體外；其代謝物亦經尿液排出。投藥結束後，dorzolamide 會以非線性速度排出 RBC，因此初期活性成分濃度會快速下降，接著為較慢之排除期，半衰期約四個月。

於接受長期眼部投藥後，經口服投予 dorzolamide 以達到最大全身性暴露量時，可於 13 週內達到穩定狀態。達到穩定狀態時，血漿內幾乎無游離活性成分或代謝物；RBC 內，對腎功能或呼吸作用達到藥理作用所須之 CA 抑制作用較預期低。長期、局部投予 dorzolamide 曾觀察到類似的藥動學效果。然而，部分腎功能不全年長病患(估計 CrCl 30 -60 mL/min)RBC 內的代謝物濃度較高，而此現象並未導致碳酸酐酶抑制作用出現具顯著意義之差異，且未造成臨床顯著性全身性副作用。

5.3 前臨床安全性資料(依文獻記載)

口服投予 dorzolamide hydrochloride 之動物試驗的主要結果與全身作用性碳酸酐酶抑制劑的藥理作用有關。其中部分結果具物種特異性且/或為代謝性酸中毒所造成。在投予母體毒性劑量 dorzolamide 的代謝性酸中毒兔子中，觀察到椎體畸形。

臨床試驗中，病患未出現代謝性酸中毒或血清電解質改變的徵兆，這些為可能發生全身性 CA 抑制作用的徵兆。因此，動物試驗觀察到的作用應該不會發生於接受 dorzolamide 治療劑量的病患。

6. 藥物特性

6.1 賦形劑

Mannitol, Sodium Citrate Dihydrate, Hydroxyethyl Cellulose 2000CP, Benzakonium Chloride, Water for Injection。

6.2 不相容性

不適用。

6.3 包裝

100 毫升以下 PE 塑膠瓶裝。

6.4 賯存注意事項

25°C 以下避光儲存。

本品應置於兒童不及之處。

製造廠：健亞生物科技股份有限公司

廠址：新竹縣湖口鄉中興村 19 巷工業一路 1 號