

“愛爾康比利時廠”愛舒壓點眼懸液劑

AZOPT 10 mg/ml Eye Drops, Suspension

衛署藥輸字第 022934 號

本藥須由醫師處方使用

1. 藥品名稱

AZOPT 10 mg/ml 點眼懸浮液。

2. 成分含量

每 ml 懸浮液中含有 10 mg 的 brinzolamide。

賦型劑：

每 ml 懸浮液中含有 0.1 mg 的 benzalkonium chloride。

完整的賦型劑列表，請參閱第 6.1 節。

4. 臨床特性

4.1 適應症

高眼壓症及隅角開放性青光眼之患者。

4.2 用法用量

當作為單一治療或是併用治療時，劑量是每次點一滴 AZOPT 於患眼之結膜囊，每天二次。某些患者每次點一滴，每天三次，可能會有更好的反應。在點藥後，建議須壓住鼻淚管或是輕輕的閉上眼瞼。如此，可減少藥物經由眼部點藥而造成全身性吸收，並且可降低全身性的副作用。

當以 AZOPT 取代另一個青光眼治療藥時，請停用另一個藥物，並於第二天開始使用 AZOPT。假如使用一種以上的眼藥，投藥必須至少間隔五分鐘。

用於年老者：

於年老患者劑量不需改變。

用於兒童：

AZOPT 對於 18 歲以下之患者，其有效性及安全性尚未被建立，因此不建議用於這些患者。

用於肝腎損害者：

AZOPT 尚未以肝損害之患者進行研究，因此並不建議用於這些患者。

AZOPT 尚未以嚴重腎損害（Creatinine 清除力每分鐘小於 30 毫升）或是帶有血氣過多性酸血症之患者進行研究。由於 Brinzolamide 及其主要代謝物大多是經由腎臟排出，因此這類患者勿用 AZOPT。

使用前請充分振搖。為了避免污染瓶口及懸液劑，應注意不要讓瓶口碰觸眼瞼、周圍區域或其它表面。未使用時請保持瓶蓋關緊。

4.3 禁忌

- 對活性成分或任何第 6.1 節中所列的賦形劑過敏。
- 已知對磺胺藥過敏（見 4.4 節）。
- 嚴重腎損害。

- 血氣過多性酸血症（見 4.2 節）。

4.4 特殊警語及注意事項

- 病患使用 AZOPT 眼藥水，對於磺胺化合物產生過敏反應。因為它是全身性吸收。假如發生嚴重的反應或高敏感性的徵候，請停用本品。
- 在治療偽剝落性青光眼或色素性青光眼之患者方面，使用 AZOPT 之經驗尚有限。
- AZOPT 之主要評估是與 Timolol 在附屬治療青光眼的期間併用投予。因此，關於 Brinzolamide 與其它抗青光眼藥物的併用資料，則是有限的。（請參閱第 4.5 節）
- AZOPT 尚未以窄角青光眼患者進行研究。
- 曾有口服碳酸酐酶抑制劑發生酸鹼不平衡的案例報告。由於有代謝性酸中毒的潛在風險，對於腎功能不全的病患應謹慎使用。
- 對於角膜損害的患者（尤其是角膜內皮數目低的患者），Brinzolamide 於角膜內皮功能上所可能伴演的角色，尚未受到研究。特別是，尚未以戴隱形眼鏡的患者進行研究，並且因為碳酸酐酶抑制劑可能影響角膜的水合，以及戴隱形眼鏡可能增加角膜的危險性，所以當這些患者使用 Brinzolamide 時，建議須小心監視。而且，在其它角膜損害的病例中，例如糖尿病患者，小心監視是被建議的。普遍作為眼藥品防腐劑的 Benzalkonium chloride，被報導可能造成點狀角膜病變，及/或毒性潰瘍的角膜病變。由於 AZOPT 含 Benzalkonium chloride，故頻繁或長期的用於乾眼患者，或是角膜受損的情況，密切監視是需要的。
- AZOPT 尚未以戴隱形眼鏡的患者進行研究。
- AZOPT 含防腐劑 Benzalkonium chloride 導致眼睛刺激，而且亦會使軟式隱形眼鏡退色（discolour），且可能被軟式隱形眼鏡所吸附。因此，患者在點 AZOPT 後，在戴回隱形眼鏡前，須等待 15 分鐘。戴隱形眼鏡時，請勿點 AZOPT。
- 隨著 AZOPT 治療之停止，潛在的反彈作用尚未被研究；降眼壓效果預期可持續 5-7 天。
- 口服碳酸酐酶抑制劑可能減弱執行工作所需的精神警覺性，及/或老年患者身體的協調能力。AZOPT 被全身吸收，並且此可能發生於局部給藥。

4.5 與其他藥品及其他形式的交互作用

- 尚未針對 AZOPT 進行與其他藥品之間交互作用的試驗。於臨床試驗中，AZOPT 曾與眼用前列腺素類似物以及 timolol 併用，且未出現不良交互作用。於輔助性青光眼療法中，未評估 AZOPT 與縮瞳劑或腎上腺素作用劑之間的交互作用。
- AZOPT 是一種碳酸酐酶抑制劑，儘管局部投予仍會出現全身性吸收。曾有口服碳酸酐酶抑制劑發生酸鹼不平衡的案例報告，針對正使用 AZOPT 的患者，必須考量其出現藥物間交互作用的可能性。
- 併用口服碳酸酐酶抑制劑與 AZOPT 的患者，可能對於已知的全身性碳酸酐酶抑制劑之全身性作用具有加成果效。尚未進行 AZOPT 與口服碳酸酐酶抑制劑併用的試驗，且不建議同時使用。
- 與 brinzolamide 代謝有關的細胞色素 P-450 異酵素（cytochrome P-450 isozymes）包括 CYP3A4（主要）、CYP2A6、CYP2C8 及 CYP2C9。因此可以預期 CYP3A4 的抑制劑（如：ketoconazole、itraconazole、clotrimazole、ritonavir 及 troleandomycin）都會抑制 brinzolamide 經 CYP3A4 的代謝作用。與 CYP3A4 抑制劑同時使用需特別謹慎。然而，brinzolamide 不會蓄積在體內，因為它主要經由腎臟排除。Brinzolamide

不會抑制細胞色素 P-450 異酵素。

4.6 懷孕及泌乳：

懷孕：

尚未以懷孕婦女進行研究。動物試驗顯示具生殖的毒性。對人類潛在的危險則未知。除非明顯地需要，否則在懷孕期間勿用 AZOPT。

哺乳婦女：

Brinzolamide 是否會被排至人類乳汁中，則尚未知。然而，此物質會被排至大鼠乳汁中。當餵母乳時，強烈建議避免使用 AZOPT。

生育能力

Brinzolamide 之動物試驗顯示對生育沒有影響。試驗尚未對於眼局部給藥是否影響人類生育來進行評估。

4.7 對開車及操做機械能力上的影響：

AZOPT 對駕駛和使用機器的能力影響較小。

暫時的視覺模糊或其它視覺的障礙可能影響開車或操作機械之能力（亦請參閱副作用）。假如在點藥時發生視覺模糊，患者則必須等到視覺清楚後，才可開車或操做機械。

此外，在使用過此產品所引發的神經系統疾病可能會影響駕駛或使用機器的能力有被報導過。

4.8 副作用

於臨床試驗中，有超過 2732 位患者接受 AZOPT 作為單一藥物療法或是 timolol maleate 0.5% 的輔助治療，而所通報最常見的治療相關不良反應為：味覺異常（6.0%）（發苦或有不尋常的味道，見下方說明）及點用後持續數秒至數分鐘出現暫時性視力模糊（5.4%）（請一併參閱 4.7 節）。

不良反應總整

下列不良反應經評估後認為與治療相關，其分類規則如下：非常常見（ $\geq 1/10$ ）、常見（ $\geq 1/100$ 至 $< 1/10$ ）、不常見（ $\geq 1/1,000$ 至 $< 1/100$ ）、罕見（ $\geq 1/10,000$ 至 $< 1/1,000$ ）、非常罕見（ $< 1/10,000$ ）或未知（無法由現有資料評估）。在各個頻率分組中，不良反應依嚴重程度遞減來排序。這些不良反應是來自臨床試驗及上市後自行通報。

系統器官分類	MedDRA 常用術語
感染與寄生蟲	<u>不常見</u> ：鼻咽炎、咽炎、鼻竇炎 <u>未知</u> ：鼻炎
血液與淋巴系統疾病	<u>不常見</u> ：紅血球數目減少、血中氯升高
免疫系統疾病	<u>未知</u> ：過敏
精神疾病	<u>不常見</u> ：冷漠、憂鬱症、情緒沮喪、性慾降低、夢魘、神經質 <u>罕見</u> ：失眠
神經系統疾病	<u>不常見</u> ：運動功能障礙、健忘、暈眩、感覺異常、頭痛 <u>罕見</u> ：嗜睡、記憶受損 <u>未知</u> ：震顫、感覺不足、喪失味覺

眼部疾病	<u>常見</u>：視力模糊、眼睛刺激、眼睛疼痛、乾眼症、眼睛分泌物、眼睛瘙癢、眼睛有異物感、眼部充血 <u>不常見</u>：角膜糜爛、角膜炎、點狀角膜炎、角膜病變、眼部沈澱、角膜染色、角膜上皮缺損、角膜上皮病變、眼內壓升高、視神經杯盤比升高、角膜水腫、結膜炎、眼部腫脹、麥氏腺炎、複視、眩光、畏光、閃光、視力降低、過敏性結膜炎、眼翳、鞏膜色素沉澱、眼睛疲勞、眼部不適、眼睛異樣感、乾性角膜結膜炎、眼睛感覺遲鈍、結膜下囊腫、結膜充血、眼睛瘙癢、眼瞼結痂、眼瞼水腫、淚液增加 <u>未知</u>：角膜病變、視力異常、眼部過敏、睫毛脫落、眼瞼病變、眼瞼紅斑
耳朵與內耳疾病	<u>不常見</u>：耳鳴 <u>未知</u>：眩暈
心臟疾病	<u>不常見</u>：心肺窘迫、心絞痛、心搏過緩、心悸及心率不規則 <u>未知</u>：心律不整、心搏過速、高血壓、血壓上升、心率上升
呼吸、胸腔及縱隔疾病	<u>不常見</u>：呼吸困難、支氣管過度反應、咳嗽、鼻出血、咽喉疼痛、咽喉有刺激感、鼻充血、上呼吸道充血、鼻涕滴液、流鼻水、打噴嚏、鼻腔乾燥 <u>未知</u>：氣喘
胃腸道疾病	<u>常見</u>：口乾 <u>不常見</u>：食道炎、腹瀉、噁心、嘔吐、消化不良、上腹疼痛、腹部不適、胃部不適、脹氣、經常排便、胃腸疾病、口腔感覺缺失、口腔感覺異常
肝膽疾病	<u>未知</u>：肝功能檢查異常
皮膚及皮下組織疾病	<u>不常見</u>：蕁麻疹、皮疹、斑塊丘疹皮疹、全身性搔癢、掉髮、皮膚緊繃 <u>未知</u>：皮膚炎、紅斑
肌肉與結締組織疾病	<u>不常見</u>：背痛、肌肉痙攣、肌痛 <u>未知</u>：關節痛、四肢疼痛
腎臟與泌尿道疾病	<u>不常見</u>：腎臟疼痛 <u>未知</u>：頻尿
生殖系統與乳房疾病	<u>不常見</u>：勃起功能障礙
全身性疾病和用藥部位症狀	<u>不常見</u>：疼痛、胸部不適、無力、疲勞、感覺異常、感覺緊張不安、易怒 <u>未知</u>：胸痛、周邊水腫、心神不安、藥物殘留
受傷、中毒或使用程序引起的併發症	<u>不常見</u>：眼睛有異物感

於小型、短期的臨床試驗中，觀察到約有 12.5% 的小兒患者出現不良反應，其中大多數為局部、不嚴重的眼部反應，例如結膜充血、眼睛刺激、眼睛分泌物以及淚液增加（請一併參閱 5.1 節）。

味覺異常（點藥後口腔感覺有苦味或不尋常的味道）是臨床試驗中最常通報的 AZOPT 使用

相關全身性不良反應。這些不良反應很可能是點眼液經由鼻淚管而進入鼻咽所引起的。點藥後壓住鼻淚管使其閉合或輕輕閤眼，可能有助於減少這類副作用的發生（請一併參閱 4.2 節）。

AZOPT 是一種會出現全身性吸收的磺胺類碳酸酐酶抑制劑。全身性投予碳酸酐酶抑制劑常與胃腸道、神經系統、血液、腎臟與代謝方面的作用有關，局部投藥可能會發生與口服碳酸酐酶抑制劑同類型的副作用。

AZOPT 作為 travoprost 的輔助治療時，未觀察到非預期的不良反應。各有效成分單獨使用時所觀察到的不良反應，已涵蓋輔助治療中所見到的不良反應。

4.9 過量

AZOPT 眼藥水之藥物過量可從眼睛用溫水沖洗。

並無使用過量的案例報告。

治療時應採取症狀性及支持性療法。可能發生電解值不平衡或酸中毒狀態，並可能因而影響到中樞神經系統。應監測血中電解質濃度（尤其是鉀）及血液酸鹼度。

5. 藥理性質

5.1 藥物效力學性質

藥理治療分類：抗青光眼製劑及縮瞳劑、碳酸酐酶抑制劑，ATC 編碼：S01EC04。

碳酸酐酶（CA）是一種存在於體內多種組織（包括眼睛）中的酵素。碳酸酐酶會催化包括二氧化碳水合作用及碳酸脫水作用等可逆反應。

抑制眼睛睫狀突的碳酸酐酶能減少水狀液分泌，據猜測是藉由減緩重碳酸根離子生成而使鈉及體液傳輸減少所致。因此可降低眼內壓（IOP），眼內壓升高是視神經受損及青光眼視野喪失致病原因中主要的風險因子。Brinzolamide 是碳酸酐酶-II（CA-II）（眼睛中主要的同功異構酶）的抑制劑，於活體外對碳酸酐酶-II 的 IC_{50} 為 3.2 nM， K_i 為 0.13 nM。

臨床療效與安全性

研究 AZOPT 眼藥水作為前列腺素類似物 travoprost 附加療程時的降眼內壓（IOP）效果。將 travoprost 導入 4 週以後，隨機分配 IOP ≥ 19 毫米汞柱（mmHg）的病患接受外加的 brinzolamide 或 timolol 治療。Brinzolamide 組觀察到 IOP 的每日平均值再減少了 3.2 到 3.4 mmHg，timolol 組則再減少了 3.2 到 4.2 mmHg。Brinzolamide/travoprost 組的非嚴重型眼部不良反應整體發生率偏高，主要和局部刺激性的徵象有關。事件程度皆屬輕微，沒有影響到研究的整體中止率。一項 AZOPT 眼藥水的臨床試驗以 32 名 6 歲以下、診斷為青光眼或高眼壓症的小兒病患為對象。部分病患從未接受過 IOP 療程，其他人則有在服用降 IOP 的藥品。先前服用過降 IOP 藥品的病患可繼續使用他們的 IOP 藥品，直到開始進行 AZOPT 眼藥水的單一療程為止。

在從未接受過 IOP 療程的病患（10 名病患）當中，AZOPT 眼藥水的療效與先前在成人身上觀察到的療效十分接近，IOP 平均值與基準期相比減少幅度可達 5 mmHg。在局部投予降 IOP 藥品的病患（22 名病患）當中，AZOPT 眼藥水組的 IOP 平均值比基準期略高。

5.2 藥物動力學性質

吸收

於眼部使用 AZOPT 眼藥水之後，brinzolamide 會被全身性吸收，同時由於它對碳酸酐酶-II

(CA-II) 具有高度親和力，因此會累積在循環的紅血球 (RBC) 中，半衰期為 111 天。經過長期的口服與眼部使用，brinzolamide 在 RBC 內的濃度會達到大約 20 μM 的飽和平均濃度。在此 brinzolamide 的濃度與一項藥物動力學研究中口服 brinzolamide 所達到的 RBC 濃度 (22 - 27 μM) 十分接近，該項研究的健康志願者每天服用 2 次 1 毫克 (mg) 的 brinzolamide 膠囊長達 32 週，並測量 RBC 的碳酸酐酶活性來評估碳酸酐酶的全身性抑制程度。此外，藥物在經過眼部使用和口服之後，其代謝物 N-desethyl brinzolamide 也會與碳酸酐酶結合，並堆積在 RBC 內。然而，碳酸酐酶在飽和濃度下的抑制程度尚不足以造成全身性的影響。除此之外，在眼睛局部使用 AZOPT 眼藥水後，brinzolamide 和 N-desethyl brinzolamide 的血漿濃度通常會接近、甚至低於定量下限 (7.5 ng/ml)。

腎臟中度損傷的受試者 (肌酸酐清除率為 30 – 60 ml/分鐘) 每天口服 2 次 1 mg 的 brinzolamide 達 54 週。經過 4 週的治療，brinzolamide 的 RBC 濃度範圍約在 20 到 40 μM 之間。穩定期的 brinzolamide 及其代謝物在 RBC 中的濃度範圍分別介於 22.0 到 46.1 和 17.1 到 88.6 μM 之間。N-desethyl brinzolamide 的 RBC 濃度上升、所有 RBC 的 CA 活性下降、肌酸酐清除率則持續下降，但 brinzolamide 的紅血球濃度和碳酸酐酶 II 的活性仍維持不變。

分佈

Brinzolamide 和人類的血漿蛋白結合度中等 (~ 60%)；因此，與其他同樣會結合血漿蛋白的化合物發生藥物交互作用的風險並不高。根據對兔子的色素和非色素性研究，brinzolamide 和黑色素的結合度中等。不過，比起黑色素結合力，brinzolamide 的 RBC 結合力更容易影響 brinzolamide 的半衰期。

兔子在局部使用 AZOPT 眼藥水之後，brinzolamide 會分佈到眼部的組織裡。單次局部投藥後，眼前方組織的濃度會比後方組織高；但在多次投藥之後，由於藥物具有高度親和力，會與碳酸酐酶 II 酵素緊密結合，因此會累積在眼部的多個組織裡。如此會造成藥物在虹膜—睫狀體、脈絡膜、視網膜和水晶體的半衰期拉長，接近血液中的半衰期 (水晶體除外，半衰期比血液更長)。多次投藥之後，brinzolamide 會透過血液循環而累積在後方組織，例如視網膜和脈絡膜，因而造成 $T_{\max}$ 和半衰期拉長。相反地，水樣液、玻璃樣液和血漿的半衰期相對較短，由於這些組織缺乏碳酸酐酶，因此每天投藥 2 回 (BID) 或 3 回 (TID) 也不會造成藥物累積。

代謝

N-desethyl brinzolamide 是主要的人體代謝物，可在血液和尿液中見到。已知這種代謝物也是一種碳酸酐酶抑制劑。細胞色素 P-450 CYP3A4 是負責形成這種代謝物的主要酵素；不過其他的 P-450 似乎也有助於清除 brinzolamide。當 brinzolamide 的濃度達到 1000 ng/ml 以上時即不受 P-450 抑制，此時相當於穩定期人類血漿濃度的 100 倍以上。除了 N-desethyl brinzolamide 以外，人類尿液中也可以偵測到其他的代謝物：O-desmethyl brinzolamide 和

N-desmethoxypropyl brinzolamide。這些代謝物並非人類特有，對非人類的物種口服投予 brinzolamide 之後也可以找到這些代謝物。目前尚未觀察到 R-enantiomer 異構化成 S-enantiomer 的現象。

排除

Brinzolamide 主要以原型藥的方式由腎臟清除 (60%)。大約 20% 的劑量會以代謝物的形式進入尿液。

5.3 臨床前安全性數據

非臨床數據顯示，根據安全性藥理學、重複劑量毒性、基因毒性和致癌性等常規研究，brinzolamide 對於人體並沒有特別的危害。只有在暴露量明顯超出最大人體暴露量時才會觀察到非臨床發育毒性，意味著和臨床用藥沒有什麼關連性。

局部眼睛投予 Brinzolamide 於兔子，以 1%、2% 及 4% 之濃度，每天四次，為期 1-6 個月，導致輕微的、統計學上有意義之角膜厚度增加；這些變化在其它物種並未被觀察到。以每天每公斤 8 毫克的劑量（人類眼用建議劑量的 250 倍），長期投予 Brinzolamide 於大鼠，結果導致了與碳酸酐酶抑制有相關性之變化（亦即：尿量及電解質變化、血清電解質稍微的差異）。

小雌鼠每天每公斤口服 Brinzolamide 10 毫克（達到人類眼用建議劑量的 250 倍），投予 24 個月，觀察到膀胱瘤在統計學上有意義的增加。小雌鼠間以每天每公斤 1、3 及 10 毫克，以及小雄鼠間以每天每公斤 3 及 10 毫克之劑量，與劑量有相關性的增生變化在膀胱被觀察到。膀胱瘤的出現增高，此在統計學上是有意義的，此主要被認為是由於對小鼠有特異性的腫瘤發生增加。

毒性發生的研究，是以兔子口服 Brinzolamide 達每天每公斤 6 毫克之劑量（人類眼用建議劑量的 125 倍），忽略掉有意義之母體毒性，其對胎兒的發生上並未顯示有影響。於大鼠之類似研究，以 Brinzolamide 每天每公斤 18 毫克之劑量（人類眼用建議劑量的 375 倍），導致稍微降低了母鼠胎兒頭顱及胸骨之骨化，但每天每公斤 6 毫克之劑量則不會。這些所見發生在引起代謝性酸中毒，與降低母體體重之增加及降低胎兒重量的劑量。口服 Brinzolamide，與劑量有相關性的胎重減少，從在每天每公斤 2 毫克時稍微的降低（約 5-6%），到每天每公斤 18 毫克時將近 14% 的降低，於母鼠之小鼠被觀察到。

6. 製劑資料

6.1 賦型劑

Benzalkonium chloride、mannitol、carbomer 974P、tyloxapol、edetate disodium、氯化鈉、氫氯酸/氫氧化鈉（用以調整 pH 值）和純水。

6.2 不相容性

無資料顯示。

6.3 貯存特殊注意事項

貯於 4°-30°C（39°-86°F）之環境。

首次開封後 4 週。

超過包裝上的有效期限時請勿使用。

請置於兒童拿不到及看不見之處。

6.4 包裝容器材質與容量

5 ml 不透明低密度聚乙烯瓶，附有聚乙烯螺旋蓋（droptainer）。

供應下列包裝規格：外盒內含有 1 x 5 ml 及 3 x 5 ml 瓶裝。並非所有包裝大小均於市面上販售。

6.5 特別預防措施的處置

沒有特殊要求。

任何未使用的產品或廢棄物應按照當地的要求進行處置。

*商標為 Novartis 所擁有



製造廠： s.a. ALCON-COUVREUR n.v.

廠 址： Rijksweg 14, B-2870 Puurs, Belgium.

藥 商： 瑞士商愛爾康大藥廠股份有限公司台灣分公司

地 址： 新北市新店區寶中路 119 號 4 樓

電 話： (02) 2917-2468

英文版次：64916-0/05-2014