

青光眼・高眼壓治療劑

本藥須由醫師處方使用

大塚美特朗[®]持續性點眼液 1%
Mikelan[®] LA Ophthalmic Solution 1%

衛署藥輸字第 024978 號

大塚美特朗[®]持續性點眼液 2%
Mikelan[®] LA Ophthalmic Solution 2%

衛署藥輸字第 024977 號

【禁忌】 本劑不可用於下列患者：

- 控制不佳的心不全，竇性徐脈，房室阻斷（2 級或 3 級），或心原性休克的患者。[因本劑的 β 阻斷作用會引起心傳導系統及心輸出量的抑制，可能使這些疾病或症狀惡化。]
- 曾患有或出現支氣管氣喘，支氣管痙攣症狀或嚴重慢性肺阻塞的患者。[因本劑的 β 阻斷作用會引起支氣管收縮作用，可能使這些疾病或症狀惡化。]
- 對本劑之任何成分曾過敏的患者。

【組成】

商品名	有效成分	非活性成分
Mikelan [®] 持續性點眼液 1%	每 mL 含 carteolol hydrochloride 10 mg	Benzalkonium chloride solution, sodium chloride (isotonizing agent), sodium dihydrogen phosphate dihydrate, disodium hydrogen phosphate anhydrous, sodium hydroxide (pH adjuster), alginic acid, and purified water.
Mikelan [®] 持續性點眼液 2%	每 mL 含 carteolol hydrochloride 20 mg	

【性狀】

Mikelan[®]持續性點眼液為一無菌、澄清無色的溶液，pH 為 6.2~7.2，與生理食鹽水之滲透壓比約為 1。

【有效成分之物理化學性質】

一般名：Carteolol hydrochloride (JAN)

化學名：5-[(2*RS*)-3-(1,1-Dimethylethyl)amino-2-hydroxypropyloxy]-3,4-dihydroquinolin-2(1*H*)-one monohydrochloride

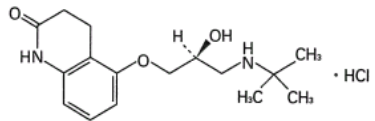
分子式：C₁₆H₂₄N₂O₃·HCl

分子量：328.83

熔點：約 277℃（分解）

性狀：Carteolol hydrochloride 為白色結晶或結晶性粉末，可溶於水，略溶於甲醇，極微溶於乙醇（95）及醋酸（100），幾乎不溶於乙醚。 Carteolol hydrochloride 1.0 g 溶於 100 mL 水中，其溶液 pH 為 5.0~6.0。水溶液（1→20）無旋光性。

構造式：



及 鏡像異構物

【適應症】 青光眼、高眼壓

【用法・用量】

通常成人劑量為 Mikelan[®]持續性點眼液 1%，每眼 1 次 1 滴，1 天 1 次。如果臨床效果不明顯時，可用 Mikelan[®]持續性點眼液 2%，每眼 1 次 1 滴，1 天 1 次。

<用法用量上的注意>

當需同時投與其他點眼液時，請在使用其他點眼液後至少間隔 10 分鐘，再使用 Mikelan[®]持續性點眼液。（參閱 **2.重要注意事項(1)**）

【注意事項】

1. 慎重投與（下列患者請慎重使用本劑）

- (1)因肺高血壓引起的右心功能不全的患者。[心機能可能受抑制，而使症狀惡化。]
- (2)充血性心衰竭的患者。[心機能可能受抑制，而使症狀惡化。]
- (3)控制不佳的糖尿病患者。[本劑可能會引起低血糖並使其症狀不易被察覺，因此必須監測血糖值。]
- (4)糖尿病性酮酸中毒及代謝性酸中毒的患者。[本劑可能使酸中毒導致的心肌收縮力之抑制惡化。]

2. 重要注意事項

- (1)Mikelan[®]持續性點眼液含 alginic acid，而可延長製劑保留在眼睛表面的時間，而達到一個持續性的眼內壓降低作用。當同時投與其他點眼液時，Mikelan[®]持續性點眼液可能影響其他點眼液的吸收或其他點眼液可能影響 Mikelan[®]持續性點眼液眼內壓降低作用的持久性。因此，當需同時投與其他點眼液時，請在使用其他點眼液後至少間隔 10 分鐘，再使用 Mikelan[®]持續性點眼液。然而，假如必須先使用 Mikelan[®]持續性點眼液，請在有充分間隔的時間後再使用其他的點眼液。
- (2)雖然本劑是局部投與，但是仍能進入全身性循環，造成和 β 阻斷劑全身投與相同的副作用，應注意這類副作用發生的可能性。

3. 藥物相互作用

本劑與下列藥劑併用時注意事項		
藥品名	臨床症狀與處置	作用機轉及危險因子
β 阻斷劑（全身性投與）	併用左列藥劑會增強二者的全身性 β 阻斷作用。併用時，應採減量等適當處置。	二者併用會增強 β 阻斷作用。
交感神經抑制劑（Reserpine, etc.）	併用左列藥劑可能會過度抑制交感神經活性。併用時，應採減量等適當處置。	二者併用會加強交感神經抑制作用。
鈣離子阻斷劑（Verapamil HCl, Diltiazem HCl, etc. ）	併用左列藥劑可能誘發充血性心衰竭或心臟傳導障礙如徐脈和房室阻斷。併用時應調整劑量或做其他合宜的處置。	可能會加強併用藥品的藥理作用。
Adrenaline	已有報告指出，併用與本劑具有相同藥理作用的眼用 timolol maleate，會加強 adrenaline 的散瞳作用。	Adrenaline 之 β 受體作用可能被抑制，導致只有 α 受體的作用強化。

4. 不良反應

（在日本執行之臨床研究）

使用 Mikelan[®]持續性點眼液 1%治療的 74 個症例中有 9 例（12.2%）發生藥品不良反應。觀察到的眼科方面的不良反應包括視覺模糊、搔癢、乾眼、結膜充血、結膜水腫和眼分泌物各 1 例（1.4%）。全身性的不良反應包括頭暈 2 例（2.7%）及頭痛、噁心和皮膚炎各 1 例（1.4%）。

（在其他國家執行之臨床研究）

海外的臨床試驗 218 個症例中有 12 例（5.5%）發生藥品不良反應。觀察到的眼科方面的不良反應包括點狀角膜炎 3 例（1.4%）和眼睛刺激 1 例（0.5%）。全身性的不良反應包括苦味感 4 例（1.8%）、頭暈 2 例（0.9%）、徐脈 1 例（0.5%）和呼吸困難 1 例（0.5%）。

（參考用）

根據 Arteoptic[®]點眼液 1% & 2% 臨床研究和臨床經驗調查的結果，3,440 個症例中有 148 例（4.3%）發生藥品不良反應。（上述數值為核准上市至再審查完畢的資料。）

下列為 Arteoptic[®]點眼液 1% & 2%或 Mikelan[®]持續性點眼液 1% & 2% 上市至今的不良反應報告。（包括沒有發生頻率的不良反應報告）

- (1) 重大的不良反應（發生頻率不明*）
 - 1) 氣喘發作：氣喘發作可能發生。假如咳嗽或呼吸困難症狀發生，須立即停藥，並做適當的處置。
 - 2) 暈厥：嚴重徐脈（如竇不全症候群）時可能發生暈厥，當發生這些症狀時，應立即停藥，並做適當的處置。
 - 3) 與本劑具相同藥理作用的藥品曾出現有眼部天皰瘡（ocular pemphigoid）、房室阻斷、心搏停止、充血性心衰竭、腦缺血、腦血管疾患，和全身性紅斑性狼瘡的報告。
- (2) 其它不良反應

種類/頻率	≥ 0.1% , < 5%	< 0.1%	*頻率不明
眼科	刺激反應（刺痛、灼熱感、發癢、乾眼等），視覺模糊，異物感，眼分泌物，結膜炎，眼瞼炎，眼瞼腫脹，畏光，角膜受損（如：角膜炎、角膜糜爛、瀰漫性混濁等）	眼瞼發紅等	眼底黃斑水腫和混濁 ^{註一} ；視力異常
心血管系	徐脈	胸痛，心律不整等	房竇停止，心悸，低血壓
呼吸系	呼吸困難	咽喉症狀（異物感等）	鼻部症狀（噴嚏、流鼻水、鼻阻塞），咳嗽
其他	頭痛、不適、倦怠感、頭暈、噁心、味覺不正常（苦味感等）、皮膚炎		血糖降低、皮疹、肌肉痛、虛弱、抑鬱及嚴重重症肌無力惡化 ^{註二} 。

注一）患有無晶狀體或眼底病變的患者，長期使用本劑可能發生此類眼部症狀。因此，使用本劑治療期間，應定期進行視力及眼底鏡檢查。

注二）與本劑具相同藥理作用的藥品曾出現重症肌無力的報告。

注一）上述的不良反應，可能是 Mikelan[®]持續性點眼液也可能是 Arteoptic[®]點眼液有較高的發生頻率。
* 由自發性報告、國外報告、以及與本劑相同藥理作用之藥品的報告指出，此類不良反應發生的頻率不明。

5. 對高齡者的投與

一般而言，高齡者的生理機能低下，請慎重投與。

6. 孕婦、產婦及授乳婦等之投與

- (1) 本劑對孕婦的安全性尚未確立，孕婦或可能懷孕的婦女應權衡治療效益大於任何可能發生的危險性時，才可使用本劑。
- (2) 動物（老鼠）實驗報告指出，本劑會出現在乳汁中，故不建議使用於授乳婦女，如果必須使用本劑，授乳婦必須停止授乳。

7. 兒童的投與

對早產兒、新生兒、哺乳幼兒、幼兒、兒童的安全性尚未確立（臨床使用經驗少）。（營養不良的兒童使用本劑曾有低血糖的報告。若有低血糖症狀出現時，應小心觀察並採取適當的處置。如果患者可以經口攝食，可以給予方糖或糖果；如果患者因低血糖而意識不清或痙攣，應靜脈注射葡萄糖液。）

8. 使用上的注意事項：

- (1) 投與途徑：本劑只適於點眼用。
- (2) 投與方法：
 - 1) 使用本劑時，患者應臉部上仰，張開眼瞼，滴入本劑後，以手指輕壓淚囊 1-5 分鐘。
 - 2) 點眼時，容器尖端請勿直接接觸眼睛。

【藥動學】

1. 血漿濃度

7 名患有原發性開角型青光眼或高眼壓症的患者，兩眼各點 1 滴 Mikelan[®]持續性點眼液 2%或 Arteoptic[®]點眼液 2%，最高血漿 carteolol 濃度分別為 1.727±0.651 及 1.180±0.384 ng/mL。

22 名患有開角型青光眼或高眼壓症的外國患者，以交叉方式持續 9 週的時間，兩眼各點 1 滴 Mikelan[®]持續性點眼液 2%（每天一次）或 Arteoptic[®]點眼液 2%（每天二次），最高血漿 carteolol 濃度分別為 1.76±0.86 and 2.94±1.48 ng/mL。

2. 負責藥物肝臟氧化作用及代謝的細胞色素 P450 異構酶

（Cytochrome P450 Isozyme）
主要與 carteolol 代謝有關的酵素是 CYP2D6¹⁾。

【臨床研究】

1. 眼壓降低作用

- 1) 在一個針對患有高眼壓症（原發性開角型青光眼和高眼壓症）的患者，在日本 27 個機構所進行的第三期試驗（Phase 3 study），Mikelan[®]持續性點眼液 1%（每天一次，每眼一次 1 滴，持續八週）與 Arteoptic[®]點眼液 1%（每天二次，每眼一次 1 滴，持續八週）具有同等的眼壓降低作用。（圖 1 和表 1）

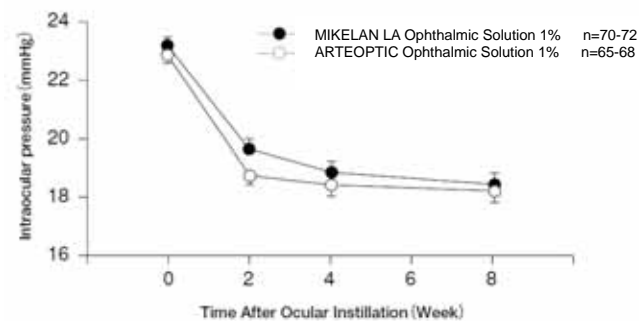


圖 1 持續八週、每天投與一次 Mikelan[®]持續性點眼液 1% 的眼壓變化情形
早上 9-11 點之間所測量的投藥前眼壓值 (平均值±標準誤差)

表 1 比較 Mikelan[®]持續性點眼液 1% (每天一次, 持續八週) 與 Arteoptic[®]點眼液 1% (每天二次, 持續八週) 的眼壓降低作用 (早上 9-11 點之間所測量的投藥前眼壓值: 意向治療分析 [intent-to-treat analysis] 症例)

製劑	病例數	眼壓降低 (mmHg)	差	95% 信賴區間
MIKELAN LA Ophthalmic Solution 1%	70	-4.6±0.3	0.09±0.39	-0.67 to 0.85
ARTEOPTIC Ophthalmic Solution 1%	65	-4.6±0.2		

眼壓降低數值: 平均值±標準誤差
病例數: 完成 8 週治療的病患人數

2) 日本以外地區的臨床結果 (參考用)

(1) Mikelan[®]持續性點眼液 1%

針對 151 名患有高眼壓症 (原發性開角型青光眼或高眼壓症) 的患者所進行的多中心雙盲試驗, Mikelan[®]持續性點眼液 1% (每天一次, 每眼一次 1 滴, 持續 60 天) 與 Arteoptic[®]點眼液 1% (每天二次, 每眼一次 1 滴, 持續 60 天) 具有同等的眼壓降低作用。(圖 2 和表 2)

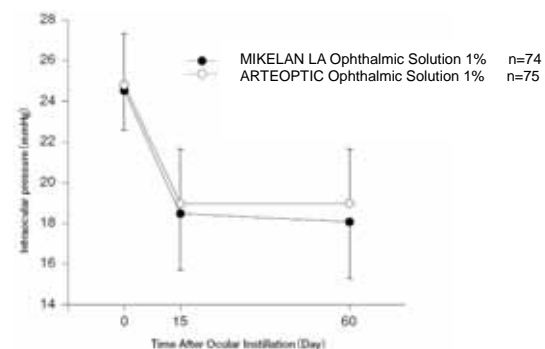


圖 2 持續 60 天、每天投與一次 Mikelan[®]持續性點眼液 1% 的眼壓變化情形
早上 9 點所測量的投藥前眼壓值 (平均值±標準誤差)

表 2 比較 Mikelan[®]持續性點眼液 1% (每天一次, 持續 60 天) 與 Arteoptic[®]點眼液 1% (每天二次, 持續 60 天) 的眼壓降低作

用 (早上 9 點所測量的投藥前眼壓值: 意向治療分析 [intent-to-treat analysis] 症例)

製劑	病例數	眼壓降低 (mmHg)	差	95% 信賴區間
MIKELAN LA Ophthalmic Solution 1%	74	-6.32±2.87	-0.65±0.51	-1.66 to 0.34
ARTEOPTIC Ophthalmic Solution 1%	75	-5.67±3.30		

眼壓降低數值: 平均值±標準偏差;
差: 平均值±標準誤差
病例數: 完成 60 天治療的病患人數

(2) Mikelan[®]持續性點眼液 2%

針對 236 名患有高眼壓症 (原發性開角型青光眼或高眼壓症) 的患者所進行的多中心雙盲試驗, Mikelan[®]持續性點眼液 2% (每天一次, 每眼一次 1 滴, 持續 60 天) 與 Arteoptic[®]點眼液 2% (每天二次, 每眼一次 1 滴, 持續 60 天) 具有同等的眼壓降低作用。(圖 3 和表 3) Mikelan[®]持續性點眼液 2% 的眼壓降低效果穩定維持 120 天。

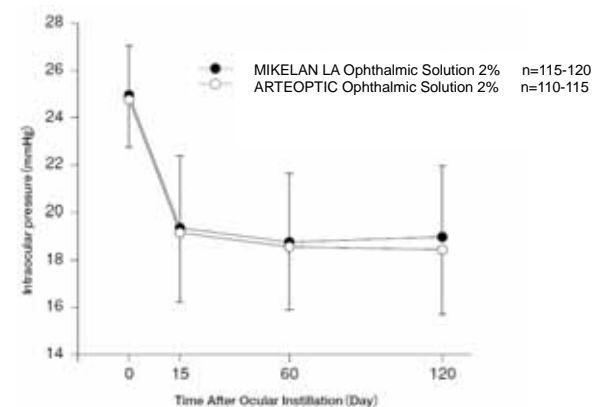


圖 3 持續 120 天、每天投與一次 Mikelan[®]持續性點眼液 2% 的眼壓變化情形
早上 9 點所測量的投藥前眼壓值 (平均值±標準誤差)

表 3 比較 Mikelan[®]持續性點眼液 2% (每天一次, 持續 60 天) 與 Arteoptic[®]點眼液 2% (每天二次, 持續 60 天) 的眼壓降低作用 (早上 9 點所測量的投藥前眼壓值: 意向治療分析 [intent-to-treat analysis] 症例)

製劑	病例數	眼壓降低 (mmHg)	差	95% 信賴區間
MIKELAN LA Ophthalmic Solution 2%	117	-6.09±3.18	0.004±0.411	-0.80 to 0.81
ARTEOPTIC Ophthalmic Solution 2%	111	-6.09±2.97		

眼壓降低數值: 平均值±標準偏差;
差: 平均值±標準誤差
病例數: 完成 60 天治療的病患人數

【藥理】

1. 眼內壓降低效果

- 白兔和有色兔以 Mikelan[®]持續性點眼液 1% & 2% 點眼, 可持續地抑制因水負荷所引起的眼內壓上升情形。
- 兔子以 carteolol hydrochloride 0.25% - 2% 溶液點眼, 可持續降低眼內壓, 其降眼壓效果和用量具有正相關性。
- 兔子以 carteolol hydrochloride 0.1% - 2% 溶液點眼, 可明顯地抑制因水負荷所引起的眼內壓上升情形。
- 獵犬以 carteolol hydrochloride 1% - 4% 溶液點眼, 1 次 0.1 mL, 1 天 2 次, 治療 8 週後, 其降低眼內壓的效果仍可維持不變。³⁾

2. β-阻斷作用

- Carteolol hydrochloride 表現強效 β-阻斷作用, 具內因性擬交感神經活性 (intrinsic sympathomimetic activity)。⁴⁾

3. 降低眼壓的作用機轉

- 健康正常人使用螢光計以及青光眼及高眼壓症患者使用眼壓計測量得到的研究結果顯示: Carteolol hydrochloride 的降眼壓作用機轉可能是減少眼房水形成。^{5,6)}

【貯存法】儲存於 25°C 以下 (打開鋁箔包裝後, 請避光儲存)

【使用期限】在外盒標示的期限內使用
(開封後, 請即時使用)

【包裝】大塚美特朗[®]持續性點眼液 1%: 2.5 mL/瓶
大塚美特朗[®]持續性點眼液 2%: 2.5 mL/瓶

【主要文獻】

- 1) Kudo S et al: Eur J Clin Pharmacol, 52, 479-485, 1997.
- 2) Demailly P et al: Br J Ophthalmol, 85, 921-924, 2001.
- 3) Watanabe K et al: Oyoyakuri (Pharmacometrics) 26 (1), 1-8, 1983.
- 4) Yabuuchi Y et al: Jpn J Pharmacol, 24, 853-861, 1974.
- 5) Araie M et al: Nippon Ganka Gakkai Zasshi (Acta Societatis Ophthalmologicae Japonica) 84 (12), 2085-2091, 1980.
- 6) Matsuo T et al: Ganka Rinsho Iho (Jpn Rev Clin Ophthal) 77 (10), 1654-1657, 1983.

本商標由日本大塚製藥株式會社授權台灣大塚製藥公司使用

製造廠: Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd. Tokushima Factory
463-10, Kagasuno, Kawauchi-cho, Tokushima-city, Tokushima
771-0192, Japan

包裝廠: 台灣大塚製藥股份有限公司中壢工廠
桃園縣中壢市吉林路 15 號

藥商: 台灣大塚製藥股份有限公司
台北市復興北路 378 號 11 樓