

傲迪適[®]眼後段植入劑

OZURDEX[®] (dexamethasone intravitreal implant) 0.7mg

衛署藥輸字第025360號

本藥限由醫師使用

完整開立處方資訊

1. 藥品名稱

OZURDEX[®] 0.7 mg 玻璃體內植入物注射器

2. 定性與定量組成

各植入物含 0.7 mg dexamethasone。

詳細賦形劑清單請見第 6.1 節。

3. 藥物劑型

玻璃體內植入物注射器。

拋棄式注射器材，含有肉眼無法看見的桿狀植入物。植入物的直徑約 0.46 mm，長度約 6 mm。

4. 臨床資訊

4.1 適應症

因 BRVO (Branch Retinal Vein Occlusion) 或 CRVO (Central Retinal Vein Occlusion) 導致黃斑部水腫。用於影響眼後段的非感染性葡萄膜炎的治療。

4.2 藥量學與投藥方法

OZURDEX[®] 必須由具有玻璃體內注射經驗的合格眼科醫師進行投藥。

藥量學

建議劑量為於罹病眼部的玻璃體內注射 1 劑 OZURDEX[®] 植入物。不建議雙眼同時接受注射(請見第 4.4 節)。

有關重複用藥間隔低於 6 個月的資料相當有限(請見第 5.1 節)。目前尚無在視網膜靜脈阻塞案例中重複使用超過 2 劑植入物的經驗。

患者完成注射後應接受監測，以確保若出現感染或眼壓增加時，可及早接受治療(請見第 4.4 節)。

特殊族群

老年人(≥ 65 歲)

不需調整老年患者的劑量。

腎功能異常

目前尚未針對腎功能異常患者進行 OZURDEX[®] 試驗，然而對於此族群不需有特殊考量。

肝功能異常患者

目前尚未針對肝功能異常患者進行 OZURDEX[®] 試驗，然而對於此族群不需有特殊考量。

小兒族群

OZURDEX[®] 尚未建立小兒族群的安全性與療效。

投藥方法

單次玻璃體內植入物注射器，僅限玻璃體內使用。

每個注射器只能用於治療一隻眼睛。

進行玻璃體內注射程序時應保持無菌，包括使用無菌手套、無菌覆蓋巾以及無菌開眼器(或其類似物)。

注射程序前以及注射當天應先局部點用廣效抗菌眼藥水。應使用適當的局部麻醉。從紙盒內取出鋁箔袋並檢查是否有破損(請參閱第 6.4 節)。接著，請於無菌區域拆開鋁箔袋，並將注射器輕置於無菌盤上。小心移除注射器的帽蓋。鋁箔袋一旦打開後，應立即使用注射器。

一手握住注射器，拉掉注射器的安全護片。請勿扭折安全護片。將針頭的斜面背對鞏膜朝上(使注射者能夠看到針頭的開口)，注射器的長軸平行於眼輪部(limbus)，將針頭緩緩斜行插入鞏膜內約 1 mm 深，再將針頭轉向朝著眼睛中央，插入玻璃體腔內，直到矽膠套碰到結膜為止。緩慢壓下推進鈕直到聽見喀一聲為止。在把注射器從眼部抽出前，請確認推進鈕已經完全壓下，且與注射器表面卡平不再注入(Before withdrawing the applicator from the eye, make sure that the actuator button is fully pressed and has locked flush with the applicator surface.)。順著插入玻璃體時相同的方向移出針頭。

注射 OZURDEX[®] 後，隨即透過間接眼底鏡於注射象限內確認是否植入成功。大部分案例都可經由這種方式看到植入結果。若無法看到植入物，可用無菌棉棒輕輕壓住注射部位即可看到植入物。

接受玻璃體內注射後，患者應繼續接受廣效抗菌藥物治療。

4.3 禁忌症

OZURDEX[®] 禁用於

- 對其活性成分或任一賦形劑過敏者。
- 具有或疑似具有眼部或眼周感染(Periocular infection)，包括大部分發生於角膜與結膜的病毒性疾病，例如活動性單純皰疹病毒性上皮角膜炎(樹枝狀角膜炎)、牛痘(vaccinia)、水痘、分枝桿菌感染及真菌疾病。
- 無法單靠藥物有效控制的晚期青光眼。
- 晶狀體後囊部破裂之無晶狀體患眼。
- 晶狀體後囊部破裂以及植入前房人工水晶體之患眼。

4.4 特殊使用警語與注意事項

以下情況不建議使用：

1. 患有活動性或不活動性 toxoplasmosis 患者。

2. 明顯鞏膜變薄或鞏膜突出或有可能因使用此劑型導致鞏膜破裂者。
3. 使用抗凝血劑或有可能因使用此劑型導致玻璃體內出血者。

監測

任何玻璃體內注射都可能造成眼內炎、眼內發炎、眼壓增加以及視網膜剝離。必須總是使用正確的無菌注射技術。此外，患者完成注射後應接受監測，以確保若出現感染或眼壓增加時，可及早接受治療。監測方式包括：注射後立即檢查視神經頭血流量、注射後30分鐘內進行眼壓檢查以及注射後2至7日間進行生物顯微鏡檢查(biomicroscopy)。必須要求患者不可延誤通報任何疑似眼內炎的症狀或任何上述不良反應。

不良反應

使用皮質類固醇可能造成後囊下白內障(posterior subcapsular cataracts)與青光眼，也可能造成繼發性眼部感染。

在臨床試驗中，白內障較常發生於有晶狀體(phakic lens)並接受第2劑注射的患者(請見第4.8節)；在368位患者中只有1位患者在第1次治療期間需要進行白內障手術，而302位患者中有3位在第2次治療期間需要接受白內障手術。

如同預期，接受眼內類固醇治療與玻璃體內注射的患者中可能觀察到眼壓(IOP)增加。眼壓比基期(baseline)增加 ≥ 10 mmHg的患者中，絕大多數在注射後約第60天出現此類眼壓增加的不良反應。年齡低於45歲的患者較容易出現眼壓增加的不良反應。因此，有必要定期監測眼壓並視需要適當控制任何注射後壓力上升的狀況。

其他警語與注意事項

有眼部單純皰疹病史的患者應謹慎使用皮質類固醇，且皮質類固醇不可用於目前具有眼部單純皰疹的患者。

目前尚未針對雙眼同時使用 OZURDEX[®]的安全性與療效進行試驗。因此不建議雙眼同時使用此藥物。

目前尚未針對無晶狀體患者進 OZURDEX[®] 試驗，因此這類患者應謹慎使用 OZURDEX[®]。

目前尚未針對因視網膜靜脈阻塞(RVO)而引發黃斑水腫且有明顯視網膜缺血的患者進行 OZURDEX[®] 試驗。因此不建議使用 OZURDEX[®]。

使用 OZURDEX[®] 的患者中約有 1.7% 接受抗凝血劑治療；這些患者未出現出血性的不良反應。超過 40% 的患者在臨床試驗期間的部分階段曾使用抗血小板藥物，例如 clopidogrel。臨床試驗時接受抗血小板治療的患者中，接受 OZURDEX[®] 注射者(27%) 出現出血性不良反應的比例高於對照組(20%)。最常見的出血性不良反應為結膜出血(24%)。使用抗血小板藥物的患者應謹慎使用 OZURDEX[®]。

4.5 與其他藥物的交互作用以及其他形式的交互作用

目前尚未進行任何交互作用的試驗。

由於全身性吸收量有限，因此預期不會出現交互作用。

4.6 生殖能力、懷孕與授乳

懷孕

致畸胎作用：懷孕藥物分類 C

動物試驗發現使用外用眼部用藥後出現致畸胎作用(請見第 5.3 節)。目前在懷孕婦女接受玻璃體內注射 dexamethasone 方面尚無足夠的資料。懷孕期間若使用長期全身性糖化皮質類固醇治療，將會增加子宮內發育遲緩以及新生兒腎上腺功能不全的風險。因此儘管使用局部眼內治療的全身性 dexamethasone 曝藥量相當低，懷孕期間仍不建議使用 OZURDEX[®]，除非潛在利益可抵銷對胎兒的潛在風險。

授乳

Dexamethasone 會分泌至母乳。但從投藥途徑以及所造成的血中濃度來看，預期此藥物不會對嬰兒造成影響。除非有明確的需要，授乳期間仍不建議使用 OZURDEX[®]。

生殖能力

目前無生殖能力的相關資料。

4.7 對駕車及操作機械能力的影響

患者接受 OZURDEX[®] 玻璃體內注射後可能會出現短暫的視力下降(請見第 4.8 節)。患者在視力恢復前不應開車或操作機器。

4.8 副作用

a) 目前已有兩項第 III 期隨機分配、雙盲、模擬(sham)對照試驗，其中納入伴隨視網膜中央靜脈阻塞或視網膜分枝靜脈阻塞出現黃斑水腫的患者，以對 OZURDEX[®] 進行臨床安全性評估。這兩項第 III 期試驗中，共有 427 位患者經隨機分配至接受 OZURDEX[®]，而有 426 位分配至模擬組。共有 401 位(94%)隨機分配至接受 OZURDEX[®] 治療的患者完成初步治療期(至第 180 天)。

共有 47.3% 的患者出現至少 1 件不良反應。接受 OZURDEX[®] 的患者中，最常見的不良反應為眼壓增加(24.0%)與結膜出血(14.7%)。

BRVO 患者的不良反應數據與 CRVO 患者類似，但 CRVO 患者子組別的整體不良反應發生率較高。

b) 下列資訊合併了三項隨機分配、模擬對照、為期 6 個月的臨床試驗結果(兩項為視網膜靜脈阻塞之試驗，一項為眼後段葡萄膜炎之試驗)。

試驗開始前 6 個月有大於 2% 病患通報之不良反應

MeDRA 用語	OZURDEX [®] N=497 (%)	模擬組 N=498 (%)
眼內壓力增加	125 (25%)	10 (2%)
結膜出血	108 (22%)	79 (16%)
眼睛痛	40 (8%)	26 (5%)
結膜充血	33 (7%)	27 (5%)
高眼壓症	23 (5%)	3 (1%)
白內障	24 (5%)	10 (2%)
玻璃體脫離	12 (2%)	8 (2%)
頭痛	19 (4%)	12 (2%)

- c) 使用 OZURDEX[®]後的眼壓(IOP)增加情況於第 60 日最高，而在第 180 日回復至基期數值。眼壓上升不需要接受治療，或可暫時以外用降眼壓藥物加以控制。初步治療期間，有 0.7% (3/421)使用 OZURDEX[®]的患者其接受試驗的眼睛須進行雷射或手術程序，以控制 IOP 上升的狀況，相較之下模擬組為 0.2% (1/423)。

341 位患者接受第 2 劑 OZURDEX[®]注射後，其不良反應分析與接受第 1 劑注射後的結果相近。共有 54%的患者出現至少 1 件不良反應。IOP 增加的發生率(24.9%)與接受第 1 劑注射後的發生率類似，且同樣於開放性試驗第 180 日回復到基期數值。1 年後白內障的整體發生率高於前 6 個月。

4.9 用藥過量

若用藥過量，且主治醫師認為必要時，應監測並治療眼壓增加問題。

4.10 上市後經驗

OZURDEX[®]於上市後臨床實務使用上，曾發生某些不良反應，因為這些反應是屬於自發性通報和來自於數目無法估算的群體，所以無法估計反應發生的頻率。這些反應之所以被納入是因其通報的頻率和/或使用本品有因果關係的可能性，例如：

眼部疾病

眼內炎

低眼壓（因注射造成之玻璃體溢漏）

視網膜剝離

一般疾病和注射部位的狀況

裝置插入後造成之併發症（植入位置錯誤）

裝置位移可能造成角膜水腫

5. 藥理學特性

5.1 藥效學特性

藥物治療類：眼科用藥、抗發炎藥物、ATC 編碼：S01BA01

Dexamethasone 是一種強效皮質類固醇，已被證實可透過抑制水腫、纖維蛋白沈澱、微血管滲漏以及與發炎反應相關的吞噬細胞移動來控制發炎現象。血管內皮生長因子(VEGF)是一種細胞激素，當出現黃斑水腫時其表現濃度就越高。這是一種血管通透性的促進因子。皮質類固醇也被證實可抑制 VEGF 的表現。此外，皮質類固醇可預防前列腺素的釋放；某些前列腺素已被判定是造成囊狀黃斑部水腫的媒介物質。

視網膜靜脈阻塞

目前為止曾有兩項多中心、雙盲、隨機分配、平行分組研究，評估 OZURDEX[®]注射治療視網膜分枝靜脈阻塞(BRVO)或視網膜中央靜脈阻塞(CRVO)後的黃斑水腫後的療效。

患者於試驗中接受 dexamethasone 350 µg 或 700 µg 植入物或模擬對照物治療(206207-008 與 206207-009 臨床試驗)。這兩個試驗共納入 1,267 位患者，分別有 427 位患者隨機分配接受 OZURDEX[®]，414 位接受 dexamethasone 350 µg 以及 426 位接受模擬對照物。

綜合分析結果顯示，患者接受 OZURDEX[®] 植入物治療的反應率顯著地高於模擬組患者($p < 0.001$)；治療反應的定義為患者最佳矯正視力(BCVA)在注射單劑植入物 90 天後較基期以來改善 ≥ 15 個字母。

達到主要療效結果(也就是注射單劑植入物後 BCVA 自基期以來改善 ≥ 15 個字母)的患者比例列於表 2。在第一個觀察時間點(第 30 天)即觀察到治療效果。在第 60 天時觀察到最佳治療效果，且 OZURDEX[®] 在注射後 90 天內所有時間點的治療反應比例優於模擬組，此差異並具統計意義。第 180 天時，接受 OZURDEX[®] 治療的患者其 BCVA 自基期以來改善 ≥ 15 個字母的治療反應比例持續高於模擬組。

表 2. 試驗眼睛的最佳矯正視力自基期以來改善 ≥ 15 個字母的患者比例(綜合分析、意圖治療(ITT)族群)

回診	OZURDEX [®] 組 N = 427	模擬組 N = 426
第 30 天	21.3 % ^a	7.5%
第 60 天	29.3% ^a	11.3%
第 90 天	21.8% ^a	13.1%
第 180 天	21.5%	17.6%

^a OZURDEX[®] 的比例顯著高於模擬組($p < 0.001$)

OZURDEX[®] 的 BCVA 自基期以來的平均變化程度，在所有時間點均顯著優於模擬組。

在每項第 III 期試驗和綜合分析中，OZURDEX[®] 達到 BCVA 改善 ≥ 15 個字母(3 行)時間的累積治療反應率曲線與模擬組有顯著差異($p < 0.001$)，即接受 OZURDEX[®] 治療的患者較模擬組患者更早達到 3 行字母的改善目標。

OZURDEX[®] 預防視力喪失的效果在數據上優於模擬組，佐證為在 6 個月的評估期間，OZURDEX[®] 組發生視力惡化 ≥ 15 個字母的患者比例較低

在各項第 III 期試驗與綜合分析中，OZURDEX[®] (-207.9 微米)在第 90 天的平均視網膜厚度明顯較模擬組(-95.0 微米)為薄，且自基期以來的平均變薄程度亦較為顯著($p < 0.001$ ，綜合數據)。因此，以 BCVA 進行評估的第 90 天治療效果可在解剖學結果上獲得證實。第 180 天時，平均視網膜變薄程度(-119.3 微米)與模擬組無明顯差異。

BCVA 分數 < 84 或經光學同調斷層掃描(optical coherence tomography)OCT 測量視網膜厚度 > 250 微米，且試驗主持人認為治療不會對患者造成風險，則患者可參與一項開放性延伸試驗以接受 OZURDEX[®] 治療。在開放性階段接受治療的患者中，93% 的患者在接受初步治療後於 5 到 7 個月內接受 OZURDEX[®] 注射。

在初步治療的部分，於開放性階段的第 60 天曾觀察到最大反應。開放性階段期間，接受連續兩劑 OZURDEX[®] 注射的患者在累積治療反應上高於初期未接受 OZURDEX[®] 注射的患者。

完成第 2 次治療的患者，其出現治療反應的比例在各時間點均優於完成第 1 次治療的患者。而在開放性階段期間，延緩治療 6 個月會造成各時間點出現治療反應的患者比例低於接受第 2 劑 OZURDEX[®] 注射的患者。

眼後段葡萄膜炎

曾有一項多中心、盲性、隨機分配之臨床研究(153 位受試者)，評估 OZURDEX[®] 注射治療影響眼後段的非感染性葡萄膜炎的療效。

在單次注射 OZURDEX[®] 後第 8 週，vitreous haze score 到達 0 (0 代表無發炎反應) 的病患百分比，OZURDEX[®] 組於統計結果中明顯大於模擬組(primary time point) (47% vs. 12%)。且於第 8 週，自基期以來最佳矯正視力 (BCVA) 改善 ≥ 3 行的病患數(百分比)，OZURDEX[®] 組為 43%，模擬組病患為 7%。

小兒族群

在所有視網膜血管阻塞小兒族群的子族群上，歐洲藥品管理局已免除提交 OZURDEX[®] 試驗結果的義務。兒童用藥相關資訊請見第 4.2 節。

5.2 藥物動力學特性

在兩項為期 6 個月的療效試驗中，收集 21 位患者在投藥前和投予含 350 µg 或 700 µg dexamethasone 玻璃體內植入物後第 7、30、60 和 90 天的血漿濃度。350 µg 劑量組中有 95% 的血漿 dexamethasone 濃度值以及 700 µg 劑量組中有 86% 的血漿 dexamethasone 濃度值低於最低定量濃度(0.05 ng/ml)。最高血漿濃度值為 0.094 ng/ml，來自 700 µg 劑量組的一位受試者。血漿 dexamethasone 濃度顯示與患者年齡、體重或性別無關。

一項為期 6 個月的猴子試驗發現，接受單劑 OZURDEX[®] 玻璃體內注射後 42 天的 dexamethasone 玻璃體液 C_{max} 為 100 ng/ml，第 91 天則為 5.57 ng/ml。注射後 6 個月仍可在玻璃體中測量到 dexamethasone。Dexamethasone 濃度由高至低的順序排列為：視網膜 > 虹膜 > 睫狀體 > 玻璃體液 > 房水 > 血漿。

在一項體外代謝試驗中，人類角膜、虹膜睫狀體、脈絡膜、視網膜、玻璃體液和鞏膜組織在 [14C]-dexamethasone 中培養 18 小時後，均未觀察到代謝物。此與兔子以及猴子的眼部代謝試驗結果一致。

Dexamethasone 最後會代謝成脂質以及可溶於水的代謝物，並經由膽汁及尿液排出。OZURDEX[®] 基體則會藉由水解作用慢慢分解成乳酸與乙醇酸，並進一步分解為二氧化碳與水。

5.3 臨床前安全資料

在非臨床試驗的部分，僅針對超過人類最大使用劑量的劑量觀察藥物作用，顯示與臨床使用的相關性不大。

目前並無有關 OZURDEX[®]致突變性、致癌性、生殖或發育毒性的數據。目前已證實眼部外用 dexamethasone 會對小鼠及兔子造成致畸胎作用。

已在兔子身上觀察到於眼後段注射植入物後，健康/未接受治療的眼睛會經由對側擴散接觸到 dexamethasone。

6. 藥理資訊

6.1 賦形劑清單

- Ester terminated 50:50 poly D,L-lactide-co-glycolide.
- Acid terminated 50:50 poly D,L-lactide-co-glycolide.

6.2 保存期限

25°C 以下 3 年。

6.3 包裝：

1 個包裝內含有：

1 個緩釋型無菌可植入性桿狀植入物，含有 0.7 mg dexamethasone，於拋棄式注射器的針頭(不銹鋼材質)內。

注射器含有一個內含活塞(不銹鋼材質)的針頭，植入物在針頭內由一個套管(矽膠)夾住。

活塞由注射器側面的針桿控制。針頭上有帽蓋保護，針桿則有安全護片保護。

含有植入物的注射器包裝於密封且內含乾燥劑的鋁箔袋內。

6.4 丟棄與其他處理方法的特殊注意事項

OZURDEX[®] 僅限單次使用。

每個注射器只能用於治療一隻眼睛。

若裝置注射器的鋁箔袋封口破損，請勿使用。鋁箔袋一旦打開後，應立即使用注射器。

任何剩餘的藥品或廢棄物應根據當地法規要求予以丟棄。

製造廠：ALLERGAN PHARMACEUTICALS IRELAND

廠址：CASTLEBAR ROAD, WESTPORT, COUNTY MAYO, IRELAND

滅菌廠：SYNERGY HEALTH WESTPORT LIMITED

廠址：CARROWBEG INDUSTRIAL ESTATE, LODGE 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