



NOVARTIS

施樂舒點眼液

CILOXAN® Sterile Ophthalmic Solution

衛署藥輸字第 022372 號

本藥須由醫師處方使用

### 1. 藥品名稱

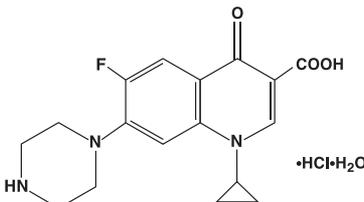
CILOXAN® 0.3% sterile ophthalmic solution  
(ciprofloxacin)

### 2. 成份含量

1 ml 溶液中含有 Ciprofloxacin base 3.0 mg (相當於 Ciprofloxacin Hydrochloride 3.5 mg)。  
防腐劑: 1 ml 藥水中含有 benzalkonium chloride 0.06 mg。

完整的賦形劑列表請參閱第 6.1 節。

Ciprofloxacin 為 1-cyclopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-3-quinoline-carboxylic acid 的單鹽酸單水合鹽類。此為一種微黃至淡黃色的結晶粉末，分子量 385.5。其實驗式為  $C_{17}H_{18}FN_3O_3 \cdot HCl \cdot H_2O$ ，化學結構如下：



Ciprofloxacin 與其他 quinolone 類藥物不同的是，其於第 6 位置具有一個氟原子，第 7 位置具有一個 piperazine 官能基，第 1 位置具有一個環丙環。

### 3. 劑型

無菌點眼液。  
透明、無色至淡黃色溶液。

### 4. 臨床特性

Ciloxan 點眼液含有 ciprofloxacin，此為一種 fluoroquinolone 類的抗菌活性成分，可廣泛治療革蘭氏陽性及革蘭氏陰性眼部病原菌。

#### 4.1 適應症

細菌性角膜潰瘍，細菌性結膜炎。

#### 4.2 用法用量

劑量

- 角膜潰瘍：
  - 第一日：最初六小時每間隔 15 分鐘於受感染之眼點二滴，其餘時間則間隔 30 分鐘。
  - 第二日：每小時點二滴。
  - 第三日至十四日：每四小時點二滴。
  - 第十四日後：若角膜上皮仍尚未重生則可繼續治療。
- 細菌性結膜炎：
  - 第一日至第二日：清醒時每二小時點二滴。
  - 第三日至第七日：清醒時每四小時點二滴。

#### 使用在兒童

曾於 230 名 0 至 12 歲的兒童身上確認 CILOXAN 點眼液的安全性與療效。這些病患中未有通報發生嚴重不良事件。

#### 使用於肝臟或腎臟功能不全的患者

尚未針對肝臟及腎臟功能不全的患者確立 CILOXAN 點眼液的安全性和療效。

#### 使用時注意事項

眼睛用藥。

蓋子打開以後，如果防開束環鬆脫，請先將其移除再開始使用產品。

為防止藥水瓶尖端及藥水受到污染，請小心不要使藥水瓶尖端接觸到眼瞼、周邊或其他表面。不使用時請將瓶蓋蓋緊。

建議在點藥後閉合鼻淚管或輕輕閉上眼睛 2 分鐘。這可以減少點用藥物經由眼部通道所造成的全身性吸收、因而降低全身性不良反應及增加局部效果。

若須使用超過一種外用點眼劑，則每次用藥應相隔至少 5 分鐘。眼用藥膏須最後使用。

#### 4.3 禁忌

- 對活性成份或任何第 6.1 節中所列的賦形劑過敏者。
- 對其它 Quinolones 類衍生物過敏者。

#### 4.4 特殊警告和使用時的注意事項

- 僅供點眼用，非供注射用。
- 有些使用 Quinolone 全身性治療之病患，在第一劑後則出現嚴重的、有時是致死性的過敏（無防衛性過敏）反應，有些會伴隨有心血管性虛脫、喪失意識、刺麻、咽部或面部水腫、呼吸困難、蕁麻疹及搔癢。僅少數病患患有過敏反應病史。病患產生皮疹或有其它過敏反應應立即停藥。
- 對使用 ciprofloxacin 導致的嚴重急性過敏反應需即刻使用 Epinephrine 進行急救處理及視臨床需求施行其它復甦急救措施，包括氧氣、靜脈輸液、靜脈注射抗組織胺劑、腎上腺皮質固醇 (corticosteroid)、pressor amines 及氣道與呼吸的輔助處理。
- 如其它抗菌劑製劑，長期使用 Ciprofloxacin 可能導致非敏感性微生物（包括黴菌）過度生長。若發生重複感染時，需施予適當治療。依臨床診斷需求可借助隙燈或螢光燈檢查。
- 包括 ciprofloxacin 在內的全身性 fluoroquinolone 治療可能會引起肌腱發炎與斷裂，尤其是老年病患與合併使用皮質類固醇者。因此，應在初次發生肌腱發炎徵象時停用 CILOXAN 點眼液。
- 患有角膜潰瘍的病患經常使用 CILOXAN 點眼液時，曾觀察到發生局部白色眼部沉著物（藥物殘留），並於持續使用 CILOXAN 點眼液後緩解。無需因為此沉積物停用 CILOXAN 點眼液，此症狀也不會影響復原期的臨床過程。
- 治療眼部感染時不建議配戴隱形眼鏡。因此，應建議病患於接受含 benzalkonium chloride 的 CILOXAN 點眼液治療時不要配戴隱形眼鏡，因為本藥可能引起眼部刺激，且已知會使軟性隱形眼鏡變色。應避免接觸軟性隱形眼鏡。在允許病患配戴隱形眼鏡的情況下，必須指示病患在使用本品前取下隱形眼鏡，並等待至少等待 15 分鐘後再重新戴上。

#### 4.5 與其他藥品的交互作用以及其他交互作用形式

由於 ciprofloxacin 在局部使用眼部藥品後的全身性濃度低，因此不太可能發生藥物交互作用。未曾對眼用 ciprofloxacin 進行此類試驗。然而，全身性投予 quinolones 類製劑可能會增加茶鹼 (theophylline) 的血漿濃度，干擾 caffeine 的代謝，提高口服抗凝血劑 warfarin 及其衍生物之功效，對同時使用 cyclosporin 治療之病患可能伴隨有 creatinine 濃度暫時性升高。

#### 4.6 生殖能力、懷孕及哺乳

##### 懷孕

針對 CILOXAN 點眼液用於懷孕女性，目前無資料或僅有有限的資料。Ciprofloxacin 的動物研究未顯示生殖毒性方面的直接有害作用。為了安全起見，懷孕期間建議避免使用 CILOXAN 點眼液。

##### 哺乳

口服 ciprofloxacin 會分泌至人類乳汁中，且已知口服 ciprofloxacin 亦會分泌於大鼠之乳汁。未知局部眼用 ciprofloxacin 是否會經由乳汁排出，所以不能排除對哺乳孩子的風險。必須考量嬰兒哺乳的利益與母親接受治療的利益，來決定停止哺乳或停用或禁絕接受 CILOXAN 點眼液治療。

##### 生殖能力

針對局部眼睛給予 ciprofloxacin 對於生育的影響，目前尚未執行試驗進行評估。動物口服試驗並未指出對生殖能力有直接有害的影響。

#### 4.7 對駕駛及機械操作能力的影響

CILOXAN 點眼液不影響駕駛及機械操作能力，或其影響程度微乎其微。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。若患者使用點眼液後出現視力模糊，請待視力清楚後再行駕駛或操作機械。

#### 4.8 不良反應

##### 安全性資料摘要

在臨床試驗中，最常通報發生的不良藥物反應為眼部不適、味覺障礙與角膜沉積，分別發生於 6%、3% 與 3% 的病患。

下列的不良反應按照以下規則分類：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	罕見：過敏
神經系統的異常	不常見：頭痛 罕見：頭暈
眼睛視力方面的異常	常見：角膜沉積物、眼部不適、眼睛充血 不常見：角膜病、點狀角膜炎、角膜浸潤、畏光、視力降低、眼瞼水腫、視力模糊、眼痛、乾眼、眼脹、眼癢、流淚增加、眼分泌物、眼瞼緣結痂、眼瞼去角質、結膜水腫、眼皮紅斑 罕見：眼毒性、角膜炎、結膜炎、角膜上皮缺損、複視、眼睛感覺遲鈍、眼睛疲勞、麥粒腫 (針眼)、眼睛刺激、眼睛發炎
耳朵和內耳方面的異常	罕見：耳痛
呼吸道、胸部和縱膈發生異常	罕見：副鼻竇分泌過多、鼻炎
胃腸消化系統的異常	常見：味覺障礙 罕見：噁心 罕見：腹瀉、腹痛
皮膚和皮下組織產生異常	罕見：皮膚炎
肌肉骨骼和結締組織方面的異常	未知：肌腱病變

#### 4.9 用藥過量

若眼部過量使用 CILOXAN 點眼液，可使用溫水沖洗眼部。

由於本製劑的特性，預期本點眼液使用過量時或意外食入一瓶內容物時均不會引起毒性作用。

### 5. 藥理特性

#### 5.1 藥效學特性

藥物分類：抗感染藥、氟喹諾酮類 (fluoroquinolones)。ATC 編碼：S01 ED 02。

#### 作用機制

CILOXAN 點眼液含有 fluoroquinolone ciprofloxacin。CILOXAN 點眼液含有 fluoroquinolone ciprofloxacin。Ciprofloxacin 的殺菌和抑制活性與抑制細菌酵素 DNA 迴旋酶 (DNA gyrase) (第II型拓撲異構酶 topoisomerase II) 的  $\alpha$ -次單元相關，此酵素參與由迴旋酶所調節的DNA超螺旋與 DNA 合成作用。此程序最終造成細胞死亡。以 DNA 迴旋酶為標靶，ciprofloxacin 可穩定DNA酵素複合體而暫時性抑菌，進而阻止細菌的細胞生長與分化。隨後，細菌會在嘗試修復 DNA 病灶時失敗。Ciprofloxacin 迴旋酶-DNA 複合體的DNA末端最終被斷開，形成致命的雙股DNA斷裂。因此，ciprofloxacin 具有殺菌與抑菌兩種作用。Ciprofloxacin 與其他 fluoroquinolone 類藥物的殺菌活性具有濃度依賴性。最高濃度可達到較高的「殺菌率」。Ciprofloxacin 可對抗多種好氧性革蘭氏陽性與革蘭氏陰性菌，而厭氧性菌則較不具感受性。

#### 臨床研究

使用本品治療後，超過 76% 角膜潰瘍及細菌培養呈陽性之病患痊癒，92% 潰瘍病患完全重生上皮細胞。在為時三日及七日之臨床試驗得知，52% 結膜炎及結膜培養呈陽性之病患痊癒，而 70-80% 之病患於治療結束時所有病原菌皆已消除。

#### 抗藥機制

Fluoroquinolone 類藥物 (特別是 ciprofloxacin) 的抗藥性來自於五種主要細菌機轉的其中一種或以上出現顯著的基因變化：a) 促使DNA合成的酵素、b) 保護蛋白、c) 細胞通透性、d) 藥物輸出、或 e) 由質體調節的反應。

包括 ciprofloxacin 在內，fluoroquinolone 類藥物的化學結構與作用機轉不同於 aminoglycoside 類、 $\beta$ -lactam 類抗生素、macrolide 類、tetracycline 類、sulfonamide 類、trimethoprim 與 chloramphenicol 藥物。Ciprofloxacin 與其它抗微生物製劑，如  $\beta$ -lactams 或 Aminoglycosides 不會產生交叉反應，因此，對此等藥物已產生抗性之微生物可能對本品具敏感性。Ciprofloxacin 治療期間曾出現抗藥株，尤其是抗甲氧苯青黴素金黃色葡萄球菌 (MRSA) (綠膿桿菌 [Pseudomonas aeruginosa]、大腸桿菌 [Escherichia coli]、克留氏肺炎桿菌 [Klebsiella pneumoniae]、空腸曲桿菌 [Campylobacter jejuni]、淋病雙球菌 [Neisseria gonorrhoeae]、肺炎鏈球菌 [Streptococcus pneumoniae])，不過，各地理區域的抗藥性模式大不相同。對於 ciprofloxacin 的抗藥性一般受到染色體調節，不過，最近也已經發現由血漿調節的抗藥性。體外試驗顯示，通常細菌對 Ciprofloxacin 產生抗性之速度緩慢 (多步驟式突變)。

#### 轉效點

目前，歐洲抗微生物藥敏試驗委員會 (EUCAST) 在考量口服或靜脈注射抗生素後所能達到的全身藥物濃度後，建立了最低抑制濃度 (MIC) 轉效點。這些感受性/抗性 (S/R, 以 mg/L 表示) 轉效點使用於每日臨床實驗室實務，用於預期臨床療效。然而，如同使用CILOXAN點眼液的情形，局部給予 ciprofloxacin 會達到較高濃度，且會因給藥部位的生理化學特性而且影響藥物活性。EUCAST 轉效點不足以適用於局部抗生素，不過，以下這些建議符合治療眼部病原菌的一般使用方式：

<i>Staphylococcus species</i>	S $\leq$ 1mg/l, R $\geq$ 1mg/l
<i>Streptococcus pneumonia</i>	S $\leq$ 0.125mg/l, R $\geq$ 2mg/l
<i>Haemophilus influenza</i>	S $\leq$ 0.5mg/l, R $\geq$ 0.5mg/l
<i>Moraxella catarrhalis</i>	S $\leq$ 0.5mg/l, R $\geq$ 0.5mg/l
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	S $\leq$ 0.5mg/l, R $\geq$ 1mg/l

#### 對於 Ciprofloxacin 的感受性

特定菌株發生抗藥性的盛行率可能依據地理區域與時間而有所不同，且需要了解地方的抗藥性資料，特別是在治療嚴重感染時更是如此。若當地抗藥性盛行率過高，以致於對藥物使用在至少某些感染類型的療效存疑時，則需要尋求專家意見。下表為引起眼球外部感染的細菌菌株。

常見的易感菌種
<b>好氧性葛蘭氏陽性菌：</b> <i>Corynebacterium accolens</i> <i>Corynebacterium auris</i> <i>Corynebacterium propinquum</i> <i>Corynebacterium pseudodiphtheriticum</i> <i>Corynebacterium striatum</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (methicillin susceptible - MSSA) <i>Staphylococcus capitis</i> <i>Staphylococcus epidermidis</i> (methicillin susceptible - MSSE) <i>Staphylococcus hominis</i> <i>Staphylococcus saprophyticus</i> <i>Staphylococcus warneri</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Streptococcus viridans Group</i>
<b>好氧性葛蘭氏陰性菌：</b> <i>Acinetobacter species</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia marcescens</i>

#### 具有獲得抗藥性且可能造成問題的菌種

<b>好氧性葛蘭氏陽性菌：</b> <i>Staphylococcus aureus</i> (methicillin resistant - MRSA) <i>Staphylococcus epidermidis</i> (methicillin resistant - MRSE) <i>Staphylococcus lugdunensis</i>
<b>好氧性葛蘭氏陰性菌：</b> 無
<b>其他微生物：</b> 無

#### Inherently resistant organisms

<b>好氧性葛蘭氏陽性菌：</b> <i>Corynebacterium jeikium</i>
<b>好氧性葛蘭氏陰性菌：</b> <i>Pseudomonas cepacia</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<b>其他微生物：</b> 厭氧菌

#### 5.2 藥物動力學特性

Ciprofloxacin 0.3% 點眼液可在局部使用於眼部後快速吸收。在大白兔試驗中，大部分組織在 0.5 至 2 小時內達到最高濃度。局部給藥後的全身性濃度低。

於清醒時每側眼球每 2 小時使用 ciprofloxacin 0.3% 點眼液 2 滴共二日、隨後於清醒時每 4 小時給藥一次再 5 日，人體受試者 (N=12) 的 ciprofloxacin 血漿濃度範圍自無法定量 (<1.0 ng/ml) 至 4.7 ng/ml。本研究的 ciprofloxacin 平均最高血漿濃度 (2.6  $\pm$  0.8 ng/ml) 約為單次口服劑量 ciprofloxacin 250 mg 後濃度的 1/450 倍。

為 1.7 至 5.0 l/kg。血清蛋白結合率為 20-40%。Ciprofloxacin 的血清半衰期為 3-5 小時。Ciprofloxacin 與其四種主要代謝物均由尿液與糞便排除。腎臟廓清率約佔總血清廓清率的三分之一，其餘則是透過膽汁與糞便途徑。由於具有腎外排除途徑，腎功能不全病患的 ciprofloxacin 排除半衰期僅表現出中等程度的增加。相似的，肝功能嚴重不全病患的排除半衰期僅稍微延長。已證實 ciprofloxacin 點眼液 (0.3%) 併用 diclofenac sodium 點眼液 (0.1%) 後對於 ciprofloxacin 藥動學資料產生降低  $T_{max}$  與  $AUC_{0-8h}$  的極小作用。

#### 5.3 臨床前安全性數據

依據關於安全性藥理學、重複給藥毒性、遺傳毒性與致癌可能性傳統研究的非臨床資料，顯示對於人體沒有特別危害。僅於相當於超過人體最大曝藥量的曝藥量時觀察到非臨床發育毒性，顯示與臨床使用間幾乎不具相關性。

### 6. 藥劑學特性

#### 6.1 賦型劑列表

Benzalkonium chloride、sodium acetate trihydrate、acetic acid、mannitol、disodium edetate、hydrochloric acid 和/或 sodium hydroxide、purified water.

#### 6.2 不相容性

無相關資料。

#### 6.3 貯存特殊注意事項

30°C 以下貯存，請勿冷藏或冷凍，避光貯存。  
請勿使用超過包裝上所載保存期限的藥品。  
開封一個月即丟棄不用。  
請將本品置於孩童無法看見及取得之處。

#### 6.4 容器性質與內容物

100 毫升以下瓶裝。

#### 6.5 棄置時的特殊注意事項

無特殊需求。

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： 台北市中山區民生東路三段2號8樓  
版次： 75137-0/07-2015 TWI-011119