

裕利股份有限公司 函

聯絡地址：台北市南京東路四段126號10樓之1至之3

聯絡人員：黃小姐

聯絡電話：02-25700064 分機：23601

聯絡傳真：02-25798587

電子信箱：haorder@zuelligpharma.com

受文者：天主教中華聖母修女會醫療財團法人*

發文日期：中華民國111年01月17日

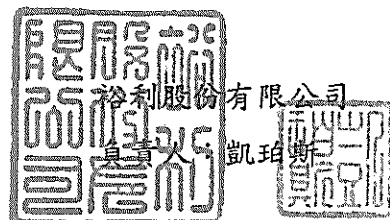
發文字號：111 裕字-第000107號

主旨：本公司銷售台灣參天製藥股份有限公司之產品「TIMOPTOL XE 0.5% OPHTHALMIC SOLUTION (青眼露長效型0.5%點眼液劑)衛署藥輸字第021545號」仿單、包裝變更乙事，如說明段。

說明：

- 一、本公司銷售台灣參天製藥股份有限公司之產品「TIMOPTOL XE 0.5% OPHTHALMIC SOLUTION (青眼露長效型0.5%點眼液劑)衛署藥輸字第021545號」，承蒙 貴院採用，特此致謝。
- 二、接獲原廠通知，上述產品自批號2XE0015起更新仿單及外包裝，變更內容請參閱附件。
- 三、此變更案已向衛生福利部申請並核准通過，隨函檢附相關文件：衛生福利部回函(衛授食字第1096817287號)。
- 四、特此通知，敬請轉知 貴院相關單位，造成不便之處懇請見諒，並請繼續支持本公司為禱。

附件：原廠公文、變更前後對照表、衛生福利部函文及仿單





中華民國 111 年 01 月 13 日

函號：111 台參管 0002 號

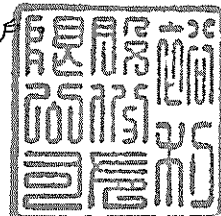
受文者：裕利股份有限公司、吉程股份有限公司

副 本：中華民國藥師公會全國聯合會、社團法人台灣臨床藥學會、台灣年輕藥師學會

主 旨：有關本公司藥品「青眼露長效型 0.5%點眼液劑 Timoptol XE 0.5% ophthalmic solution (衛署藥輸字第 021545 號)」仿單、包裝變更乙案，詳如說明段，請查照。

說 明：

- 一、 本公司藥品「青眼露長效型 0.5%點眼液劑 Timoptol XE 0.5% ophthalmic solution (衛署藥輸字第 021545 號)」自批號 **2XE0015** 起更新仿單及外包裝，變更內容詳見下表。
- 二、 此一變更已向衛生福利部申請並核准通過，隨函檢付相關文件:衛生福利部回函(衛授食字第 1096817287 號)。
- 三、 請針對上述變更，協助通知各相關醫療院所客戶



台灣參天製藥股份有限公司

負責人：高橋功

聯絡人：鄭小姐

地址：台北市松江路 126 號 9 樓之 1

TEL: 02-2567-8603#2022/FAX: 02-25678557



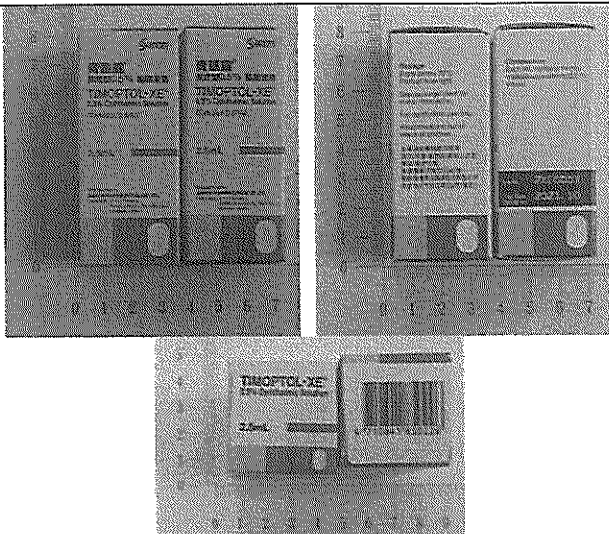
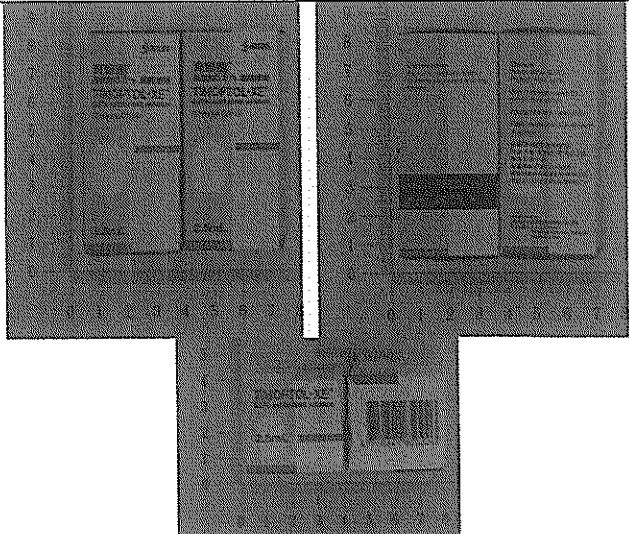
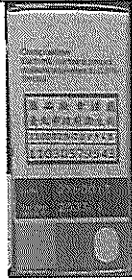
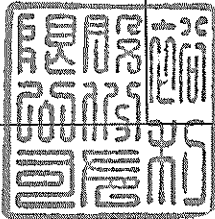


附件一：變更前後對照表

仿單

變更前	變更後
藥品交互作用	藥品交互作用 在一項臨床試驗中，治療青光眼 omidenepag isopropyl 與 timolol maleate 合併使用下，觀察眼部發炎不良反應的頻率較高(包括結膜充血)；因此，omidenepag isopropyl 與 timolol maleate 合併使用時必須謹慎小心。
副作用 神經系統/精神方面 眩暈、沮喪、失眠、惡夢、記憶喪失。	副作用 神經系統/精神方面 眩暈、沮喪、失眠、惡夢、記憶喪失、幻覺。

外包裝(外盒配色改變及恢復無驗章貼紙)

變更前	變更後
	
	
	

正本

檔 號：
保存年限：

衛生福利部 函

機關地址：11558 台北市南港區忠孝東路六段488號

傳 真：

聯絡人及電話：黃小姐 (02)2787-7421

電子郵件信箱：

10457

臺北市松江路126號9樓之1

受文者：台灣參天製藥股份有限公司

發文日期：中華民國110年4月29日

發文字號：衛授食字第1096817287號

速別：普通件

密等及解密條件或保密期限：

附件：仿單核定本一份

主旨：貴公司申請「青眼露長效型0.5%點眼液劑 (TIMOPTOL
XE 0.5% OPHTHALMIC SOLUTION)」(衛署藥輸字第
021545號)仿單變更一案(案號：1096817287)，本部
同意，隨函檢還仿單核定本1份，請查照。

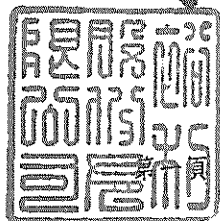
說明：

- 一、復貴公司109年10月21日109台參醫0058號藥品變更登記
申請書及110年4月22日110台參醫0035號函。
- 二、核准變更項目：仿單變更，詳如核定本。
- 三、有關仿單規定如下：市售藥品得僅放置經審查核定之中
文仿單。但如市售藥品同時放置中、外文仿單者，外文
仿單內容須與核定本之中文仿單內容相符，廠商得依核
定之中文仿單自行修正其外文仿單內容。
- 四、對上述內容如有疑義，請與承辦人汪廷耀聯絡，電話：
(02)8170-6000 分機518，電子郵件信箱：tywang997@
cde.org.tw。

正本：台灣參天製藥股份有限公司

副本：財團法人醫藥品查驗中心

部長陳時中



(共)

青眼露®長效型0.5% 點眼液劑

TIMOPTOL-XE® 0.5% Ophthalmic Solution

本藥須由醫師處方使用

Santen

TIMOPTOL-XE®(timolol maleate)為含有新穎形態的TIMOPTOL點眼劑。無論是否和青光有關，TIMOPTOL-XE都可降低已上升或正常的房內壓。房內壓上升是青光造成視力喪失的主要危險因子。房內壓越高，青光眼所引起的視力喪失及視神經損害的可能性越大。

臨床試驗顯示，每天點TIMOPTOL-XE一次，對房內壓的降低，和每天點二次TIMOPTOL的效果相當。TIMOPTOL-XE緩形劑可增加藥品和眼睛接觸的時間。因其中的Gellan膠含有gelan膠所抽提的高純化陰離子異型多糖體，在陽離子存在下，低聚物與Gellan膠水溶液會呈現清透的凝膠狀，所以當TIMOPTOL-XE接觸角膜前淚液膜時，會變成膠狀體。

臨床試驗顯示，在2-4小時內產生最大的降眼壓效果，0.25%和0.5%TIMOPTOL-XE均能維持24小時明顯的降眼壓作用。

TIMOPTOL-XE的安全性資料和TIMOPTOL相似，二者均具良好耐受性。TIMOPTOL-XE發生心跳過慢的頻率較TIMOPTOL低。在三項臨床試驗中，比較每天使用0.5%TIMOPTOL-XE一次和0.5%TIMOPTOL二次，發現TIMOPTOL-XE降低平均心跳率的值較小(見注意事項)。於血中濃度達最低值時(TIMOPTOL-XE給藥後24小時；TIMOPTOL給藥後12小時)，TIMOPTOL-XE平均每分鐘降低心跳率0.8次，TIMOPTOL降低3.6次；但給藥後二小時，二者降低的平均心跳率相當(TIMOPTOL-XE為3.8次/分，TIMOPTOL為5次/分)。使用TIMOPTOL-XE的病人，短暫性視覺模糊的發生率較高。

Timolol maleate為乙型腎上腺素接受體阻斷劑，但不具顯著的內因性擬交感神經作用，直接心臟抑制或哮喘發作(即應激穩定作用)。

Timolol maleate的起點作用快速，約在局部給藥後20分鐘產生作用。Timolol maleate降低房內壓的確實作用機轉不明，就光學試驗和眼壓測量試驗中顯示主要作用可能和減少房水形成有關，但有些試驗顯示可輕微增加房水的暢通。臨床試驗顯示timolol maleate的療效較pilocarpine或epinephrine佳，而副作用的發生率及嚴重程度較低，和其他降眼壓劑不同。timolol maleate於降低房內壓時，對瞳孔大小變化的影響極微，因此少有因調節作用的增加而改變視力，而縮瞳劑所引起的視力模糊及夜盲的副作用亦不明顯。此外，能避免白內障病人因使用縮瞳劑造成瞳孔收縮而無法沿著晶體的裂隙視察外物。當由其他降眼壓劑改為TIMOPTOL-XE時，在之前的縮瞳劑副作用消失前，可能需對折光率的輔助。

和其他抗青光眼劑併用時，有些病人在長期治療時會造成timolol maleate的療效降低，然而在一項以164名病人進行了至少三年的TIMOPTOL臨床試驗中，眼內壓在一開始降至穩定之期後，就沒有明顯變化了，顯示timolol maleate能維持降低房內壓的效果。

【適應症】

高眼壓症，廣角性青光眼。

說明：

本品可降低下列疾患所引起的眼內壓升高：

- 高眼壓。
- 慢性開放角型青光眼。
- 無晶狀體之青光眼。
- 某些繼發性青光眼。
- 隅角狹窄、自發性或醫術所引起對眼房角閉塞，而需降低房內壓者(見注意事項)。

【用法用量】

常用起始劑量為0.25%TIMOPTOL-XE滴於患眼一滴，一日一次，若臨床反應不佳時，可改以0.5%TIMOPTOL-XE滴於患眼一滴，一日一次。使用前將瓶子旋轉搖勻一次，但無須搖過一次。

必要時，TIMOPTOL-XE可併用其他藥品以降低房內壓，但不建議同時使用兩種乙型腎上腺素阻斷劑治療(見注意事項)。若和其他眼用製劑併用時，需先按與其他眼用製劑，至少間隔十分鐘以上，再滴與本品。

根據文獻指出，當使用鼻噴器噴出液體時閉合(例如：閉分鍾)，可能會使全身吸收降低，這可能會降低全身副作用及增加局部作用。

從其他藥品轉換成本品治療

當由TIMOPTOL改換TIMOPTOL-XE治療時，於TIMOPTOL完成當日一日之治療後

停用，次日改以同濃度的TIMOPTOL-XE治療。

當由其他眼用乙型腎上腺素阻斷劑改為本品治療時，在該藥品完成一日之治療後停用，次日改以0.25%TIMOPTOL-XE一滴於患眼，一日一次。當臨床反應不佳時，可增加劑量，改以0.5%TIMOPTOL-XE一滴，一日一次。

若原使用之青光眼治療劑非屬乙型腎上腺素阻斷劑時，可仍繼續使用原藥品，並增加0.25%TIMOPTOL-XE於患眼一滴，一日一次。次日停用原藥品，改以TIMOPTOL-XE繼續治療，若需增加其療效，可改以0.5%TIMOPTOL-XE治療。

【禁忌症】

- 於患有反彈性氣道疾病、氣喘或有氣喘病史與嚴重的慢性阻塞性肺病患者。
- 質性心悸過快：實房傳導阻滯；二度或三度房室傳導阻滯；明顯心衰竭；心肌梗塞。
- 對本品成分過敏者。

【注意事項】

和其他眼用製劑一樣，本品可能有全身性吸收。

乙型腎上腺素阻斷劑局部給藥亦可發生和全身性給藥一樣的不良反應。

心臟反應

心臟病人須在病情最穩定後才可服用TIMOPTOL-XE。對有心血管疾病(包括心臟衰竭)之病史者，應觀察是否有這些疾病惡化的症狀，並監測脈搏。由於會對傳導時間產生負面影響，因此，對第一度心臟傳導阻滯病人使用乙型阻斷劑時應謹慎。

局部性給藥亦可能發生如下副作用：嚴重的呼吸反應及心臟反應，包括在全身性或局部timolol maleate給藥後，有氣喘病人因氣管痙攣而死亡及少數與心臟病有關之死亡案例。

對患有輕中度慢性阻塞性肺病(COPD)的病人，使用TIMOPTOL-XE時應謹慎，且只有在潛在收益超過潛在風險時才可使用。

血管反應

對有周邊循環障礙(如雷諾氏症或雷諾氏症候群)的病人，治療時應謹慎。

遠端糖尿病病人的低血糖症狀

對容易發生自發性低血糖的病人或對正在接受胰島素或口服降血糖劑治療的糖尿病病人(尤其是非糖尿病的糖尿病病人)，授予乙型腎上腺素阻斷劑時應謹慎。乙型腎上腺素阻斷劑可能會延緩急性低血糖的徵兆與症狀。

遮蔽甲状腺腺能症

乙型腎上腺素阻斷劑可能會遮蔽甲状腺機能亢進的某些臨床徵象(如心跳過快)，對疑似發生甲状腺亢進的病人應小心觀察，並應繼續使用乙型腎上腺素阻斷劑，因為可能會引發甲状腺風暴。

手術麻醉

關於在進行重大手術前停用乙型腎上腺素阻斷劑的必要性和時機，目前仍有爭議。術期間如有需要，或可以足量的腎上腺素作用來逆轉乙型腎上腺素阻斷劑的作用。

其他

已使用口服乙型腎上腺素阻斷劑治療者，在投與TIMOPTOL-XE治療時，應觀察其

阻斷劑對眼內壓或其他已知全身性作用是否有加成的效果。不建議同時併用兩種局部之乙型腎上腺素阻斷劑。

治療閉鎖性青光眼病人的主要目標為重新打開房角，故應以縮瞳劑來縮小瞳孔。Timolol maleate對瞳孔大小的影響極微，故以TIMOPTOL-XE降低閉鎖性青光眼所引起的眼內壓升高等時，應併用縮瞳劑。

曾有報告指出在青光眼科手術後，以房水抑制劑(如timolol, acetazolamide)治療時發生眼痛等症。

TIMOPTOL-XE尚未於配戴隱形眼鏡的病人進行試驗，在臨床研究中顯示50%的gellan須30分鐘以上才可自眼中排除。

過敏反應

具特異性病史或對各種過敏原有嚴重過敏反應病史之病人，於使用乙型阻斷劑時，無論是否意外、診斷或治療時，重複接觸這類過敏原時較易產生過敏反應，以一般劑量的epinephrine來治療此類過敏反應時，可能無效。

藥品交互作用

雖然單獨使用timolol maleate，對瞳孔大小的影響微小，但有報告指出和epinephrine併用時，產生散瞳的現象，故TIMOPTOL-XE和epinephrine併用時，瞳孔亦可能散大。當TIMOPTOL-XE與降壓阻斷劑、兒茶酚胺清除劑、抗心律不整劑、緩縮交感神經作用劑或其他乙型腎上腺素阻斷劑併用時，可能會增強降血壓或心跳減緩的作用(見藥品交互作用欄)。

口服乙型腎上腺素阻斷劑可能會加重Clonidine停藥後造成的反彈性高血壓。

在一項臨床試驗中，治療青光眼的omideneag isopropyl與timolol maleate合併使用下，觀察眼壓發炎不良反應的頻率較高(包括角膜充血)；因此，omideneag isopropyl與timolol maleate合併使用時必須謹慎小心。

孕婦

尚無使用於孕婦的研究，使用時需衡量其利弊得失。

授乳婦

Timolol會分泌於乳汁，故TIMOPTOL-XE可能對嬰兒產生嚴重的不良反應，故需考慮本品對母親的重要性，以決定是否停止哺乳或停藥。

兒童

Timolol maleate眼藥水已證實對兒童有效且具良好耐受性，但TIMOPTOL-XE尚未對兒童進行試驗。

【藥品交互作用】

已使用兒茶酚胺清除劑如reserpine治療者，併用乙型阻斷劑時，應密切觀察，因降血壓或明顯心跳過緩的作用可能加重，而造成眩暈、昏厥或姿勢性低血壓。已使用乙型阻斷劑的病人，若併用口服鈣離子阻斷劑治療，可能產生低血壓、房室傳導障礙及左心室衰竭。心血管不良反應的症狀依所使用的鈣離子阻斷劑種類而定，併用乙型阻斷劑時，dihydropyridine衍生物如nifedipine，可能產生低血壓，但verapamil或diltiazem則較可能發生房室傳導障礙或左心室衰竭。乙型腎上腺素阻斷劑及毛地黃和diltiazem或verapamil併用時，對延長房室傳導時間的作用可能有加強的效果。心臟功能正常者，口服鈣離子阻斷劑可和乙型腎上腺素阻斷劑併用，但對心臟功能不全者，則應避免併用。

已使用乙型腎上腺素阻斷劑者，靜脈注射鈣離子阻斷劑時應特別小心，Quinidine和timolol併用時，可能因quinidine抑制timolol經P-450酵素CYP2D6代謝的作用，而加強乙型阻斷劑的全身性作用(如心跳速率降低)。

【副作用】

TIMOPTOL-XE一般耐受性良好，於臨床試驗中，常見的藥品相關副作用為給藥後持續30秒至5分鐘的暫時性視力模糊(6%)。

在以治療藥物控制值的臨床試驗中，下列可能與藥品相關的不良反應發生率在1%以上。

眼部

灼熱感及刺痛感、結膜充血、流淚、異物感、瘙癢。本品或其他timolol maleate眼藥製劑於臨床試驗中或上市後，曾有下列不良反應之報告：

特殊感官

眼部受到刺激的現象，包括結膜炎、眼瞼炎、角膜炎、角膜擦傷、角膜厚度降低及乾眼。視覺障礙，包括折光改變(某些病例是因併用縮瞳劑所造成)，複視、上睑下垂、青光眼科手術後併發眼瞼結膜組織(見注意事項欄)、耳鳴。

心血管

心跳停頓、心律不整、低血壓、昏厥、心傳導障礙、腦血管突發性梗塞、腦部缺血、鬱血性心臟病、心悸、心跳停止、水腫、跛行、Raynaud氏現象、四肢冰冷。

呼吸系統

支氣管痙攣(主要發生在已患有支氣管痙攣性疾病的病人)、呼吸衰竭、呼吸困難、咳嗽。

全身方面

頭暈、衰弱、疲勞、胸痛。

皮膚

頭髮、牛皮癬或皮膚病惡化。

過敏

過敏性反應的症狀包括過敏反應、血管水腫、蕁麻疹、局部或全身性皮疹。

神經系統/精神方面

眩暈、沮喪、失眠、惡夢、記憶喪失、幻覺。

神經肌肉

肌肉無力症狀加重。

消化系統

噁心、腹瀉、消化不良、口乾、腹瀉、味覺障礙。

泌尿生殖系統

性慾減低、Peyronie氏症、性功能障礙。

免疫系統

全身紅斑性狼瘡、播種性。

肌肉骨骼

肌痛。

代謝和營養失調

低血鉀症。

可能副作用

臨床報告中timolol maleate全身性作用所出現的副作用，服用製劑亦可能發生。

【過量】

曾有報告指出因不慎使用過量的TIMOPTOL而發生和乙型腎上腺素阻斷劑全身性作用類似的不良反應如眩暈、頭痛、呼吸困難、心跳停頓、支氣管痙攣和心跳停止(見副作用欄)。

【眼形劑】

Mannitol, Gellan gum, Trometamol, Benzododecinium bromide, Water for injection

儲存

TIMOPTOL-XE為無菌、無色或幾乎無色、微白、具些微粘性的眼藥水，需於30°C以下避光儲存。

有效期限：2年

製造廠：SANTEN PHARMACEUTICAL CO., LTD.
Noto plant.

廠址：2-14 Shikinami, Hodatsushimizu-cho, Hakui-gun, Ishikawa, Japan.

藥商：台灣參天製藥股份有限公司

地址：台北市松江路126號9樓之1