

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04月01日

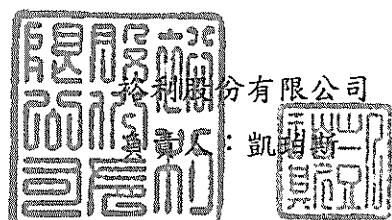
發文字號： 111 裕字-第000513號

主 旨： 本公司銷售台灣參天製藥股份有限公司之產品「COSOPT OPHTHALMIC SOLUTION (康舒目點眼液劑) 衛署藥輸字第023337號」仿單變更乙事，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「COSOPT OPHTHALMIC SOLUTION (康舒目點眼液劑) 衛署藥輸字第023337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ICE0097起更新仿單，變更內容請參閱附件。
- 三、此一變更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1096817285A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、藥品許可證、衛生福利部函、仿單





中華民國 111 年 03 月 29 日

函號：111 台參管 0005 號

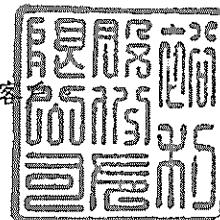
受文者：裕利股份有限公司、吉程股份有限公司

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「康舒目點眼液劑 Cosopt ophthalmic solution (衛署藥輸字第 023337 號)」仿單變更乙案，詳如說明段，請查照。

說 明：

- 一、本公司藥品「康舒目點眼液劑 Cosopt ophthalmic solution (衛署藥輸字第 023337 號)」自批號 ICE0097 起更新仿單，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 1096817285A 號)。
- 三、請針對上述變更，協助通知各相關醫療院所客



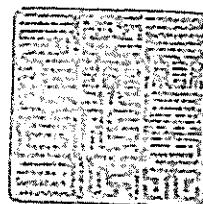
台灣參天製藥股份有限公司

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

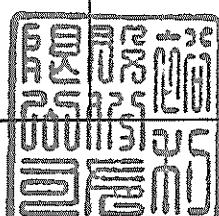




附件一：變更前後對照表

附單

變更前							變更後									
合併治療							合併治療									
<p>對已接受全身作用性 β-阻斷劑治療的病患投予 timolol 時，可能會對其眼內壓或已知的全身性 β-阻斷作用造成影響。應密切觀察這類病患的反應。不建議同時使用兩種局部 β-腎上腺素阻斷劑(請參閱 4.5 節)。</p> <p>不建議同時使用 dorzolamide 與口服碳酸酐酶抑制劑。</p>							<p>對已接受全身作用性 β-阻斷劑治療的病患投予 timolol 時，可能會對其眼內壓或已知的全身性 β-阻斷作用造成影響。應密切觀察這類病患的反應。不建議同時使用兩種局部 β-腎上腺素阻斷劑(請參閱 4.5 節)。</p> <p>在 one 項臨床試驗中，治療青光眼 omidenpag 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，omidenpag isopropyl 與 timolol maleate 合併使用時必須謹慎小心。</p> <p>不建議同時使用 dorzolamide 與口服碳酸酐酶抑制劑。</p>									
4.8 不良作用							4.8 不良作用									
系統器官分類 (MedDRA)	配方	極常見	常見	不常見	罕見	未知 **	系統器官分類 (MedDRA)	配方	極常見	常見	不常見	罕見	未知 **			
精神疾患	Timolol maleate點眼液、液劑			憂鬱症*	失眠*、作惡夢*、記憶喪失		精神疾患	Timolol maleate點眼液、液劑			憂鬱症*	失眠*、作惡夢*、記憶喪失	幻覺			
眼部疾患	Dorzolamide hydrochloride 點眼液、液劑		眼瞼發炎*、眼瞼刺激*	虹膜睫狀體炎	刺激包發紅痛*、眼瞼皮痛*、暫時近視(治療停止後復常)、膜		眼部疾患	Dorzolamide hydrochloride 點眼液、液劑		眼瞼發炎*、眼瞼刺激*	虹膜睫狀體炎	刺激包發紅痛*、眼瞼皮痛*、暫時近視(治療停止後復常)、膜	眼睛異物感			





包裝種類名稱變更

行政院衛生署藥品許可證

行署 檢字第號 DHA00202333703
023337

四

中文名稱：康舒目貼眼液

英文名稱：Cosapt Ophthalmic Solution

類 別：本藥須由醫師處方使用 藥商名稱：美商默沙東藥廠股份

劑 型：貼 眼 敷

製造廠名稱：W. G. Mather & Sons Ltd.

包裝種類：紙

製造廠地址：（六）廣東省新會縣

三

处方: ~~本品每片含地尔硫卓盐酸盐 22.26mg
(相当于地尔硫卓 20mg)~~
 ~~盐酸米诺地尔 0.5mg
(相当于米诺地尔 0.5mg)~~

適應症：高眼壓症、開放性青光眼、~~閉~~^{功能性}閉角型青光眼所造成之視力障礙。

前項藥品經本署審核與藥事法之規定相符應發
給許可證以資證明

行政院行文署長

發證日期 一九八九年二月二十一日

有效期間 一九八五年拾貳月貳拾肆日

校准層延展

卷之三

12月24日

卷之三

0149469

Marick Sharp & Dohm
54-68 Fern dell Street, North Sydney, N.S.W. 2142
Australia.

本品係依本署88/7/7號審批件號8246232製造
事項八、經本署認定得免於內國府試驗
之特殊醫藥需要之新藥

負責人蓋章	核准日期	負責人蓋章	核准文號	變更事項	其 他	
					包裝種類名稱 或 代理權移轉	批准日期
負責人蓋章	核准日期	負責人蓋章	核准文號	變更事項	批准日期	包裝廠變更
SANTEN PHARMACEUTICAL CO.	LTD.(NOTO PLANT)	HODATSU SHIMIZU-CHO, HAKU-GUN, ISHIKAWA, JAPAN	ROUTE DE MARSAT 63203 RIOM, FRANCE (ACTUAL ADDRESS)	1076039122	08.6.17	CEDEX 9, FRANCE (POSTAL-BOX) ROUTE DE MARSAT 63203 RIOM 63963 CLERMONT-FERRAND CEDEX 9, FRANCE (POSTAL-BOX)

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1096817285A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「康舒目點眼液劑 (COSOPT Ophthalmic Solution)」(衛署藥輸字第023337號) 仿單變更一案 (案號：1096817285)，本部同意，隨函檢還仿單核定本1份，請查照。

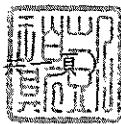
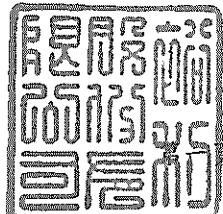
說明：

- 一、復貴公司109年10月21日109台參醫0060號藥品變更登記申請書及110年4月22日110台參醫0033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



康舒目®點眼液劑

< COSOPT® Ophthalmic Solution >

(2% dorzolamide and 0.5% timolol ophthalmic solution)

國藥準字 H 023337 號
本藥須由醫師處方使用

Santen

- 藥物名稱**
康舒目®點眼液劑 < COSOPT® Ophthalmic Solution >
(2% dorzolamide and 0.5% timolol ophthalmic solution)
- 定性與定量組成**
每ml含 22.06 mg dorzolamide hydrochloride (相當於 20 mg dorzolamide) 及 6.63 mg timolol maleate (相當於 5 mg timolol)。
有時會發現另含氯化鈉 0.1 g。
- 藥物類型**
點眼液、液劑。
澄清、無色至淡黃色，且略具黏性的液體。在常溫下於 55°C ± 5 度間，半導點約 242-252 m°C ± 2 kg
- 臨床特性**
- 1. 治療過程症狀**
高眼壓症：開角性青光眼，假性開角性青光眼所造成之眼內壓升高。
- 2. 過敏與給藥方式**
禁忌
建議勿當一天兩次，或每次點眼液後，第一滴<COSOPT>。
當停用<COSOPT>取代其他的眼藥時請用抗青光眼藥時，其它藥需停用完後一天的正常治療之飲食停用，並延長於第二天停藥時間。<COSOPT>與其對照的投子時間應至少隔離十分鐘，從而減少病人使用此項請勿停手，且避免直接觸碰眼睛或淚管頭部，因血栓可能會對眼睛造成傷害。
並請告知病人不得使用此項可能會導致點眼液受到一些極端污染，進而造成眼部感染。使用受污染的點眼液可能會對眼睛造成嚴重傷害，並可造成失明。
請勿將此藥或同藥物分送可降低全身性吸收效果。如此可降低全身性吸收作用，增加局部活性。
孕婦及母乳喂養
目前尚無使用於孕婦病人的療效。
目前尚無使用於小兒與兒童之兒童病人的安全性資料。有關藥物使用於 2 歲及以下兒童的資訊，請參閱 5.7 頁。
- 3. 禁忌症**
<COSOPT>禁用於下列病人：
- 有既往史或疾病，包括支氣管哮喘或支氣管痙攣與中央神經性阻塞性點眼液者。
- 寶寶心理障礙、腸胃症候群、寶寶停經與更年期症候群。
- 單眼視功能不全 (OCI < 30 mm) 或高度散光症者。
- 對其中一種抗青光眼藥成分或 0.1% 硫代乙酰胺過敏。
上述禁忌乃來自本品之個別說明書，而非比裡方製劑之特有禁忌。
- 4. 特殊群與服用注意事項**
1. 一般性質與反應
對於它眼藥作用類似，timolol 會被吸收進入全身系統。由於 timolol 在眼上吸收分佈率高，因此可能會發生與抗全身作用之眼上吸收阻礙的現象之全身性吸收，勢必以量為主不良反應。局部於眼部吸收之全身性不良反應發生率低於全身性吸收之全身性吸收，顯示減少全身性吸收的方法。請參閱 4.2 頁。
心臟系統：
對患有心血管疾病，如冠狀動脈疾患與心臟衰竭與心臟直脈症（及其低血壓的病人），以 α-阻斷劑進行治療時是通行標準評估，同時考慮是否使用其他抗心臟病之藥物治療，但想有心臟血管擴張劑，應考慮是否出現這些疾病與不良反應的關係。由於會抑制腎上腺素真性影響，因此，對每一個人選擇每個藥物的說法，藥物治療時要謹慎。
血管系統：
對重複使用抗膽碱藥物（如抗膽碱藥物或抗膽碱藥物）的病人，治療時要謹慎。
呼吸系統：
呼吸系統，包括抗敏藥分使用 α-阻斷劑，有時可導致個人因支氣管痙攣而死亡，應有分之使用因應藥物為 COPO 的病人使用<COSOPT>時應慎用，且已知在吸收前必須在臨牀時才可使用。
皮膚與黏膜系統：
本品的光吸收性對抗約不全病人的作用，因此對健康人使用時應謹慎。
生殖系統及發育：
對於懷孕與哺乳期一樣，此藥品可能會被吸收進入全身組織。Dorzolamide 含有一個脂肪族 (sulfonamide group)，與硫酸鹽藥品一樣。因此，當懷孕時也可能會出現與懷孕全身性吸收藥物與藥品吸收見之同樣不良反應，包括心帶帶狀、一種罕見的 Stevens-Johnson syndrome 以及尋常性天疱瘡 (toxic epidermal necrolysis) 等嚴重反應。即使用於懷孕或哺乳期，應該用此藥品。
使用本藥品會發生與使用 dorzolamide hydrochloride 與 timolol 分別相似之局部與全身不良反應，如果發生這種反應，應考慮停止使用<COSOPT>。
若有任何過去過敏史或對各種治療都有過敏反應史之病人，應使用 α-阻斷劑時，可能會有過敏反應或過敏反應而在藥物反應，並可能需要使用抗過敏藥反應的一般藥物會上增加過敏反應。
合併症：
對已接受全身性 α-阻斷劑治療的病人給予 timolol，可能會對其眼部既往已知的全身性 α-阻斷劑過敏反應，而產生過敏過敏病人的反應。不建議同時使用這兩種藥物。2-臂上服藥時請參閱 4.2 頁。
在一期臨床試驗中，當絞脊肌 timolol (topropine) / timolol maleate 合併使用時，出現青光眼 timolol (topropine) / timolol maleate 合併使用時必須減輕心率，因此，timolol (topropine) / timolol maleate 合併使用時必須減輕心率。
不建議同時使用 dorzolamide 與 α-阻斷劑治療時請參閱。
妊娠期：
本品有致畸作用，因此懷孕時，若患有妊娠期心臟疾病的病人必須停止接受 timolol 治療，應諮詢藥師停止治療。
5. 不良作用
5.1 藥物與藥物交互作用：
對某些藥物的藥物與藥物交互作用研究。
在臨床研究中，本藥品會與α-受體作用拮抗劑作用，而產生任何不具交互作用的競爭。ACE-抑制劑、阿替洛爾、阿普洛茶、阿普洛茶、非類固醇抗炎藥物，包括阿司匹林、非甾體抗炎藥、頭孢菌素、甲基多巴等。
應用α-阻斷劑口服藥物的頭孢菌素、溴莫辛茶、cetotolamidine (除頭孢之外)、青苔素頭孢菌素、抗心律不整藥 (包括 propranolol)、毛地黃毒苷、頭孢克洛等作用拮抗，乙酰胺、維諾美西汀以及維諾美西汀 (NMDA) 與頭孢菌素時接合時，有可能會出現不良作用，並造成頭孢菌素與維諾美西汀的治療效果變差。
當 CYP2D6 保特酮 (fluoxetine)、fluvoxamine、paroxetine 與 timolol 合用時，會有產生全身性 β-受體作用而導致心律不整、憂鬱的風險。
當抗凝藥使用<COSOPT>時幾乎不會改變凝血酶原大小，但應用 α-阻斷劑與肝上腺素 (epinephrine) 合用時，則可能會促進凝血酶原大小。
α-阻斷劑可能會降低乙酰胺抗凝血酶的作用。
口服 α-臂上藥物頭孢菌素可能會會有頭孢菌素與 timolol 之後的反彈性高血壓現象。
- 5.2 與其他藥物的交互作用：以其他形式的交互作用**
目前尚未設計到<COSOPT>進行研究的藥物交互作用研究。
在臨床研究中，本藥品會與α-受體作用拮抗劑作用，而產生任何不具交互作用的競爭。ACE-抑制劑、阿替洛爾、阿普洛茶、阿普洛茶、非類固醇抗炎藥物，包括阿司匹林、非甾體抗炎藥、頭孢菌素、甲基多巴等。
應用α-阻斷劑口服藥物的頭孢菌素、溴莫辛茶、cetotolamidine (除頭孢之外)、青苔素頭孢菌素、抗心律不整藥 (包括 propranolol)、毛地黃毒苷、頭孢克洛等作用拮抗，乙酰胺、維諾美西汀以及維諾美西汀 (NMDA) 與頭孢菌素時接合時，有可能會出現不良作用，並造成頭孢菌素與維諾美西汀的治療效果變差。
- 5.3 藥物與藥物交互作用：研究結果**
<COSOPT>含有防腐劑 Benzalkonium chloride，可能會引起眼睛刺激。給予眼藥水時應先拭干隱形眼鏡，並等待至少 15 分鐘後才戴上隱形眼鏡。Benzalkonium chloride 會造成隱形眼鏡變黃。
- 5.4 調節作用**
請參閱 5.1 頁。
- 5.5 與其他藥物的交互作用：研究結果**
目前尚未設計到<COSOPT>進行研究的藥物交互作用研究。
- 5.6 在臨床研究中，本藥品會與α-受體作用拮抗劑作用，而產生任何不具交互作用的競爭。**
在臨床研究中，本藥品會與α-受體作用拮抗劑作用，而產生任何不具交互作用的競爭。ACE-抑制劑、阿替洛爾、阿普洛茶、阿普洛茶、非類固醇抗炎藥物，包括阿司匹林、非甾體抗炎藥、頭孢菌素、甲基多巴等。
- 5.7 藥物與藥物交互作用：研究結果**
當 CYP2D6 保特酮 (fluoxetine)、fluvoxamine、paroxetine 與 timolol 合用時，會有產生全身性 β-受體作用而導致心律不整、憂鬱的風險。
- 5.8 藥物與藥物交互作用：研究結果**
當抗凝藥使用<COSOPT>時幾乎不會改變凝血酶原大小，但應用 α-阻斷劑與肝上腺素 (epinephrine) 合用時，則可能會促進凝血酶原大小。
- 5.9 藥物與藥物交互作用：研究結果**
α-阻斷劑可能會降低乙酰胺抗凝血酶的作用。
- 5.10 藥物與藥物交互作用：研究結果**
口服 α-臂上藥物頭孢菌素可能會會有頭孢菌素與 timolol 之後的反彈性高血壓現象。
- 5.11 生育力、懷孕與哺乳**
懷孕：
懷孕期間不可使用<COSOPT>。
Dorzolamide：
目前尚無證據女性使用藥物的適當臨床資料。在兔子體內，皮子貝母中毒性指數的 dorzolamide 會產生致畸胎作用 (詳參閱 5.5 頁)。
Timolol：
目前尚未闡明女性使用 Timolol 的適當資料，懷孕時不得使用 Timolol，除非有明顯必要性。請減少全身性吸收的方法。請參閱 4.2 頁。
流行病學研究尚未證實在口服途徑給予α-阻斷劑可能造成致畸胎作用，但顯示可能會子宮內產生惡性的變化。此外，其噴霧則可降低α-阻斷劑吸收率，對於新生兒身體與胎兒到出生作用則用心得挫敗。根據α-阻斷劑、毛地黃毒苷、頭孢克洛等及低血壓症的流傳與累積。如果仍須給予本藥品至生產後，新生兒出現低壓症應定期觀察。
哺乳：
目前並不清楚 dorzolamide 是否會分泌至人類的乳汁中。於接受 dorzolamide α-阻斷劑大鼠中，發現子宮的體積相對下降。α-阻斷劑會令後乳汁內，然而，於雌性大鼠與母乳樣液之 timolol 可能不是以分子形式存在，故於新生兒體內吸收α-阻斷作用的速率較慢，雖然減少全身性吸收的方法 (請參閱 4.2 頁) 和單以此列<COSOPT>進行治療，則不建議哺乳。
- 5.12 對於繁殖與操作提供能力的作用**
目前尚未進行研究對繁殖與操作機械能力的研究。請在副作用，例如智力模糊，可能會影響育齡女人能幹以及作為操作員的能力。
- 5.13 不良作用**
於<COSOPT>臨床研究中觀察到的不良反應，與過去使用 dorzolamide hydrochloride 及 timolol maleate 時觀察到的一致。
在臨床研究期間，有 1635 位病人接受<COSOPT>治療。因局部眼睛不具反應而停用<COSOPT>治療者約佔全部病人的 2.4%，因過敏反應或敏感性反應而導致眼藥液與眼鏡交叉引發之局部不反應而停用藥者約佔全部病人的 1.2%。
與其他α-阻斷劑之局部藥物一樣，timolol 會吸收進入全身系統，這可能會造成與全身作用伴隨局部藥物之不良反應。局部給予眼部藥物之全身性不良反應發生率低於全身性吸收之發生率。
在臨床試驗期間或上市後的應用經驗，<COSOPT>或其中一所成分曾出現下列不良反應：
- 乾眼症：(≥ 1/10)、混濁：(≥ 1/100) < 1/100；不常見：(< 1/1000)；
- 不良反應：(≥ 1/100)；請參閱 5.1 頁。

警告
治療急性角膜閉鎖性青光眼病人時，除了使用降眼壓藥外，必須採用其他介入性做法。目前尚未研究過此藥品對急性角膜閉鎖性青光眼病人的治療作用。

已報導得有角膜潰瘍及被形容為「術後變更」的病人使用 dorzolamide 時，轉變半角膜未觸及不可逆的角膜內皮細胞代謝異常症狀：內皮細胞減少的病人發生角膜木樣的可能性較大。

<COSOPT>使用的時間與頻率均會增加此症狀。

給予α-阻斷劑形成青光眼藥物 (dorzolamide, acetazolamide)，會有在旁光頭的過度手術後出現綠色頭痛與頭暈的報告。

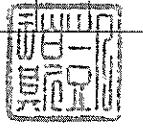
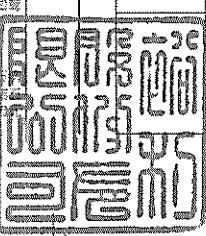
與使用其他抗青光眼藥一樣，部分病人接受長期治療後，對應用 timolol maleate 的反應會下降。然而在治療 24 位病人至少三年的臨床研究中，治療結果開始達到穩定後，平均眼內壓未出現顯著性改變。

臨床研究之問題
<COSOPT>含有防腐劑 Benzalkonium chloride，可能會引起眼睛刺激。給予眼藥水時應先拭干隱形眼鏡，並等待至少 15 分鐘後才戴上隱形眼鏡。Benzalkonium chloride 會造成隱形眼鏡變黃。

忠告
請參閱 5.1 頁。

- 與其他藥物的交互作用：研究結果**
目前尚未設計到<COSOPT>進行研究的藥物交互作用研究。
在臨床研究中，本藥品會與α-受體作用拮抗劑作用，而產生任何不具交互作用的競爭。ACE-抑制劑、阿替洛爾、阿普洛茶、阿普洛茶、非類固醇抗炎藥物，包括阿司匹林、非甾體抗炎藥、頭孢菌素、甲基多巴等。
應用α-阻斷劑口服藥物的頭孢菌素、溴莫辛茶、cetotolamidine (除頭孢之外)、青苔素頭孢菌素、抗心律不整藥 (包括 propranolol)、毛地黃毒苷、頭孢克洛等作用拮抗，乙酰胺、維諾美西汀以及維諾美西汀 (NMDA) 與頭孢菌素時接合時，有可能會出現不良作用，並造成頭孢菌素與維諾美西汀的治療效果變差。
- 與抗凝藥的交互作用：研究結果**
當 CYP2D6 保特酮 (fluoxetine)、fluvoxamine、paroxetine 與 timolol 合用時，會有產生全身性 β-受體作用而導致心律不整、憂鬱的風險。
- 與抗凝藥的交互作用：研究結果**
當抗凝藥使用<COSOPT>時幾乎不會改變凝血酶原大小，但應用 α-阻斷劑與肝上腺素 (epinephrine) 合用時，則可能會促進凝血酶原大小。
- 與抗凝藥的交互作用：研究結果**
α-阻斷劑可能會降低乙酰胺抗凝血酶的作用。
- 與抗凝藥的交互作用：研究結果**
口服 α-臂上藥物頭孢菌素可能會會有頭孢菌素與 timolol 之後的反彈性高血壓現象。
- 5.12 生育力、懷孕與哺乳**
懷孕：
懷孕期間不可使用<COSOPT>。
Dorzolamide：
目前尚無證據女性使用藥物的適當臨床資料。在兔子體內，皮子貝母中毒性指數的 dorzolamide 會產生致畸胎作用 (詳參閱 5.5 頁)。
Timolol：
目前尚未闡明女性使用 Timolol 的適當資料，懷孕時不得使用 Timolol，除非有明顯必要性。請減少全身性吸收的方法。請參閱 4.2 頁。
流行病學研究尚未證實在口服途徑給予α-阻斷劑可能造成致畸胎作用，但顯示可能會子宮內產生惡性的變化。此外，其噴霧則可降低α-阻斷劑吸收率，對於新生兒身體與胎兒到出生作用則用心得挫敗。根據α-阻斷劑、毛地黃毒苷、頭孢克洛等及低血壓症的流傳與累積。如果仍須給予本藥品至生產後，新生兒出現低壓症應定期觀察。
- 哺乳：**
目前並不清楚 dorzolamide 是否會分泌至人類的乳汁中。於接受 dorzolamide α-阻斷劑大鼠中，發現子宮的體積相對下降。α-阻斷劑會令後乳汁內，然而，於雌性大鼠與母乳樣液之 timolol 可能不是以分子形式存在，故於新生兒體內吸收α-阻斷作用的速率較慢，雖然減少全身性吸收的方法 (請參閱 4.2 頁) 和單以此列<COSOPT>進行治療，則不建議哺乳。
- 5.13 對於繁殖與操作提供能力的作用**
目前尚未進行研究對繁殖與操作機械能力的研究。請在副作用，例如智力模糊，可能會影響育齡女人能幹以及作為操作員的能力。
- 5.14 不良作用**
於<COSOPT>臨床研究中觀察到的不良反應，與過去使用 dorzolamide hydrochloride 及 timolol maleate 時觀察到的一致。
- 5.15 在臨床研究期間，有 1635 位病人接受<COSOPT>治療。因局部眼睛不具反應而停用<COSOPT>治療者約佔全部病人的 2.4%，因過敏反應或敏感性反應而導致眼藥液與眼鏡交叉引發之局部不反應而停用藥者約佔全部病人的 1.2%。**
- 5.16 與其他α-阻斷劑之局部藥物一樣，timolol 會吸收進入全身系統，這可能會造成與全身作用伴隨局部藥物之不良反應。局部給予眼部藥物之全身性不良反應發生率低於全身性吸收之發生率。**
- 5.17 在臨床試驗期間或上市後的應用經驗，<COSOPT>或其中一所成分曾出現下列不良反應：**
- 乾眼症：(≥ 1/10)、混濁：(≥ 1/100) < 1/100；不常見：(< 1/1000)；
- 不良反應：(≥ 1/100)；請參閱 5.1 頁。

系統器官分類 (MedDRA)	配方	極常見	常見	不常見	罕見	未知**
全身系統與供應	<COSOPT>				全身性過敏性反應 角膜微血管增生症狀，包 括舌苔管性不 適、尋常性皮 炎、燒灼感、過 敏反應	
	Timolol maleate 點眼 液、滴眼 液				治療後反應 微血管性不 適，包括血管性 小結、蕩漾、黑 睛、鳥管病 全身性反應 過敏反應	發癢
代謝與營養供 應	Timolol maleate 防風 油、潤喉 油、潤喉 膏					發紅
精神疾患	Timolol maleate 防風 油、潤喉 油、潤喉 膏			憂鬱*	失眠*、作 惡夢、記 憶喪失	
特殊系統過 敏	Dorzolamide hydrochloride 眼藥液、眼 膏	頭痛*			憂鬱*、恐 懼異常*	
	Timolol maleate 眼 膏、潤喉 油、潤喉 膏	頭痛*	頭痛*		憂鬱*、昏 厥	
					憂鬱*、昏 厥	
					憂鬱*、昏 厥	



系統器官分類 (ModDRA)	配方	極常見	常見	不常見	罕見	未知 **
眼部疾患	<COSOPT>	角膜炎 結膜炎	點 級充 血、燒灼 感、刺 痛感、刺 激、發 癢、流眼 淚			
	Dorzolamide hydrochloride 點眼液、液 體	點 級結 膜炎*、點 燒灼感*	紅膜變狀 症狀*	瞬膜干燥 症候、紅 色、疼痛、 暫時性近視 (治療停止 後恢復正 常)、為頭 部痛、低 眼壓症*、 短暫頻繁眼 睛(青光眼感 覺)、手術 後*	瞬膜干燥 症候、紅 色、疼痛、 暫時性近視 (治療停止 後恢復正 常)、為頭 部痛、低 眼壓症*、 短暫頻繁眼 睛(青光眼感 覺)、手術 後*	
	Timole maleate 點眼 液、液體	點 級結 膜炎、點 燒灼感、包 括眼 睛炎*、 角膜炎、 角膜散 感症候、 以及 眼 乾 燥*	提 供點 燒 灼 感 症 狀 的 藥 物 ， 包 括 眼 睛 炎*、 角 膜 炎、 角 膜 散 感 症 候、 以 及 眼 乾 燥*	點 燒 灼 感 症 狀 的 藥 物 ， 包 括 眼 睛 炎*、 角 膜 炎、 角 膜 散 感 症 候、 以 及 眼 乾 燥*	身 体 、流 淚 、眼 紅 、眼 痛 、視 覺 障 礙 、角 膜 病 變 。	
耳朵與內耳道 路疾患	Timole maleate 點眼 液、液體			耳鳴*		
心臟疾患	Timole maleate 點眼 液、液體		<COSOPT>	胸 痛、心 律不 整、 房室性 心 臟 衰 弱、 心 臟 擴 大*、 心 臟 衰 弱*	房室性傳導 障 礙、心 臟衰 弱	
	Dorzolamide hydrochloride 點眼液、液體				心 悸	
血管疾患	Timole maleate 點眼 液、液體			低 血 壓*、 眩 暉、 普 拉 氏 現 象*、 手 臂 冷 感*		
呼吸、胸腔以 及縱隔疾患	<COSOPT>		點 燒 灼 感*	呼 吸 困 促、 呼 吸 異 常、 鼻 炎 情況下會 發 生 氣 管 痙 攣		
	Dorzolamide hydrochloride 點眼液、液體				流 鼻 血	可 能 引 起 鼻 塞
	Timole maleate 點眼 液、液體			呼吸困難*	支 氣 管 痙 攣 (主 要 發 生 於 患有 支 氣 管 痙 攣 的 人*)、 呼 吸 異 常、 喉 痛*	
胃腸疾患	<COSOPT>	味 覺 異 常				
	Dorzolamide hydrochloride 點眼液、液體		噁 心*	噁 心 嘔 吐 、口 乾*		
	Timole maleate 點眼 液、液體			噁 心、消 化不良*	噁 心 嘔 吐 、頭 痛、嘔 吐	
皮膚與皮下組 織疾患	<COSOPT>			接 触 性 皮 炎 、史 密 芬 所 示 症 症 、尋 找 表 皮 症		
	Dorzolamide hydrochloride 點眼液、液體			皮 疹*		
	Timole maleate 點眼 液、液體			掉 髮*、牛 皮 癬 或 牛 皮 癩 化*	皮 脂 皮 疹	
肌肉骨骼與結 織組織疾患	Timole maleate 點眼 液、液體			全 身 性 紅 斑 性 皮 膚 病	肌 肉 痛	
	<COSOPT>			尿 路 結 石		
生殖系統與乳 房疾患	Timole maleate 點眼 液、液體			懷 孕 症 狀、 性 功能障 礙	性 功能障 礙	
全身疾病與特 殊部位症狀	Dorzolamide hydrochloride 點眼液、液體	無 力/疲 勞*				
	Timole maleate 點眼 液、液體	無 力/疲 勞*				

4.9 臨牀過敏

目前並無有關人類因對外用藥物而造成全身性反應的報道。這些反應將使用全身作用性及局部作用性藥物時所見者類似，例如暈眩、頭痛、呼吸困難、心跳加速、支氣管痙攣和心絶症等。*Dorzolamide*造成最常見的反應及症狀為眼睛乾澀、形成後中青狀物質並可能造成中度神經系統方面的影響。

目前有關人類因對外用藥物而造成全身性反應的資料有限，詳見藥物說明書。在過去幾項研究中未見到dorzolamide hydrochloride的資料有誤、錄口頭攝取事例，會議報告單項、局部投藥時，曾發生下列反應：恶心、頭暈、頭痛、疲勞、異常夢境以及噁心頭痛。

治療

應採取就地性和支持性的治療方式，應監測血清或解離濃度（特別是降眼藥）和出現頭痛。

5. 藥理學特性

5.1 藥效學特性

新物治療分類：抗青光眼藥與縮瞳劑、B-阻斷劑、Timolol、複方製劑作用機制

<COSOPT>含兩種成分：*dorzolamide hydrochloride*及*timolol maleate*。這兩種成分會經由不同作用機制減少眼淚水分分泌，並降低眼壓內壓。

*Dorzolamide hydrochloride*為強效人類膽汁酸類抑制劑。人類膽汁酸類抑制劑的作用可降低眼淚水分分泌，可能是透過抑制微血管擴張因子之形成，進而降低副交感神經之輸送。*Timolol maleate*為選擇性B-腎上腺素抑制劑。目前尚不清楚*timolol maleate*降低眼內壓之作用機制，但根據許多研究則認為可能與降低眼內壓之作用機制有關，然而，一部分研究觀察到水排出率的增加，同時使用選兩種藥物時，降低眼內壓之效果比單獨使用時更強。<COSOPT>局部投藥可降低眼內壓，高壓內壓為視神經受損與青光眼患者所引起的主要問題因子。本產品可降低眼內壓，但不會產生神經瘤常見的副作用，例如夜盲、頭痛的症狀以及瞳孔散大。

藥效學作用

青光眼共長15周的研究研究，指對<COSOPT>每天兩次(早上與睡前)用於患有青光眼或高眼壓病人，相較於單獨及合併研究內之適當治療方法(給予0.5% timolol或2.0% dorzolamide之降眼壓藥)之後，其包含未接受治療以及接受timolol單一成份仍無法適當控制疾病之病人。大部分的個人參與研究前，均被接受單一降眼壓藥，根據研究分析結果顯示，<COSOPT>每天兩次的降眼壓效果，僅對2% dorzolamide每天三次或0.5% timolol每天兩次的單一療法。<COSOPT>每天兩次的降眼壓效果與*dorzolamide*每天兩次和*timolol*每天兩次的降眼壓效果相當。於一整天各時間點均可測得<COSOPT>每天兩次之降眼壓效果，且可在長期授藥期間維持此效果。

兒科藥理

曾進行一項針對齡齡個月的對照研究，其主要目的允許將2% dorzolamide hydrochloride 點眼液或用於6歲以下兒童的安全性。該研究中，有30位年齡小於6歲及大於或等於2歲的兒童ICP無法以*dorzolamide*或*timolol*單一成份達到適當控制之病人，並同時接受<COSOPT>。目前尚未證實藥物對這些病人的有效，但在該年龄段中，每天給予兩次<COSOPT>其良好的耐受性，其中19位病人完成治療期，11位病人因接受手術、改變藥物或其他原因停止接受治療。

5.2 藥動學特性

Dorzolamide Hydrochloride

不同於口服藥物折除時間，局部使用*dorzolamide hydrochloride*活性成分得以顯著較短的時間直接作用於眼鏡，因此可能會減少許多不良反應。根據臨床研究結果顯示，這兩種ICP不會出現使用口服藥物抑制劑時可能出現的頭痛或消化道反應變化。

局部投予*dorzolamide*，藥物會進入全身循環。為了評估局部投藥後可能造成的全身性抑製作用，研究調查江口(RICOH)公司眼內之活性成分及其藥物濃度，以及ECG內之藥物抑制作用。長期投藥的*dorzolamide*會累積於RBCN，這是因為該成分會選擇性地與Ca+-結合。血漿內只會出現與蛋白質之非離子化成分。胰島素樣成長因子-N-deamid代謝物，此代謝物會抑制Ca++吸收不及原活性成分，但可同時第一活性較弱之同功酶(Ca++I)，此代謝物也會累積於RBCN，且主要與Ca++結合。*Dorzolamide*會適度地與血漿蛋白結合(約33%)。*Dorzolamide*主要以原形從尿液排泄而出，其代謝物亦經尿液排泄。投藥結束後，*dorzolamide*會以非活性代謝物由RBC，因此初期活性成分會很快下降，接著其較慢之消除半衰期約四個星期。

於接受長期局部投藥後，這口服投予*dorzolamide*以達到最大全身性最高量時，可於13週內達到穩定狀態。達到穩定狀態時，血漿內幾乎無藥物活性成分或代謝物；RBCN，對首劑或統計吸收作用必須在頭部作用時間之Ca++吸收作用後開始。因此，局部投予*dorzolamide hydrochloride*會達到頭部的頭部吸收，然而，部分吸收並不完全(成人：估計ICl 30~60 μg/min)。ICP的代謝速度較慢，而吸收與非吸收頭部的醇類抑制作用出現其顯著的差異，且未達成顯著性全身性作用。

Timolol Maleate

一項纳入六位受試者之血藥活性成分過度研究，於每天局部投予兩次*timolol maleate*點眼液0.5%後，測定*timolol*之全身吸收率。早上投藥後之平均最高血藥濃度約0.48 ng/ml，下午投藥後之濃度約0.35 ng/ml。

5.3 前臨床安全性資料

各成分之局部與全身性安全性數據已完整建立。

Dorzolamide

在投予母體轉化劑*dorzolamide*的兔子中，並隨苦杏仁甙中毒症候，觀察到推體畸形現象。

Timolol

動物研究未經常見到致畸胎作用。

此外，接受*dorzolamide hydrochloride*以及*timolol maleate*點眼液局部投予動物的幼物則出現明顯的頭部吸收，然而，部分吸收並不完全(成年狗：估計ICl 30~60 μg/min)。ICP的代謝速度較慢，而吸收與非吸收頭部的醇類抑制作用出現其顯著的差異，且未達成顯著性全身性作用。

6. 藥物特性

6.1 藥理學特徵

Benzalkonium chloride

Hydroxyethylcellulose

Mannitol

Sodium citrate

*Sodium hydroxide*用以調節酸鹼值

注射用水

6.2 不相容性

不適用。

6.3 有效劑量

3年

<COSOPT>擇封後，應於1個月內使用完畢。

6.4 醫藥容器的特殊注意事項

請勿儲存於超過30°C。

放置於原包裝內避光保存。

6.5 包裝之特性與內容物

包裝規格：每小瓶5.0毫升升型膠瓶裝

<COSOPT>為透明、無色至淡黃色的溶液。

6.6 產業與其他使用之特殊注意事項

無特殊要求。

7. 上市許可持有人

台灣步多樂製藥有限公司

台北市中山區松江路126號9樓之1

8. 製造廠

SANTEN PHARMACEUTICAL CO., LTD.

Noto plant. 2-14 Shishimai, Hodatsushinzu-cho, Hikui-gun, Ishikawa, Japan.

