



康舒目®點眼液劑

< COSOPT® Ophthalmic Solution >

(2% dorzolamide and 0.5% timolol ophthalmic solution)

衛署藥輸字第 023337 號

本藥須由醫師處方使用

Santen

1. 藥物名稱

康舒目®點眼液劑 < COSOPT® Ophthalmic Solution >
(2% dorzolamide and 0.5% timolol ophthalmic solution)

2. 定性與定量組成

每ml含22.26 mg dorzolamide hydrochloride (相當於20 mg dorzolamide)及6.83 mg timolol maleate (相當於5 mg timolol)。
有關賦型劑完整列表請參閱6.1節。

3. 藥物劑型

點眼液、液劑。
澄清、無色至幾近無色、且略具黏性的液體，酸鹼值介於5.5與5.8之間，滲透壓為242-323 mOsm/kg。

4. 臨床特性

4.1 治療適應症

高眼壓症、開放性青光眼、假性剝離性青光眼所造成之眼內壓升高。

4.2 劑量與給藥方式

劑量

建議劑量為一天兩次，每次在病眼(結膜囊)滴一滴<COSOPT>。
當準備以<COSOPT>取代其它的眼用抗青光眼製劑時，其它製劑應在完成一天的正常投藥之後才停用，然後於第二天再開始使用<COSOPT>。
如果正在使用其他局部眼用製劑，則<COSOPT>與該製劑的投予時間應至少間隔十分鐘。
應指導病人使用前須清潔雙手，且避免容器接觸眼睛或眼部周圍構造，因為這可能會對眼睛造成傷害。
並應告知病人不當使用點眼液可能會導致點眼液受到一般細菌污染，進而造成眼部感染。使用受到污染的點眼液可能會對眼睛造成嚴重傷害，並可能導致失明。
壓住鼻淚管或閉眼2分鐘可降低全身性吸收效果。如此可降低全身性副作用，增加局部活性。
兒童族群
目前尚無使用於兒童病人的療效。
目前尚無使用於小於兩歲之兒童病人的安全性資料(有關藥物使用於≥ 2歲且< 6歲兒童的資訊，請參閱5.1節)。

4.3 禁忌症

<COSOPT>禁用於下列病人：

- 患有反應性氣道疾病、包括支氣管氣喘或支氣管氣喘病史或重度慢性阻塞性肺部疾病者。
 - 竇性心搏徐緩、病竇症候群、竇房傳導阻滯、無法以心臟節律調節器控制之二度或三度房室傳導阻滯、明顯之心臟衰竭、心因性休克者。
 - 重度腎功能不全(CrCl < 30 ml/min)或高氣血酸中毒症
 - 對於其中一種或兩種活性成分或6.1節所列任何賦形劑過敏。
- 上述禁忌乃源自本品之個別組成成分，而非此複方製劑之特有禁忌。

4.4 特殊警語與使用注意事項

心血管/呼吸反應

與其他局部眼用製劑一樣，timolol會被吸收進入全身循環。由於timolol為β-腎上腺素分類藥物，因此可能會發生與投予全身作用性β-腎上腺素阻斷劑時所見之同類心血管、肺部以及其他不良反應。局部投予眼部製藥之全身性不良反應發生率低於全身性投予之發生率。關於減少全身性吸收的方法，請參閱4.2節。

心臟疾患：

對患有心血管疾病(例如冠狀動脈心臟疾病、變異型心絞痛及心臟衰竭)以及低血壓的病人，以β-阻斷劑進行治療時應進行謹慎評估，同時考慮是否使用其他活性成份之藥物治療。對患有心血管疾病之病人，應密切注意其是否出現這些疾病與不良反應惡化的徵候。由於會對傳導時間產生負向影響，因此，對第一度心臟傳導阻滯病人使用β-阻斷劑時應謹慎。

血管疾患：

對有重度周邊循環障礙/疾病(如重度雷諾氏症或雷諾氏症候群)的病人治療時應謹慎。

呼吸疾患：

呼吸反應，包括於投予部分眼用β-阻斷劑後，有通報氣喘病人因支氣管痙攣而死亡。
患有輕/中度慢性阻塞性肺病(COPD)的病人使用<COSOPT>時應謹慎，且只有在潛在效益高於潛在風險時才可使用。

肝功能不全

尚未研究過本藥品對肝功能不全病人的作用，因此對這類病人使用時應謹慎。

免疫學與過敏反應

與其他局部眼用製劑一樣，此藥品可能會被吸收進入全身組織。Dorzolamide含有一個磺胺基(sulfonamide group)，與磺胺類藥品一樣。因此，當局部投予時也可能會出現與投予全身作用性磺胺類藥品時所見之同類型不良反應，包括史蒂芬斯-強森症候群(Stevens-Johnson syndrome)及毒性表皮溶解症(toxic epidermal necrolysis)等嚴重反應。如果發生嚴重反應或過敏反應時，必須停用此製劑。

使用本藥品曾發生與使用dorzolamide hydrochloride點眼液時類似之局部眼部不良反應。如果發生這類反應，應考慮停止使用<COSOPT>。

曾有特異性過敏病史或對各種過敏原有嚴重過敏反應病史之病人，當使用β-阻斷劑時，可能會因重複接觸這類過敏原而加劇過敏反應，並可能會對用於治療過敏反應的一般劑量腎上腺素缺乏反應。

合併治療

對已接受全身作用性β-阻斷劑治療的病人投予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。應密切觀察這類病人的反應。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)。

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。

不建議同時使用dorzolamide與口服碳酸酐酶抑制劑。

終止治療

與全身性β-阻斷劑一樣，若患有冠狀動脈心臟疾病的病人必須停止接受眼部timolol治療，應循序漸進地終止治療。

β-阻斷作用的其他影響

低血糖症/糖尿病：

對容易發生自發性低血糖的病人或是不穩定的糖尿病病人投予β-阻斷劑時應謹慎，因為β-阻斷劑可能會遮蔽急性低血糖的徵兆與症狀。

β-阻斷劑也可能會遮蔽甲狀腺功能亢進的徵兆。驟然停止β-阻斷劑治療可能會導致症狀惡化。

角膜疾病

眼用β-阻斷劑可能會導致眼睛乾澀。對患有角膜疾病的病人進行治療時應謹慎。

手術麻醉

具β-阻斷作用的眼用製劑可能會阻斷全身性β-作用劑的效果，例如腎上腺素。應告知麻醉師病人正在接受timolol治療。

β-阻斷劑治療可能會加劇重症肌無力的症狀。

碳酸酐酶抑制劑的其他影響

口服碳酸酐酶抑制劑治療會造成酸鹼代謝不平衡，導致尿路結石，尤其過去有腎結石病史的病人。儘管康舒目®(含防腐劑配方)未曾造成酸鹼代謝不平衡，但仍有少數尿路結石的案例。由於<COSOPT>含有局部投予但會被吸收進入全身循環的碳酸酐酶抑制劑，因此過去有腎結石病史的病人使用本藥品時，發生尿路結石的風險較高。

其他

治療急性隅角閉鎖性青光眼病人時，除了使用降眼壓劑外，並須採用其他介入性療法。目前尚未研究過此藥品對急性隅角閉鎖性青光眼病人的治療作用。

已罹患慢性角膜缺損及/或有眼內手術病史的病人使用dorzolamide時，曾發生角膜水腫與不可逆的角膜內皮細胞代償機能衰敗。內皮細胞數量少的病人發生角膜水腫的可能性較大。<COSOPT>使用於這類病人時應多加注意。

投予抑制房水形成的治療劑(如timolol、acetazolamide)，曾有在青光眼濾過性手術後出現脈絡膜剝離現象的報告。

與使用其他抗青光眼製劑一樣，部分病人接受長期治療後，對眼用timolol maleate的反應會下降。然而在追蹤164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差異。

隱形眼鏡之使用

<COSOPT>中含有防腐劑Benzalkonium chloride，可能會引起眼睛刺激。投予眼藥水前應先摘下隱形眼鏡，並等待至少15分鐘後才戴上隱形眼鏡。Benzalkonium chloride會造成軟性隱形眼鏡變色。

兒童族群

請參閱5.1節。

4.5 與其他藥物的交互作用以及其他形式的交互作用

目前尚未曾針對<COSOPT>進行過特定的藥物交互作用研究。

在臨床研究中，本藥品曾與下列全身作用性藥物併用，而未出現任何不良交互作用的跡象：ACE-抑制劑、鈣離子阻斷劑、利尿劑、非類固醇抗發炎藥物(包括阿斯匹靈)以及荷爾蒙(例如雌激素、胰島素、甲狀腺素)。

眼用β-阻斷劑與口服鈣離子阻斷劑、兒茶酚胺(catecholamine)排除劑或β-腎上腺素阻斷劑、抗心律不整劑(包括amiodarone)、毛地黃配糖體、擬副交感神經作用劑、肌乙啶、麻醉藥品以及單胺氧化酶(MAO)抑制劑同時投予時，有可能會出現加成作用，並造成低血壓及/或明顯的心搏徐緩現象。

當CYP2D6抑制劑(如quinidine、fluoxetine、paroxetine)與timolol併用時，曾有產生全身性β-阻斷作用(如造成心搏速率降低、憂鬱)的通報。

儘管單獨使用<COSOPT>幾乎不會或不影響瞳孔大小，但眼用β-阻斷劑與腎上腺素(epinephrine)併用時，偶爾會通報造成瞳孔放大。

β-阻斷劑可能會強化抗糖尿病藥物的降血糖作用。

口服β-腎上腺素阻斷劑可能會加重停用clonidine後的反彈性高血壓現象。

4.6 生育力、懷孕與哺乳

懷孕

懷孕期間不可使用<COSOPT>。

Dorzolamide

目前無懷孕女性使用藥物的適當臨床資料。在兔子體內，投予具母體毒性劑量的dorzolamide會產生致畸胎作用(請參閱5.3節)。

Timolol

目前並無關於懷孕女性使用Timolol的適當資料。懷孕期間不得使用timolol，除非有明確必要性。關於減少全身性吸收的方法，請參閱4.2節。

流行病學研究尚未證實經口服途徑投予β-阻斷劑可能造成致畸胎作用，但顯示可能有子宮內生長遲滯的風險。此外，持續對母體投予β-阻斷劑至生產後，曾於新生兒身上觀察到β-阻斷作用(如心搏徐緩、低血壓、呼吸窘迫以及低血糖症)的徵兆與症狀。如果持續投予本藥品至生產後，新生兒出生後頭幾天應進行密切觀察。

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之哺乳大鼠中，發現子鼠的體重增加下降。β-阻斷劑會分泌至乳汁內。然而，點眼液內具治療劑量之timolol可能不足以分泌至乳汁內，並於新生兒體內造成β-阻斷作用的臨床症狀。關於減少全身性吸收的方法，請參閱4.2節。如果必須以<COSOPT>進行治療，則不建議哺乳。

4.7 對於駕駛與操作機械能力的作用

目前尚未進行藥物對駕駛與操作機械能力的研究。潛在副作用，例如視力模糊，可能會影響部分病人駕駛以及/或操作機械的能力。

4.8 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以及/或timolol maleate時觀察到的一致。

在臨床研究期間，有1035位病人接受<COSOPT>治療。因局部眼睛不良反應而停用<COSOPT>治療者約佔全部病人的2.4%。因過敏或過敏反應(例如眼瞼發炎與結膜炎)引發之局部不良反應而停藥者約佔全部病人的1.2%。

與其他局部投予之眼部藥物一樣，timolol會被吸收進入全身循環。這可能會造成與全身作用性β-阻斷劑類似之不良反應。局部投予眼部製藥之全身性不良反應發生率低於全身性投予之發生率。

在臨床試驗期間或上市後的使用經驗，<COSOPT>或其中一項成分會出現下列不良反應：[極常見：(≥ 1/10)、常見：(≥ 1/100, < 1/10)、不常見：(≥ 1/1000, < 1/100)與罕見：(≥ 1/10,000, < 1/10000)，或未知(無法依據現有資料估計)]

系統器官分類 (MedDRA)	配方	極常見	常見	不常見	罕見	未知 **
免疫系統疾患	<COSOPT>				全身性過敏性反應徵兆與症狀，包括血管性水腫、蕁麻疹、發癢、皮疹、過敏反應	
	Timolol maleate 點眼液、液劑				過敏性反應徵兆與症狀，包括血管性水腫、蕁麻疹、局部與全身性皮疹、過敏反應	發癢
代謝與營養疾患	Timolol maleate 點眼液、液劑					低血糖症
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
神經系統疾患	Dorzolamide hydrochloride 點眼液、液劑		頭痛*		暈眩*、感覺異常*	
	Timolol maleate 點眼液、液劑		頭痛*	頭暈*、昏厥*	感覺異常*、重症肌無力徵兆與症狀加劇、性慾降低*、腦血管意外*、腦缺血	

系統器官分類 (MedDRA)	配方	極常見	常見	不常見	罕見	未知 **
眼部疾患	<COSOPT>	灼熱與刺痛	結膜充血、視線模糊、角膜糜爛、眼瞼發癢、流眼淚			
	Dorzolamide hydrochloride 點眼液、液劑		眼瞼發炎*、眼瞼刺激*	虹膜睫狀體炎*	刺激包含發紅*、疼痛*、眼瞼脫皮*、暫時性近視(治療停止後恢復正常)、角膜水腫*、低眼壓症*、脈絡膜剝離(青光眼濾過性手術後)*	眼睛異物感
	Timolol maleate 點眼液、液劑		眼部刺激徵兆與症狀，包括眼瞼炎*、角膜炎*、角膜敏感性降低以及眼睛乾澀*	視覺障礙，包括屈光變化(部分案例為因終止縮瞳治療所造成)*	眼瞼下垂、複視、青光眼濾過性手術後脈絡膜剝離*(請參閱4.4節的特殊警告與注意事項)	發癢、流眼淚、發紅、視覺模糊、角膜糜爛
耳朵與內耳迷路疾患	Timolol maleate 點眼液、液劑				耳鳴*	
心臟疾患	Timolol maleate 點眼液、液劑			心悸徐緩*	胸痛*、心悸*、水腫*、心律不整*、鬱血性心臟衰竭*、心臟驟停*、心臟阻滯	房室傳導阻滯、心臟衰竭
	Dorzolamide hydrochloride 點眼液、液劑					心悸
血管疾患	Timolol maleate 點眼液、液劑				低血壓*、跛行、雷諾氏現象*、手腳冰冷*	
呼吸、胸腔以及縱膈疾患	<COSOPT>		鼻竇炎		呼吸短促、呼吸衰竭、鼻炎、罕見情況下曾發生支氣管痙攣	
	Dorzolamide hydrochloride 點眼液、液劑				流鼻血*	呼吸困難
	Timolol maleate 點眼液、液劑			呼吸困難*	支氣管痙攣(主要發生於患有支氣管痙攣疾病的病人)*、呼吸衰竭、咳嗽*	
胃腸疾患	<COSOPT>	味覺障礙				
	Dorzolamide hydrochloride 點眼液、液劑		噁心*		喉嚨刺激、口乾*	
	Timolol maleate 點眼液、液劑			噁心*、消化不良*	腹瀉、口乾*	味覺障礙、腹痛、嘔吐
皮膚與皮下組織疾患	<COSOPT>				接觸性皮膚炎、史蒂芬斯-強森症候群、毒性表皮溶解症	
	Dorzolamide hydrochloride 點眼液、液劑				皮疹*	
	Timolol maleate 點眼液、液劑				掉髮*、牛皮癬皮疹或牛皮癬惡化*	皮膚皮疹
肌肉骨骼與結締組織疾患	Timolol maleate 點眼液、液劑				全身性紅斑性狼瘡	肌肉痛
腎臟與泌尿疾患	<COSOPT>			尿路結石		
生殖系統與乳房疾患	Timolol maleate 點眼液、液劑				佩洛尼氏症*、性慾降低	性功能障礙
全身疾患與給藥部位症狀	Dorzolamide hydrochloride 點眼液、液劑		無力/疲勞*			
	Timolol maleate 點眼液、液劑			無力/疲勞*		

*也曾於上市後的使用經驗中觀察到<COSOPT>造成這些不良反應。

**眼用β-阻斷劑也曾造成其他不良反應，<COSOPT>也可能會造成這些反應。

疑似不良反應的通報

在藥物取得授權後通報疑似不良反應非常重要。此可持續監測藥物的效益/風險平衡。專業醫療人員必須向全國通報系統通報任何疑似的不良反應。

4.9 藥物過量

目前並無有關人類因意外或故意而過量攝取<COSOPT>的資料。

症狀

曾有因不慎過量使用timolol maleate眼用溶液而造成全身性反應的通報，這些反應與使用全身作用性β-腎上腺素阻斷劑時所見者類似，例如暈眩、頭痛、呼吸短促、心悸徐緩、支氣管痙攣和心跳驟停。Dorzolamide過量時最常見的徵兆及症狀為電解質失調、形成酸中毒狀態並可能造成中樞神經系統方面的影響。

目前有關人類因意外或故意過量攝取dorzolamide hydrochloride的資料有限。經口服攝取時，曾通報發生嗜睡。局部投藥時，曾發生下列反應：噁心、頭暈、頭痛、疲勞、異常夢境以及吞嚥困難。

治療

應採取症狀性和支持性的治療方式。應監測血清電解質濃度(特別是鉀離子)和血液酸鹼值。研究顯示，timolol並不易經由透析排除。

5. 藥理學特性

5.1 藥效學特性

藥物治療分類：抗青光眼製劑與縮瞳劑、β-阻斷劑、Timolol、複方製劑

作用機制

<COSOPT>含兩種成分：dorzolamide hydrochloride與timolol maleate。這兩種成分會經由不同作用機制減少眼房水分泌，進而降低眼內壓。

Dorzolamide hydrochloride為強效人類碳酸酐酶II抑制劑。人類眼部睫狀體的碳酸酐酶抑制作用可降低眼房水分泌，可能是透過減緩碳酸氫根離子之形成，進而降低鈉離子與液體之輸送。Timolol maleate為非選擇性β-腎上腺素受體阻斷劑。目前尚不清楚timolol maleate降低眼內壓之實際作用機制，但根據螢光素研究與眼壓壓力描記法研究顯示，其主要作用可能與降低液體形成有關。然而，部分研究會觀察到房水排出率略為增加。同時使用這兩種藥物時，降低眼內壓(IOP)的效果優於單獨使用任一種藥物。

<COSOPT>局部投藥後可降低眼內壓，無論是否為青光眼所造成。高眼內壓為視神經受損與青光眼性視野受損發病的主要風險因子。本藥品可降低眼內壓，但不會產生縮瞳劑常見的副作用，例如夜盲、調節痙攣以及瞳孔收縮。

藥效學作用

臨床作用

曾進行長達15個月的臨床研究，探討<COSOPT>每天兩次(早上與睡前投藥)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)投予0.5% timolol和2.0% dorzolamide之降IOP效果。其中包含未接受過治療以及接受timolol單一療法仍無法適當控制疾病之病人。大部分的病人參與研究前，均曾接受β-阻斷劑單一療法治療。根據綜合研究分析結果顯示，<COSOPT>每天兩次的降IOP效果，優於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IOP效果與dorzolamide每天兩次和timolol每天兩次合併療法的效果相當。於一整天各時間點均可測得<COSOPT>每天兩次之降IOP效果，且可在長期投藥期間維持此效果。

兒童族群

曾進行一項為期3個月的對照研究，其主要目的為記錄2% dorzolamide hydrochloride 點眼液用於6歲以下兒童的安全性。該研究中，有30位年齡小於6歲且大於或等於2歲，而其IOP無法以dorzolamide或timolol單一療法達到適當控制之病人，於開放期接受<COSOPT>。目前尚未證實藥物對這些病人之療效。在該小族群病人中，每天投予兩次<COSOPT>具良好耐受性，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

不同於口服碳酸酐酶抑制劑，局部投予dorzolamide hydrochloride使得有效成分得以顯著較低的劑量直接作用於眼部，因而可減少全身性暴露。根據臨床研究結果顯示，這可降低IOP而不會出現使用口服碳酸酐酶抑制劑時，可能出現的酸鹼代謝不平衡或電解質特性變化。

局部投予dorzolamide時，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碳酸酐酶抑制作用，研究測量紅血球(RBC)與血漿內之活性成分及代謝物濃度，以及RBC內之碳酸酐酶抑制作用。長期投藥時dorzolamide會累積於RBC內，這是因為該成分會選擇性地與CA-II結合，血漿內只會出現極低濃度之游離活性成分。原活性成分會形成單-N-desethyl代謝物，此代謝物抑制CA-II之效果不及原活性成分，但可同時抑制一活性較低之同功酶(CA-I)。此代謝物也會累積於RBC內，且主要與CA-I結合。Dorzolamide會適度地與血漿蛋白結合(約33%)。Dorzolamide主要以原型經尿液排出體外；其代謝物亦經尿液排出。投藥結束後，dorzolamide會以非線性速度排出RBC，因此初期活性成分濃度會快速下降，接著為較慢之排除期，半衰期約四個月。

於接受長期眼部投藥後，經口服投予dorzolamide以達到最大全身性暴露量時，可於13週內達到穩定狀態。達到穩定狀態時，血漿內幾乎無游離活性成分或代謝物；RBC內，對腎功能或呼吸作用達到藥理作用所需之CA抑制作用較預期低。長期、局部投予dorzolamide hydrochloride曾觀察到類似的藥動學效果。然而，部分腎功能不全長病人(估計CrCl 30 - 60 ml/min)RBC內的代謝物濃度較高，而此現象並未導致碳酸酐酶抑制作用出現具顯著意義之差異，且未造成臨床顯著性全身性副作用。

Timolol Maleate

一項納入六位受試者之血漿活性成分濃度研究，於每天局部投予兩次timolol maleate點眼液0.5%後，測量timolol之全身暴露量。早上投藥後之平均最高血漿濃度為0.46 ng/ml，下午投藥後之濃度為0.35 ng/ml。

5.3 前臨床安全性資料

各成分之眼部分與全身性安全性數據已完整建立。

Dorzolamide

在投予母體毒性劑量dorzolamide的兔子中，伴隨著代謝性酸中毒，觀察到椎體畸形現象。

Timolol

動物研究未觀察到致畸胎作用。

此外，接受dorzolamide hydrochloride以及timolol maleate點眼液局部治療或併用dorzolamide hydrochloride與timolol maleate的動物未出現眼部不良反應。各成分之體外與體內研究未發現致突變作用。因此，治療劑量的<COSOPT>不會對人體安全造成顯著風險。

6. 藥物特性

6.1 賦型劑列表

Benzalkonium chloride
Hydroxyethylcellulose
Mannitol
Sodium citrate
Sodium hydroxide用以調整酸鹼值
注射用水

6.2 不相容性

不適用。

6.3 有效期限

3年

<COSOPT>開封後，應於1個月內使用完畢。

6.4 關於儲存的特殊注意事項

請勿儲存於超過30°C。

放置於原包裝內避光儲存。

6.5 包裝之特性與內容物

包裝規格：每小瓶5.0毫升塑膠瓶裝

<COSOPT>為澄清、無色至幾近無色的溶液。

6.6 丟棄與其他使用之特殊注意事項

無特殊要求。

7. 上市許可證持有者

台灣參天製藥股份有限公司
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 Shikinami, Hodatsushimizu-cho, Hakui-gun, Ishikawa, Japan.