欲目明0. 5%點眼液
TIMOLAST® 0.5% Ophthalmic Gel Forming Solution
衛署藥輸字第 023781 號

1. 適應症：
青光眼、高眼壓症。

2. 用法用量：
本藥須由醫師處方使用。
患者在每次使用前，請將關著的藥瓶倒過來，並振搖一次即可，而不需振搖超過一次。若患者需要併用其它的局部用眼藥, 應至少在 TIMOLAST®點眼液前 10 分鐘用之。TIMOLAST®點眼液有 0.25%及 0.5% 兩種濃度。TIMOLAST®點眼液 (0.25%或 0.5%) 的劑量是於患眼每天點一次每次一滴。因為有些患者對TIMOLAST®點眼液的降壓反應，可能需要數星期才能穩定，所以大約在 TIMOLAST®點眼液治療四星期後，應包括眼壓測定的評估。尚未對 0.5% TIMOLAST®點眼液劑量超過每天一次每次一滴進行研究，假如患者的眼壓對此療法仍然不是在滿意的程度上，則可考慮併用療法。其它的局部用眼藥，應至少在 TIMOLAST®點眼液前 10 分鐘用之。

3. 劑型
點眼液劑。

4. 禁忌：
下列患者禁用本品：
(1) 支氣管氣喘
(2) 有支氣管氣喘病史
(3) 嚴重慢性阻塞性肺部疾病
(4) 竇性心跳徐緩
(5) 二級或三級房室阻塞
(6) 明顯心臟衰竭
(7) 心臟性的休克
(8) 對本品任一成分過敏

5. 警告和預防措施：
5.1 一般性
和許多局部眼用的藥物一樣，本藥會被全身性地吸收。
全身投予乙型腎上腺素阻斷劑所見到的相同副作用可能發生於局部眼用。例如：全身或眼部投予 Timolol Maleate 後，曾發生嚴重的呼吸反應及心臟反應，包括氣喘患者由於支氣管痙攣而死亡，以及少數與心臟衰竭有關之死亡案例。

5.2 心臟衰竭
對於心肌收縮力降低的人，交感神經的興奮對於維持血液循環是必需的，但其受到乙型腎上腺素接受體阻斷劑的抑制，則可能使心衰竭惡化。
無心臟衰竭病史之患者，以乙型阻斷劑持續壓抑心肌一段時間，對某些患者可能導致心臟衰竭。若出現心臟衰竭的徵候或症狀時，必須停用 TIMOLAST®點眼液。

5.3 阻塞性肺部疾病
患有輕度或中度慢性阻塞性肺部疾病 (例如：慢性支氣管炎、氣腫)、支氣管痙攣疾病、或有支氣管痙攣疾病病史 (支氣管氣喘或有支氣管氣喘病史除外，其為 TIMOLAST® 點眼液的禁忌) 的患者，最好不要使用乙型阻斷劑，包括 TIMOLAST®點眼液。

5.4 手術麻醉
在大手術前是否須停用乙型腎上腺素接受體阻斷劑，仍存有爭議。乙型腎上腺素接受體阻斷會使心臟對乙型腎上腺素激導性所調節之反射刺激能力降低，此可能增加手術過程中全身麻醉的危險性。某些接受乙型腎上腺素接受體阻斷劑之患者，在麻醉期間經歷了時間延長的嚴重低血壓。難於再開始及維持心跳亦曾被報導。基於這些理由，對於忍受選擇手術的患者，某些專家建議逐漸停用乙型腎上腺素接受體阻斷劑。手術期間若有需要，可用足夠劑量的腎上腺素作用劑逆轉乙型腎上腺素接受體阻斷劑的作用。

5.5 糖尿病
對於容易自發低血糖的患者、或正接受胰島素或口服降血糖藥物的糖尿病患者(尤其是不安定性糖尿病)，投予乙型腎上腺素接受體阻斷劑必須要小心。乙型腎上腺素接受體阻斷劑可能會遮蔽急性低血糖的徵候及症狀。

5.6 甲狀腺毒症
乙型腎上腺素接受體阻斷劑可能會遮蔽某些甲狀腺機能亢進的臨床徵候(例如：心跳過速)。疑患甲狀腺毒症的病人，應避免貿然停用乙型腎上腺素接受體阻斷劑，否則可能會引起甲狀腺風暴。

5.7 腦血管供血不足
由於乙型腎上腺素接受體阻斷劑對血壓及脈博的潛在影響，對於腦血管不足之患者須小心使用。以 TIMOLAST®點眼液治療的初期，假如出現腦血流降低的徵候或症狀，須考慮改用替代藥物。

5.8 細菌性角膜炎
曾經有使用多劑量局部眼用產品容器而發生細菌性角膜炎的報告，這些容器大都是不慎受到同時患有角膜疾病或眼部上皮表面受傷的患者所污染。指導患者適當滴入技術。參閱 17.《患者諮詢資料》。

5.9 脈絡膜脫離
曾有使用房水抑制劑（例如：Timolol)，在濾過手術後發生脈絡膜剝離的報導。

5.10 窄角性青光眼
對於窄角青光眼的患者，立即的治療方法是使房角再打開， 此可能需要使瞳孔收縮。TIMOLAST® 點眼液對瞳孔沒有或幾乎沒有影響，所以不可單獨使用於治療窄角性青光眼。

5.11 特應性(Atopy) / 過敏性反應(Anaphylaxis)
當患者使用乙型阻斷劑時，有特應性的病史或對各種過敏原有嚴重過敏性反應病史的患者，反覆地與過敏原接觸將使其對過敏原的反應性增強。這些患者對用於治療過敏性反應的 Epinephrine 常用劑量可能沒有反應。

5.12 肌肉無力
乙型腎上腺素接受體阻斷曾被報導可能會造成肌肉無力，此與某些肌無力症狀是一致的 (例如：複視、上眼瞼下垂及全身無力)。對於一些有重症肌無力或肌無力症狀的患者，罕見報導 Timolol 使肌無力惡化。

6. 不良反應：
6.1 臨床研究經驗
由於臨床試驗是在各種不同的條件下進行，一種藥物在臨床試驗中觀察到的不良反應發生率，不能與另一種藥物的臨床試驗發生率直接相比，而且可能無法反映出實際觀察到的比率。

在 TIMOLAST®點眼液的臨床試驗中，大約三位患者中有一位在點藥後立即發生暫時性的視覺模糊，但罕見因此而停藥。患者在點藥後立即發生灼熱及刺激的比率，大約八位患者中有一位，這跟使用 TIMOPTIC 所見到的是差不多的。有 1-5% 的患者發生以下的副作用：
眼部：眼瞼炎、結膜炎、結痂、不適、異物感、充血、癢及流淚。
全身的：頭痛、高血壓及上呼吸道感染。

6.2 與 Timolol Maleate 相關的其他潛在不良反應
眼部投予本品或其它 timolol maleate 製劑，曾報導發生下列另外的副作用：
1. 整體性：無力/疲勞、胸痛。
2. 心血管系統：心跳徐緩、心律不整、低血壓、高血壓、昏厥、心臟傳導阻斷、腦血管猝變、腦缺血、心衰竭、狹心症惡化、心悸、心跳停止、肺水腫、眩暈、跛行、Raynaud 氏現象及手腳冰冷。
3. 消化系統：反胃、腹瀉、消化不良、厭食及口乾。
4. 免疫系統：全身紅斑性狼瘡。
5. 神經系統/精神系統：沮喪、加重重症肌無力之症狀及徵候、皮膚感覺異常、想睡、失眠、惡夢、行為改變及精神不安包括困惑、幻覺、焦慮、迷網、緊張及記憶力降低。
6. 皮膚：禿髮及牛皮癬狀的疹子或牛皮癬惡化。
7. 過敏：全身過敏反應的徵候及症狀，包括血管水腫、蕁麻疹及局部的/全身的疹子。
8. 呼吸系統：支氣管痙攣(尤其是原先就有支氣管痙攣疾病者)、呼吸衰竭、呼吸困難、鼻充血及咳嗽。
9. 內分泌：遮蓋糖尿病患者之低血糖症狀。
10. 特殊感覺：眼部刺激的徵候及症狀，包括眼瞼炎、角膜炎及乾眼；眼瞼下垂；角膜敏感性降低；囊狀黃斑部水腫；視覺障礙，包括屈光改變及複視；偽類天疱瘡；耳鳴；及濾過手術後之脈絡膜剝離。
11. 泌尿生殖系統：腹膜纖維化、性慾降低、陽萎及 Peyronie 氏病。

6.3 口服 Timolol Maleate 或其他的乙型阻斷劑，臨床上曾有下列另外的副作用被報導，此或許可被視為眼用 Timolol Maleate 的潛在副作用：
1. 過敏性：紅斑疹、伴有疼痛及喉嚨痛的發燒、帶有呼吸困難之喉痙攣。
2. 整體性：四肢痛、運動耐受性降低、體重降低。
3. 心血管系統：加重動脈功能不足、血管擴張。
4. 消化系統：胃腸痛、肝腫大、嘔吐、腸系膜動脈血管栓塞、缺血性結腸炎。
5. 血液系統：非血小板減少症之紫斑病、血小板減少症之紫斑病、顆粒性白血球缺乏症。
6. 內分泌：高血糖、低血糖。
7. 皮膚：搔癢、皮膚刺激、色素增加、出汗。
8. 肌肉骨骼：關節痛。
9. 神經系統/精神系統：眩暈、局部無力、注意力降低、可逆性精神沮喪發展成緊張症、對時間及地點錯亂之急性可逆性徵候群、情緒不定、感覺中樞之功能稍微降低及神經精神測定上的表現降低。
10. 呼吸系統：囉音、支氣管阻塞。
11. 泌尿生殖系統：排尿困難。

7. 藥物交互作用：
7.1 乙型腎上腺素阻斷劑：口服乙型腎上腺素阻斷劑之患者，點用本品應注意其潛在的相加效果，包括全身性的及眼內壓上的。患者通常不應同時使用兩種局部眼用的乙型腎上腺素阻斷劑。
7.2 鈣離子阻斷劑：併用乙型腎上腺素阻斷劑 (例如 TIMOLAST® 點眼液)及鈣離子阻斷劑 (口服或靜脈注射) 必須小心，因為有可能會發生房室傳導阻塞、左心室衰竭、或低血壓。對於心功能不全的患者，須避免併用。
7.3 兒茶酚胺排空藥物：投予乙型腎上腺素阻斷劑於接受兒茶酚胺排空藥物(例如 Reserpine)之患者，必須非常小心，因為可能會有相加作用及產生低血壓或顯著的心跳徐緩，而導致眩暈、昏厥或姿勢性低血壓。
7.4 毛地黃及鈣離子阻斷劑：乙型腎上腺素阻斷劑與毛地黃及鈣離子阻斷劑併用，會產生相加作用而延長房室傳導時間。
7.5 奎尼丁：因為奎尼丁可能抑制 Timolol 經由 P-450 酵素 CYP2D6 的代謝，所以奎尼丁與 Timolol 併用，曾被報導發生潛在的全身性乙型腎上腺素阻斷（例如：心跳速率降低）。
7.6 注射 Epinephrine：參閱5. 11《警告和注意事項》。

8. 使用在特殊族群
8.1 懷孕：
致畸性之作用
懷孕分類 C。以 Timolol 50 mg/kg/day 之口服劑量（為投予人體眼用最高建議劑量後，於全身含量的 7,000 倍)，進行小鼠、大鼠及兔子之致畸性研究，證實並不會造成胎兒畸形。雖然以此劑量使用於大鼠被發現會延緩胎兒的成骨，但對產後後代的發育並無副作用。使用 1000 mg/kg/day 之劑量（為投予人體眼用最高建議劑量後，於全身含量的 142,000 倍)，對小鼠是具母體毒性的，並且導致胎兒損害的數目增加。對於兔子，以投予人體眼用最高建議劑量後，於全身含量的 14,000 倍之劑量，亦可發現會增加胎兒的損害性，但並無明顯的母體毒性。對懷孕婦女，並無適當且受良好控制的研究被提出。懷孕期間，只有在確認必要的情況下，方可使用 TIMOLAST®點眼液。

0033

9015046_TW_p1_LFT.indd 1 29/09/2017 14:24

NOVARTIS

SGS The Maltings
Brewery House,
The Maltings,
Silvester Street
Kingston-Upon-Hull
HU1 3HA
Tel: +44 (0) 1482 973000

Live Text: ☒ Yes / ☐ No / ☐ Both	Production Site: USA, Aseptics, Fort Worth
WO: 1636771	ACC: Magek, Naomi
Comp. Description: Leaflet_TIMOLAST_LDMO_5MG/ML(5ML)_TW	Printing Colours: Black PANTONE 356 C PANTONE 185 C
Comp. Number New: 9015046 TW	
Comp. Number Old: 9011758 TPE	
Format/Dimension: 9.75″ x 7.5″	
Tech. Drawing No.: L00981B	Technical Colours: Cutting Guides Creasing
Minimum Font Size: 6.0pt	
Font Type: SimSun, SimHei, Arial	
Proof Number: 1 29/09/2017 Matt Batch	
Braille:	

! PLEASE TURN OVERPRINTING ON !

5182209_1

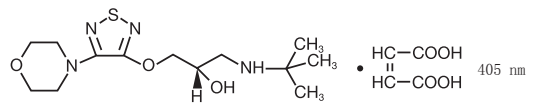
8.3 哺乳婦女
以口服或眼部投予，Timolol Maleate 在人類乳汁中可被檢測到。由於 TIMOLAST®點眼液對授乳嬰兒之潛在危險性，因此須必須評估藥物對母體的重要性而決定停止哺乳或停藥。

8.4 使用於孩童
使用在孩童方面的安全性和有效性尚未確認。

8.5 老年人者使用
整體而言，並未在老年與年輕患者間觀察到安全性或有效性的差異。

10. 過量：
關於人類過量使用或誤食 TIMOLAST®點眼液的資料，仍付之闕如。曾有報導因不當過量使用 Timolol Maleate 點眼液，導致與全身性投予乙型腎上腺素阻斷劑類似之全身性作用，例如眩暈、頭痛、氣促、心跳徐緩、支氣管痙攣及心跳停止。曾有 BLOCADREN* (Timolol Maleate)錠劑過量之報導，一位 30 歲之婦女服用 650 毫克的 BLOCADREN (每日最大建議口服劑量是 60 毫克)，而致二級及三級心臟傳導阻斷。該症狀並未加以處理即復原，但約二個月後卻發生不規則心跳、高血壓、眩暈、耳鳴、衰弱、脈博增加、及臨界一級的心臟傳導阻斷。
體外試驗之血液透析研究，將 ^{14}C Timolol 加入人類血漿或全血中，顯示 Timolol 可輕易地由這些流體中被透析；然而，以腎衰竭患者所做之研究顯示，Timolol 不易被透析。

11. 簡介：
TIMOLAST®點眼液為非選擇性的乙型腎上腺素阻斷劑，其化學名
是 (-)-1-(tert-butylamino)-3-[(4-morpholino-1,2,5-thiadiazol-3-yl)oxy]-2-propanol maleate (1:1)(salt)。Timolol Maleate 的化學結構中有一個不對稱碳，本品所使用的為左旋異構物，旋光度 [α] 25° (於0.1N HCl, C=5%)= -12.2°；
分子式為$C_{13}H_{24}N_4O_3S•C_4H_4O_4$；
結構式為：



Timolol Maleate 的分子量為 432.50，它是白色且無臭的結晶性粉末，可溶於水、甲醇及乙醇。
TIMOLAST®點眼液為 Timolol Maleate 的無菌、等張、緩衝水溶液，其濃度有兩種。 TIMOLAST® 的 pH 約為 6.9，滲透壓約為 290 mOsmol/kg。TIMOLAST® 點眼液 0.25% 每毫升含 2.5 毫克 Timolol (即3.4 毫克 Timolol Maleate)；TIMOLAST®點眼液 0.5% 每毫升含 5.0 毫克 Timolol (即 6.8 毫克 Timolol Maleate) 。非活性成分包含：xanthan gum、tromethamine、boric acid、mannitol、polysorbate-80 及 purified water。保存劑：benzododecinium bromide 0.012%。Xanthan gum 是純化的高分子量多醣膠，它是由細菌 Xathomonas campestris 發酵而來。Xanthan gum 的水溶液在淚液蛋白質 (lysozyme) 的存在下，會形成凝膠。TIMOLAST®點眼液與角膜前的淚膜接觸而形成凝膠，隨後則受到淚液的流動而被移除。

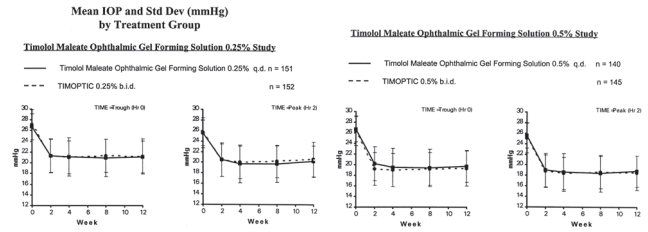
12. 臨床藥理學：
作用機轉
Timolol Maleate 為 β1 及 β2(非選擇性的)腎上腺素接受體阻斷劑，不具內部的擬交感神經刺激作用 (Intrinsic Sympathomimetic Activity)、直接心肌抑制或局部麻醉 (膜安定化) 作用。不論是否罹患青光眼，局部使用 TIMOLAST®點眼液 於眼睛，皆可使升高的及正常的眼壓降低。在青光眼視野喪失及視神經傷害的病因中，眼內壓升高是主要的危險因子。TIMOLAST®點眼液降眼壓作用的切確機轉，目前還沒有被明確地建立。Timolol Maleate 點眼液對男性所做的眼壓描繪圖及螢光光度測定法的研究顯示，其主要的作用可能與降低房水生成有關。然而，於某些研究亦發現可稍微增加房水排出。乙型腎上腺素接受體之阻斷，對於正常人或帶有心臟疾病之患者，會使其心輸出量降低。帶有嚴重心肌功能不全之患者，乙型腎上腺素接受體阻斷劑可能會抑制維持適度心臟功能所需之交感神經系統的興奮作用。乙型腎上腺素接受體阻斷劑會使氣管或支氣管之氣道阻力增加，對於患有氣喘或其它支氣管痙攣疾病之病人是具潛在危險性的。

12.2 藥效學
有些患者對 TIMOLAST®的降眼內壓反應可能需要幾個星期才能穩定，因此評估程序應包括 TIMOLAST®治療約 4 週後的眼壓測定。若使用此療程後患者的眼內壓仍未達到良好的標準，則可以考慮使用合併治療。

12.3 藥物動力學
隨著局部投予 Timolol 於人類眼睛，發現藥物於血漿中的濃度是低的。正常志願者雙眼投予 0.5% Timolol Maleate 後，於血漿中的最大濃度一般是低於 5 ng/mL。人類使用此凝膠溶液配方的藥物動力學研究，尚未被進行。然而，根據使用其它凝膠溶液所做的研究，由凝膠基劑而造成的全身吸收被認為比由非凝膠溶液更慢。使用 Timolol 凝膠溶液而出現於血漿中的最大濃度，不被認為會超過 0.5% Timolol Maleate 溶液於血漿中的最大濃度。

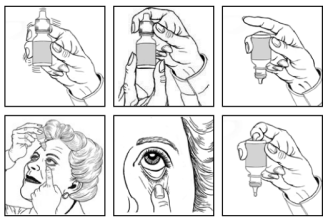
13. 非臨床毒理學
13.1 致癌性、突變性及不孕性：
口服投予 Timolol Maleate 300 mg/kg/day(為投予人體眼用最高建議劑量後，於全身含量的42,000 倍)於大雄鼠，進行為期兩年的研究，結果發現在統計學上有意義地增加腎上腺嗜鉻細胞瘤之發生。口服投予大約相當於人體眼用最大建議劑量 14,000 倍之 Timolol 於大鼠，並沒有發現類似的差異。以口服 500 mg/kg/day 之劑量(約為投予人體眼用最高建議劑量後，於全身含量的 71,000倍)，用小母鼠一生之時間所做之研究，發現會增加良性及惡性肺腫瘤、良性子宮息肉及乳腺癌之發生，此在統計學上是有意義的；但若以 5 或 50 mg/kg/day 之劑量(分別約為投予人體眼用最高建議劑量後，於全身含量的 700 或 7,000 倍)則不會。隨後以小母鼠所做的研究，針對其子宮及肺做死後的檢查，以 500 mg/kg/day 之劑量，再次發現會增加肺腫瘤之發生，此在統計學上是有意義的。以口服投予Timolol 500 mg/kg/day 之劑量於小母鼠，乳腺癌的發生會增加，此與血清中 Prolactin 的增高有關；但若口服 5 或 50 mg/kg/day 之劑量則不會發生。乳腺癌於齧齒類之發生率增加，與許多其它會增加血清 Prolactin 的藥物有關；但是對於人類，血清 Prolactin 的含量與乳癌之間沒有關連性被建立。而且，接受 Timolol Maleate 口服劑量達 60 mg (為人體最高口服建議劑量) 的成人女性，血清中的 Prolactin 於臨床上並無明顯的變化。Timolol Maleate 於體內(小鼠)核仁試驗及細胞遺傳分析(劑量達 800 mg/kg)；以及體外新生細胞變換分析(劑量達 100μg/ml)，並無遺傳突變的可能性。在 Ames 試驗中，使用最高濃度的 Timolol (5,000 或 10,000μg/plate)，顯示統計學上有意義的增加試驗株 TA100 的 revertants (在七個複製的分析中)，但其餘三種並無發生此現象。在試驗株 TA100 的分析中，並無發現一致性的劑量反應關係，而且試驗組與控制組 revertants 的比值並未達到 2。比值達到 2，通常是 Ames 試驗被認為呈陽性反應的評斷標準。
以人體眼用最高建議劑量後，於全身含量的 21,000 倍之劑量，進行大白鼠生殖及繁殖力之研究，證實對雄鼠或母鼠之繁殖力並無副作用。

14. 臨床研究
在受到控制的、雙盲的、多所醫學中心的臨床研究中，TIMOLAST®點眼液一天點藥一次，與相同濃度的TIMOPTIC* (Timolol Maleate 點眼液) [Merck and Co., Inc.] 一天點藥二次做比較。TIMOLAST®點眼液一天點藥一次，其降眼壓效果與相同濃度的 TIMOPTIC 一天點藥二次相當。使用單一劑量的 TIMOLAST®點眼液，Timolol 在 24 小時期間的降眼壓效果是明顯的。在三個月的研究期間重複的觀察，發現TIMOLAST®點眼液的降壓作用是一致的。臨床研究的結果如下圖所示：



TIMOLAST點眼液每天點藥一次，其安全性類似於同濃度但每天點藥二次的TIMOPTIC。由於配方的物理特性，使用TIMOLAST點眼液的患者，視覺模糊較常被報導。TIMOLAST點眼液尚未對戴隱形眼鏡的患者進行研究。

17. 患者諮詢資料
DROP-TAINER®滴瓶的設計可確保提供精確劑量的藥物。使用 DROP-TAINER®滴瓶前，請仔細閱讀所有的說明。



1. 如果您使用其他局部眼用藥物，必須至少 10 分鐘後再使用 TIMOLAST®。
2. 每次使用前清洗雙手。
3. 第一次使用藥水前，請確認瓶子的安全密封是完好狀態。
4. 撕下安全密封，打開封口。
5. 每次使用前搖勻一次，並打開旋轉蓋。
6. 倒轉瓶子，將瓶子握在拇指和中指之間，指尖朝向自己。
7. 頭部後仰，將瓶子置於眼睛患部的上方。切勿將滴管端觸碰到您的眼睛。
8. 將另一隻手的一隻手指放在眼睛的下方。輕輕下拉，直到眼睛和下眼瞼之間形成一個「V」形裝狀。
9. 用手握住瓶子，將食指放在瓶子的底部。推擠瓶底讓藥水滴出一滴。**請勿擠壓瓶子的兩側。**
10. 如有需要，對另一隻眼睛重複步驟 6、7、8 和 9。
11. 蓋回旋轉蓋，轉動瓶蓋直到鎖緊為止。

應告知患者，避免讓藥瓶尖端接觸到眼睛或眼部周圍。也應告知患者，如果眼藥水處理方式不當可能會被常見的細菌汙染(這些細菌已知會引起眼部感染)。使用汙染的眼藥水可能會導致眼睛嚴重受損及後續的視力喪失。[請參閱警語和注意事項 (5.8)]
如果患者進行眼部手術或用藥期間發生眼部問題時(如創傷或感染)，患者應立即尋求醫師意見，以決定是否繼續使用目前的多劑量容器。
應告知患者在每次使用前，倒轉關閉的藥瓶，並搖勻一次。不需要搖動容器多次。
若患者需要合併使用局部眼用藥物治療，應告知患者，使用這些藥物至少 10 分鐘後再滴入TIMOLAST®。
應告知支氣管氣喘、有支氣管氣喘病史、嚴重慢性阻塞性肺部疾病、竇性心動過緩、二級或三級房室傳導阻滯或心臟衰竭的患者，不要使用本產品[請參閱禁忌症 (4)]。
應告知患者，滴入眼藥水後的短暫視力模糊或視覺異常(通常會持續 30 秒到 5 分鐘)可能會影響操作機械或駕駛車輛等危險作業的能力。

包裝:100 公撮以下塑膠瓶裝。
貯藏：避光貯存於2°C至25°C。

Alcon®
a Novartis company
製造廠： ALCON RESEARCH LTD.
廠 址： 6201 South Freeway, Fort Worth, 76134 Texas, U.S.A.
藥 商： 台灣諾華股份有限公司
地 址： 台北市中正區仁愛路二段 99 號 11 樓

9015046 TW

NOVARTIS

SGS The Maltings
Brewery House,
The Maltings,
Silvester Street
Kingston-Upon-Hull
HU1 3HA
Tel: +44 (0) 1482 973000

Live Text: ☒ Yes / ☐ No / ☐ Both	Production Site: USA, Aseptics, Fort Worth
WO: 1636771	ACC: Magek, Naomi
Comp. Description: Leaflet_TIMOLAST_LDMO_5MG/ML(5ML)_TW	Printing Colours: Black, PANTONE 356 C, PANTONE 185 C
Comp. Number New: 9015046 TW	
Comp. Number Old: 9011758 TPE	
Format/Dimension: 9.75" x 7.5"	
Tech. Drawing No.: L00981B	Technical Colours: Cutting, Guides, Creasing
Minimum Font Size: 6.0pt	
Font Type: SimSun, SimHei, Arial	
Proof Number: 1 29/09/2017 Matt Batch	
Braille:	

! PLEASE TURN OVERPRINTING ON !

Technical approval Box in case ArtBase is not used.

If a manual signature is given the approver hand-sign with the name and the date in readable letters.

Technical approval signed by Manufacturing Site according to the Artwork Process Agreement.

5182209_1