

康碩庚® 眼用液劑
COMBIGAN® Eye Drops
(brimonidine tartrate 0.2%, timolol 0.5%)
衛署藥輸字第 024294 號

說明

每毫升含：2.0 mg brimonidine tartrate (相當於 1.3 mg 的 brimonidine)與 5.0 mg timolol (相當於 6.8 mg 的 timolol maleate)，以及氯化銨 (benzalkonium chloride)、一鹼基磷酸鈉 (sodium phosphate monobasic)、二鹼基磷酸鈉 (sodium phosphate dibasic)、鹽酸 (hydrochloric acid)或氫氧化鈉 (sodium hydroxide)藉以調整酸鹼值，以及純水。

臨床藥理學：

藥效學特性

藥物治療分類：

β 阻斷劑—timolol 之複方眼科用藥

ATC 代碼：S01ED 51

作用機轉：

COMBIGAN®是由兩種活性物質構成：brimonidine tartrate 與 timolol maleate，這兩種成分能藉由輔助性作用機轉降低升高之眼壓 (IOP)，與單獨使用任一成分相比較，合併使用這兩種成分可產生額外的降低眼壓之共同作用，故 COMBIGAN®可快速發揮療效。Brimonidine tartrate 是 α -2 腎上腺素受體促進劑，其對 α -2 腎上腺素受體之選擇性比對 α -1 腎上腺素受體高出 1000 倍，此選擇性不會造成瞳孔放大，且人類視網膜異種移植相關之微血管內，不會出現血管收縮的現象。

有人認為 brimonidine tartrate 可藉由提高葡萄膜鞏膜流出通道 (uveoscleral outflow) 流出的速度，以及減少房水 (aqueous humour) 形成的方式來降低眼壓。Timolol 是 β 1 及 β 2 非選擇性腎上腺素受體阻斷劑，不具明顯的內存擬交感神經 (intrinsic sympathomimetic)、直接之心肌抑制 (myocardial depressant) 或局部麻醉 (細胞膜安定) 活性。Timolol 能經由減少房水形成的方式來降低眼壓，確切的作用機轉尚未清楚地建立，但抑制因內生性 β -腎上腺素作用受刺激而致之單環磷酸腺苷 (cyclic AMP) 合成之增加，可能有其角色。

臨床療效：

在三項有對照組的雙盲臨床試驗中，分別與 timolol (每日兩次) 和 brimonidine (每日兩次或每日三次) 之單一治療比較，COMBIGAN® (每日兩次) 的平均每日眼壓明顯降低較多。針對試用任何單一治療至少三週後，眼壓控制不佳的病人所進行的一項研究顯示，在三個月的治療期間內，COMBIGAN® (每日兩次)、timolol (每日兩次) 及 brimonidine (每日兩次) 治療可額外降低的平均每日眼壓分別為 4.5、3.3 和 3.5 mmHg。

此外，COMBIGAN® 之降眼壓效果，皆不劣於使用 brimonidine 和 timolol 輔助治療 (皆為每日兩次) 所達到之療效。

COMBIGAN® 的降眼壓效果在雙盲研究中顯示可維持高達 12 個月。

藥動學特性

COMBIGAN®：

針對健康受試者，進行一項比較單一治療與 COMBIGAN® 治療的交叉研究中，測定血漿中 brimonidine 與 timolol 的濃度。研究顯示，brimonidine 或 timolol 之曲線下面積 (AUC)，與 COMBIGAN® 和個別單一治療之 AUC 間並無顯著統計差異。使用 COMBIGAN® 之後，其 brimonidine 及 timolol 之尖峰降眼壓效果約分別出現於給藥後 2 小時及 1-2 小時。連續使用 7 日 COMBIGAN® (每日 2 次，每次兩眼各滴一滴) 其血漿最高藥物濃度平均值分別為 0.0327 與 0.406 ng/mL。

Brimonidine：

人體於使用 0.2% 的點眼液後，血漿中 brimonidine 的濃度低。Brimonidine 不會大量在人眼中代謝，且人類血漿蛋白的結合率約為 29%。人體在局部使用後，全身性循環的平均半衰期約為 3 小時。

Brimonidine 經口服給藥至人體後的吸收良好，並可快速地排除。大部分的劑量 (約 74% 的劑量) 會在 5 天內以代謝物的形式從尿液中排出體外；在尿液中並未偵測到原型藥。以動物及人體肝臟所進行之體外試驗顯示，此藥物之代謝大多是經由醛氧化酶 (aldehyde oxidase) 與細胞色素 P450 (cytochrome P450) 來調節。因此，其全身性排除似乎是以肝臟代謝為主。

Brimonidine 會大量地與眼組織的黑色素 (melanin) 相結合，而不會產生任何不良反應，兩者之結合為可逆性。無黑色素時則不會發生累積現象。

Brimonidine 不會經由人眼大量代謝。將 0.2% 的 brimonidine tartrate 眼藥水滴入兔子眼中後，給藥後 1 小時內，房水的最高藥物濃度為 0.647 μ g/mL。之後，brimonidine 濃度以雙相 (biphasic) 的方式下降，其最初半衰期為 1 小時，給藥後 6 至 24 個小時後會出現較慢的最終清除期 (terminal elimination phase)。

Timolol：

人體於進行白內障手術時使用了 0.5% 的點眼液，在給藥 1 小時後，房水之最高 timolol 濃度為 898 ng/mL。部分的劑量是經由全身吸收，並在肝臟大量代謝。Timolol 在血漿中的半衰期約為 7 小時。部分的 timolol 是以 timolol 原型，合併其他經肝臟代謝後之產物，由腎臟排出體外。Timolol 不會與血漿蛋白大量地結合。

適應症與用法：

適用於慢性隅角開放性青光眼及慢性隅角閉鎖性青光眼合併已接受為暢通的周邊虹膜切除術或高眼壓病人，當以上病患使用單方降眼壓製劑控制效果不佳時，本品可作為降眼壓之用。

禁忌症：

- 反應性呼吸道疾病，包括支氣管氣喘、或具有支氣管氣喘病史、重度的慢性阻塞性肺疾病。
- 竇性心搏徐緩、病竇症候群 (sick sinus syndrome)、竇房結阻斷 (sino-atrial block)、二度或三度房室傳導阻斷、已有明顯臨床表現之心臟衰竭、心因性休克。
- 用於新生兒和嬰幼兒 (小於兩歲)。
- 接受單胺氧化酶 (MAO) 抑制劑治療之病人。
- 使用可能會影響正腎上腺性傳導 (例如，三環類抗憂鬱劑和 mianserin) 之抗憂鬱劑之病人。
- 對其活性成分或任一賦形劑過敏者。

注意事項：

全身性吸收：如同其他局部使用之眼科藥物，COMBIGAN® 的活性成分 (brimonidine tartrate 及 timolol) 可能經由全身吸收。目前尚未發現，個別活性成分之全身性吸收有增加的現象。

眼部過敏反應：臨床試驗中部分患者使用 COMBIGAN® 發生眼部過敏反應 (過敏性結膜炎及過敏性眼炎 (allergic blepharitis))。有 5.2% 的患者發生過敏性結膜炎，一般發生於投藥後 3 至 9 個月間，而導致 3.1% 的患者停藥。過敏性眼炎不常發生 (<1%)。患者一旦發生過敏反應，應停止 COMBIGAN® 的治療。曾有延遲眼部過敏反應出現，部分伴隨眼壓上升。

全身性 β 阻斷劑反應：由於 β -腎上腺素成分 (timolol) 的關係，可能會出現與全身性 β 阻斷劑相同類型之心血管與肺部不良反應。

心血管疾病：用於治療重度或不穩定且未受控制之心血管疾病患者時，應小心謹慎。於開始進行治療之前，心臟衰竭應受到充分之控制。對於具有重度心臟疾病病史的病人，應監測其心臟衰竭徵兆，並檢查其脈搏數。在使用 timolol maleate 後，曾有氣喘患者因支氣管痙攣而產生心臟及呼吸反應 (包括死亡) 之案例，亦曾有與心臟衰竭有關之罕見死亡案例。

手術麻醉：在較大的手術前是否須停用 β -腎上腺素受體阻斷劑，仍存在有爭議。 β -腎上腺素受體阻斷劑會使心臟對 β -腎上腺素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 β -腎上腺素受體阻斷劑之患者，在麻醉期間曾經歷長時間嚴重低血壓，也曾有難以重新恢復心跳與維持脈搏的報告。基於這些理由，對於進行選擇性手術的患者，某些權威建議逐漸停用 β -腎上腺素受體阻斷劑。

手術期間若有需要，可用足夠劑量的腎上腺素作用劑逆轉 β -腎上腺素受體阻斷劑的作用。如果病人使用 COMBIGAN® 必須告知麻醉醫師。甲狀腺機能亢進： β -阻斷劑可能會遮蔽甲狀腺機能亢進的徵兆，並引起變異型心絞痛 (Prinzmetal angina) 之惡化、嚴重的周邊與中央循環疾病，以及低血壓。對於代謝性酸中毒和未經治療的嗜鉻細胞瘤 (pheochromocytoma) 患者，必須謹慎使用 COMBIGAN®。低血糖/糖尿病：對於患有自發性低血糖症或糖尿病 (尤其是易變性糖尿病患者) 之患者，應小心使用 β -腎上腺素阻斷劑，因為 β 阻斷劑可能會遮蔽急性低血糖症之徵兆及症狀，尤其是心動過速、心悸、出汗。

血管障礙：COMBIGAN® 可能會加重與血管供血不足有關之症狀，對於下列患者應小心使用本品：憂鬱症、腦部血流不足或冠狀動脈功能不全、雷諾氏現象 (Raynaud's phenomenon)、姿勢性低血壓或血栓閉塞性血管炎 (thromboangiitis obliterans)。

過敏性反應：具有特殊異位反應 (atopy) 病史，或是具有會對各種過敏原產生嚴重過敏性反應之病史的病人，在使用 β 阻斷劑期間，可能會對用來治療過敏性反應的一般劑量的腎上腺素不能產生足夠或適當之反應。

其他 β 阻斷劑：與全身性 β 阻斷劑同時使用時應謹慎，因其對全身性 β 阻斷劑具加成效應。需密切觀察這些患者的反應。並不建議使用兩個局部 β 阻斷劑。如同全身性 β 阻斷劑，必須停止治療的冠心病患者，則應採漸進的停藥方式，以避免引起心律不整疾病、心肌梗塞或猝死。

脈絡膜脫離 (choroidal detachment)：曾有使用房水形成抑制劑 (如 timolol, acetazolamide)，在青光眼濾過性手術後發生脈絡膜脫離的現象。

一般性：COMBIGAN® 所含的防腐劑 (氯化銨) 可能會刺激眼睛。使用前請先摘下隱形眼鏡，並且至少等 15 分鐘後，再配戴隱形眼鏡，氯化銨 (benzalkonium chloride) 會使軟式隱形眼鏡變色。避免隱形眼鏡接觸到藥水。目前尚未針對窄角性青光眼患者進行 COMBIGAN® 試驗。

用於腎功能異常與肝功能異常患者：目前尚未針對肝功能或腎功能異常患者進行 COMBIGAN® 試驗，因此，用於治療此類病人時應小心使用。

角膜疾病：眼用 β 阻斷劑可引起眼睛乾澀。有角膜疾病患者需謹慎使用。

心臟疾病：COMBIGAN® 應慎用於心血管疾病患者 (如，冠狀動脈心臟疾病，變異型心絞痛 (Prinzmetal angina) 和心衰竭) 及低血壓。有心血管系統疾病病史的患者，應觀察疾病惡化的跡象。由於其對傳導時間的負面影響， β 阻斷劑應謹慎使用於一度心臟傳導阻滯 (first degree heart block) 的患者。

慢性阻塞性肺疾病 (COPD)：具輕度或中度慢性阻塞性肺疾病的患者，在一般情況下，不應使用含有 β 阻斷劑的藥品，包括 COMBIGAN®，但如果 COMBIGAN® 被認為是有必要 (臨床效益大於風險)，應謹慎使用。

藥物交互作用：

當 timolol 眼藥水合併使用口服型鈣離子通道阻斷劑、guanethidine、或 β 阻斷劑、抗心律不整藥物 (包含 amiodarone)、毛地黃配醣體、擬副交感神經藥物或抗高血壓藥物時，藥物的加成作用可能會造成低血壓及 (或) 明顯的心搏徐緩。使用 brimonidine 後，有極罕見的病例會出現低血壓 (1 萬人中少於 1 個病例)。因此建議，COMBIGAN® 在與全身性抗高血壓藥一起使用時應小心謹慎。雖然 timolol 對瞳孔大小影響不大，與其他散瞳劑併用時 (例如 adrenaline)，可能會產生散瞳反應。

使用 β 阻斷劑時，如果突然停用 clonidine，可能會引起高血壓反應。

合併使用 quinidine 與 timolol 治療時，曾有增強全身性 β 阻斷劑反應 (例如，心跳減少) 的報告，這可能是因為 quinidine 會經由 P450 酵素、CYP2D6 來抑制 timolol 代謝。

如果 COMBIGAN® 與碘對比產品或靜脈注射 lidocaine 同時使用時，應小心謹慎。Cimetidine, hydralazine 及酒精可能增加 timolol 的血漿濃度。有關 COMBIGAN® 使用後，兒茶酚胺 (catecholamines) 在循環血液中的濃度，目前並無資料可用。但是，建議目前正在服用會影響血中胺 (circulating amines) 代謝及吸收之藥物 (例如 chlorpromazine, methylphenidate, reserpine) 的病人，小心使用本產品。

建議在開始合併使用可能會與 α 腎上腺素促進劑產生交互作用，或干擾其活性，即腎上腺素受體之促進劑或拮抗劑 (例如 isoprenaline, prazosin) 之全身性藥物 (與藥物形式無關) 或改變該全身性藥物之劑量時，應謹慎從事。

雖然目前尚未針對 COMBIGAN® 進行特定之藥物交互作用研究，但理論上應考量到 prostamides、prostaglandins、碳酸酐酶抑制劑 (carbonic anhydrase inhibitors) 及 pilocarpine 可能會引發降低眼壓的加成作用。禁止與單胺氧化酶抑制劑同時併用。已接受單胺氧化酶治療的患者需停藥 14 天後，才使用 COMBIGAN®。

致癆作用、致突變作用、生育力損傷：
目前，已完整建立個別成分之眼部及全身安全性概況。臨床前資料顯示，根據針對個別成分之安全性藥學、重覆劑量毒性、基因毒性、致癆可能性、生殖毒性，所進行之傳統研究證實，本產品對人體不具特殊危險性。額外的重覆劑量毒性試驗亦顯示，COMBIGAN®對人體不具特殊危險性。

懷孕分級 C：

目前在 COMBIGAN® 使用於懷孕婦女方面尚無足夠的資料。Brimonidine tartrate 於懷孕期間使用，目前尚無足夠的臨床資料。在動物試驗中，brimonidine tartrate 並未引起任何致畸胎作用。Brimonidine tartrate 經證實，可引發兔子之流產，也會使大鼠出生後之生長受到抑制，兩者的全身暴露量約分別為人體接受治療所獲得的 37 倍及 134 倍。

Timolol
流行病學研究顯示，於口服投與 β 阻斷劑後，未出現致畸胎的現象，但可能有子宮內胎兒生長遲滯的風險。此外，當 β 阻斷劑持續投與至分娩時，在胎兒及新生兒身上，會出現 β 阻斷劑的徵兆及症狀(例如，心動過緩，低血壓，呼吸窘迫及低血糖)。若 COMBIGAN® 持續投與至分娩時，新生兒於出生首日需嚴密監控。針對小鼠、大鼠及兔子所進行之致畸胎性研究顯示，使用比人體 COMBIGAN® 每日劑量高 4200 倍之口服劑量，並未出現胎兒畸形的現象。除非有明顯的必要性，否則不應於懷孕期間使用 COMBIGAN®。

授乳：

Timolol 可從母乳中分泌出體外。目前尚不清楚 brimonidine 是否自母乳中分泌，但已知可從授乳大鼠的乳汁中分泌出體外，因此，授乳婦女不應使用 COMBIGAN®。

小兒使用：

目前尚未確立 COMBIGAN® 對兒童與青少年之安全性及療效，因此，本產品不建議使用於兒童或青少年。

對駕車及操作機械能力之影響：

COMBIGAN® 可能會引起短暫的視力模糊、疲倦及(或)睡意，從而影響駕車或操作機械的能力。

不良反應：

根據為期 12 個月的臨床資料顯示，最常見的不良反應報告為結膜充血(約 15% 的病人)，以及眼睛灼熱感(約 11% 的病人)，其中大部分案例的症狀輕微，且其停藥率分別只有 3.4% 和 0.5%。以下為 COMBIGAN® 臨床試驗期間之藥物不良反應報告：

眼睛疾病
非常常見 (>1/10)：結膜充血、灼熱感
常見 (>1/100, <1/10)：眼睛刺痛感、眼睛搔癢、過敏性結膜炎、結膜毛囊病、視覺障礙、臉炎、淚漏、角膜糜爛、淺層點狀角膜炎、眼睛乾燥、眼睛分泌物、眼睛痛、眼睛刺激、異物感、視力惡化、玻璃體漂浮物、畏光、乳突肥大
罕見 (>1/1000, <1/100)：結膜水腫、濾泡性結膜炎、結膜炎、眼睛疲勞、眼瞼痛、結膜褪色、角膜水腫、角膜浸潤、玻璃體脫離
精神疾病
常見 (>1/100, <1/10)：憂鬱
神經系統疾病
常見 (>1/100, <1/10)：嗜睡、頭痛、頭暈
罕見 (>1/1000, <1/100)：暈厥
心臟疾病
常見 (>1/100, <1/10)：心搏過緩
罕見 (>1/1000, <1/100)：充血性心臟衰竭、心悸
血管疾病
常見 (>1/100, <1/10)：高血壓
罕見 (>1/1000, <1/100)：低血壓
呼吸、胸腔、及縱膈疾病
常見 (>1/100, <1/10)：鼻炎
罕見 (>1/1000, <1/100)：鼻腔乾燥
胃腸道疾病
常見 (>1/100, <1/10)：口乾、腹瀉、噁心
罕見 (>1/1000, <1/100)：味覺異常
皮膚及皮下組織疾病
常見 (>1/100, <1/10)：眼瞼水腫、眼瞼搔癢、眼瞼紅斑、過敏性接觸性皮膚炎
一般疾病與給藥部位症狀
常見 (>1/100, <1/10)：無力性症狀
檢查
常見 (>1/100, <1/10)：肝功能異常

上市後經驗：

眼睛疾病：視力模糊
皮膚及皮下組織疾病：面部紅斑
心臟疾病：心律不整、心搏過緩、心搏過速
血管疾病：低血壓
其中一種成分出現額外的不良反應，COMBIGAN® 也可能會發生：

Brimonidine

眼睛疾病：結膜變白、結膜水腫、結膜炎、虹膜睫狀體炎(前葡萄膜炎)、虹膜炎、縮瞳
免疫系統疾病：過敏症、皮膚反應(包括紅斑、面部水腫、瘙癢、皮疹)、血管擴張
精神疾病：失眠
心臟疾病：心律不整(包括心搏徐緩與心搏過速)
呼吸、胸腔、及縱膈疾病：上呼吸道症狀、呼吸困難
胃腸道疾病：胃腸道症狀、味覺異常
一般疾病與給藥部位症狀：全身性過敏反應

Timolol

眼睛疾病：角膜敏感度下降、複視、下垂、脈絡膜脫離(濾過性手術之後)、折射改變(部分病例是由於停止縮瞳治療所致)、角膜炎、黃斑、囊樣水腫、假性天瘡
精神疾病：失眠、夢魘、性慾降低、焦慮、精神錯亂、定向力障礙、幻覺、精神緊張
神經系統疾病：記憶喪失、重症肌無力之徵兆與症狀增加、感覺異常、大腦局部缺血
耳與迷路疾病：耳鳴
心臟疾病：房室傳導阻斷、心搏停止、胸痛、水腫、充血性心臟衰竭、惡性心絞痛、肺水腫
血管疾病：腦血管意外、跛行、雷諾氏現象、手足冰冷
呼吸、胸腔、及縱膈疾病：支氣管痙攣(主要見於先前患有支氣管痙攣性患者)、呼吸困難、咳嗽、呼吸衰竭、鼻充血、上呼吸道
胃腸道疾病：消化不良、腹痛、嘔吐、厭食

免疫系統疾病：全身性過敏反應(包括血管性水腫、瘙癢)、蕁麻疹、全身和局部皮疹、過敏性反應
代謝及營養方面疾病：低血糖
皮膚及皮下組織疾病：禿頭、牛皮癬樣疹或牛皮癬、皮疹惡化
肌肉骨骼、結締組織及骨骼疾病：全身性紅斑性狼瘡、肌痛
生殖系統及乳房疾病：性功能不全、性慾降低、佩洛尼氏病(Peyronie's disease)
一般疾病與給藥部位症狀：疲倦

藥物劑量過量：

目前 COMBIGAN® 劑量過量之相關資料有限
Brimonidine
在以 brimonidine 作為一部份先天性青光眼藥物治療的案例中，有少數接受 brimonidine 治療的新生兒會出現 brimonidine 劑量過量之症狀，例如低血壓、心搏徐緩、體溫過低及呼吸暫停。口服其他過量的 α -2 促進劑時，也有引發下列症狀之報告：低血壓、衰弱、嘔吐、嗜睡、鎮靜、心搏徐緩、心律不整、縮瞳、呼吸暫停、低肌肉張力、體溫過低、呼吸抑制及癲癇發作。

Timolol

全身性 timolol 劑量過量之症狀為：心搏徐緩、低血壓、支氣管痙攣、頭痛、頭暈及心搏停止。一項病人研究顯示，timolol 不會立即透折。若發生藥物劑量過量之情形，應採取全身性及支持性治療，應保持患者氣管暢通。

藥物劑量與給藥方式：本藥須由醫師處方使用。

成人建議劑量(包括老年人)
建議劑量為，每次於患眼點一滴 COMBIGAN® 眼藥水，每日兩次，之間約相隔 12 小時。若使用一種以上的局部眼藥，則不同產品的滴藥時間應至少相隔 5 分鐘。每點一滴 COMBIGAN® 建議應該按壓內側眼角淚囊(淚管閉塞)至少一分鐘或閉眼兩分鐘。應指導患者避免使藥水瓶口尖端接觸到眼睛或眼周，以避免眼睛外傷或污染，滴管尖端不應接觸到任何表面。

包裝：

COMBIGAN® 眼藥水是以 5 mL 白色不透光塑膠滴瓶裝，並採用無菌方式供應。

注意：請保存於(或低於) 25°C。本藥為須由醫師處方用藥。請置於兒童不能及之處。請將藥瓶置於外包裝的紙盒內。

有效期間：2 年

製造廠

Allergan Pharmaceuticals Ireland
Castlebar Road, Westport, County Mayo, Ireland.

藥商

台灣愛力根藥品股份有限公司
台北市羅斯福路二段 102 號 9 樓

Revision date: May 2014