



康韶庚® 眼用液劑

COMBIGAN® Eye Drops (brimonidine tartrate 0.2%, timolol 0.5%)

衛署藥輸字 第 024294 號

本藥須由醫師處方使用

版本日期 2024-11-19

1 性狀

1.1 有效成分及含量

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)。

1.2 賦形劑

保存劑：benzalkonium chloride。

賦形劑：sodium phosphate monobasic, monohydrate、sodium phosphate dibasic, heptahydrate、hydrochloric acid和/或sodium hydroxide以及purified water。

1.3 劑型

眼用溶液劑。

1.4 藥品外觀

清澈(不深於歐洲藥典標準品 I)、綠黃色至淡綠黃色(不淺於綠黃色標準品5[GY5]且不深於綠黃色標準品2[GY2])的溶液。

2 適應症

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曾接受周邊虹膜切除術或高眼壓病人，當以上病人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。

3 用法及用量

3.1 用法用量

成人建議劑量(包括老年人)

COMBIGAN®為局部眼用藥。

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。

如同其他眼藥水，每點一滴COMBIGAN®建議應該立即按壓內側眼角淚囊(淚管閉塞)至少一分鐘或閉眼兩分鐘以降低全身吸收的可能。

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。

4 禁忌

- 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 nodal block)、心律調節器無法控制之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。
- 接受單胺氧化酶(MAO)抑制劑治療之病人。
- 用於新生兒和嬰幼兒(小於兩歲，請見6.4小兒)。

- 對其活性成分或任一賦形劑過敏者。

5 警語及注意事項

5.1 警語/注意事項

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。由於作用於β-腎上腺素受體成分(timolol)的關係，可能會出現與全身性β阻斷劑相同類型之不良反應。

曾有呼吸及心臟反應之案例，包括因支氣管痙攣或心臟衰竭有關之罕見死亡案例。

2歲及以上兒童，特別是體重≤20公斤的兒童，因嗜睡的高發生率及其嚴重性，應謹慎治療並密切監測[請見6.4小兒]。

曾有使用brimonidine tartrate 0.2%眼用液劑導致延遲眼部過敏反應出現，部分伴隨眼壓上升。

心臟疾病：COMBIGAN[®]應慎用於心血管疾病病人(如，冠狀動脈心臟疾病，變異型心絞痛(Prinzmetal's angina)和心衰竭)及低血壓。有心血管疾病病史的病人，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)的病人。

血管障礙：對於有嚴重周邊血管障礙或症狀病人應小心使用本品，如：雷諾氏現象(Raynaud's phenomenon)。

阻塞性肺疾病：具輕度或中度慢性阻塞性肺疾病的病人，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。

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。

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病人)之病人，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。

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。對於代謝性酸中毒和未經治療的嗜鉻細胞瘤(pheochromocytoma)病人，必須謹慎使用COMBIGAN[®]。

角膜疾病：眼用β阻斷劑可引起眼睛乾澀。有角膜疾病病人需謹慎使用。

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

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。需密切觀察這些病人的反應。並不建議使用兩個局部β阻斷劑。如同全身性β阻斷劑，若冠狀動脈心臟疾病病人必須停止治療，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。

手術麻醉：眼用β-腎上腺素受體阻斷劑與麻醉劑併用時可能會損害代償性心博過速並增加低血壓的風險。如果病人使用COMBIGAN[®]必須告知麻醉醫師。

一般性：COMBIGAN[®]所含的保存劑(benzalkonium chloride)可能會刺激眼睛、被軟性隱形眼鏡吸收並導致變色。配戴軟性(親水性)隱形眼鏡的病人使用前請先摘下隱形眼鏡，並且至少等15分鐘後，再配戴軟性隱形眼鏡。

應指導病人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。

5.3 操作機械能力

與其他類似藥品一樣，COMBIGAN[®]可能會引起某些病人疲倦及(或)睡意。從事駕車或操作機械的病人應注意精神警覺性下降的可能。COMBIGAN[®]還可能引起視力模糊或障礙。應等到這些症

狀消失後再駕車或操作機械。

6 特殊族群注意事項

6.1 懷孕

目前在COMBIGAN[®]使用於懷孕婦女方面尚無充分且對照良好的研究。由於動物生殖研究並不總是能預測人類的反應，因此只有當對母親的潛在益處超過對胎兒的潛在風險時，才應於懷孕期間使用COMBIGAN[®]。

動物數據

大鼠在孕期第6到第15天，兔子在孕期第6到18天，口服給予brimonidine tartrate並無致畸胎作用。Brimonidine tartrate在最高劑量下(大鼠2.5 mg/kg/day，兔子5 mg/kg/day)，相較於COMBIGAN[®]用於人類治療每日2次兩眼各1滴之AUC暴露量分別為580倍和37倍。懷孕大鼠口服¹⁴C-brimonidine後，有少量brimonidine穿透胎盤進入胎兒循環，在胎兒血液中產生的¹⁴C-brimonidine濃度為母體的10-27%。Brimonidine主要進入胎盤、子宮和胎兒肝臟，但不會進入母體肝臟。

在timolol致畸胎試驗中，小鼠、大鼠和兔子使用口服劑量最高50 mg/kg/day(每日建議人體眼用劑量之全身暴露量的4,200倍)，未發現胎兒畸形的證據。雖然大鼠在此劑量下觀察到遲發性胎兒骨化作用，但子代的產後發育並無不良影響。在小鼠中，1000 mg/kg/day的劑量(人類每日眼用建議劑量之全身暴露量的83,000倍)對母體有毒性，胎兒再吸收的數量也增加。兔子在人類每日眼用建議劑量之全身暴露量的8,300倍劑量下，也觀察到胎兒再吸收增加，但無明顯的母體毒性。

6.2 哺乳

Timolol經口服或眼用後可從母乳中檢測出。在大鼠的研究中顯示，brimonidine可從哺乳大鼠的乳汁中分泌出體外。因此，哺乳婦女不應使用COMBIGAN[®]。

6.4 小兒

COMBIGAN[®]禁用於新生兒和嬰幼兒(小於兩歲)。COMBIGAN[®]用於兒童和青少年的安全性和有效性尚未確立，因此，本品不建議使用於兒童或青少年。

在一項為期3個月針對使用β阻斷劑未能充分控制青光眼兒童(2-7歲)的3期試驗中，使用brimonidine tartrate 0.2%眼用液劑組，特別是體重≤20公斤的兒童，有高發生率且嚴重的嗜睡。在上市後監視期間，因先天性青光眼或意外攝入而接受brimonidine的新生兒、嬰兒和兒童，曾通報呼吸暫停、心搏徐緩、昏迷、低血壓、體溫過低、肌張力減退、倦怠、臉色蒼白、呼吸抑制和嗜睡(請見4禁忌)。

6.5 老年人

老年病人和其他成年病人之間沒有觀察到安全性和有效性的總體差異。

6.6 肝功能不全

目前尚未針對肝功能異常病人進行COMBIGAN[®]試驗，因此，用於治療此類病人時應小心使用。

6.7 腎功能不全

目前尚未針對腎功能異常病人進行COMBIGAN[®]試驗，因此，用於治療此類病人時應小心使用。

7 交互作用

尚未對COMBIGAN[®]進行交互作用研究。

中樞神經系統抑制劑：雖然尚未對COMBIGAN[®]進行具體的藥物交互作用研究，但應考慮中樞神經系統抑制劑(酒精、barbiturates、opiates、鎮靜劑或麻醉劑)產生相加或增強作用的可能性。

三環抗憂鬱劑：據報導，三環抗憂鬱劑會減弱全身clonidine的降血壓作用。目前尚不清楚這些藥物與COMBIGAN[®]在人類中同時使用是否會導致對IOP降低效果的干擾。沒有關於COMBIGAN[®]給藥後血中循環兒茶酚胺(circulating catecholamines)濃度的數據。然而，建議服用三環抗憂鬱劑的病人謹慎，因為三環抗憂鬱劑會影響血中循環胺(circulating amines)的代謝和攝取。建議目前正在服用會影響血中循環胺代謝和攝取之藥物(例如chlorpromazine、methylphenidate、reserpine)的病人，小心使用本品。

禁止同時服用單胺氧化酶(MAO)抑制劑(請見4禁忌)。已接受單胺氧化酶(MAO)抑制劑治療的病人應在停藥14天後再開始 COMBIGAN[®]治療。

β-腎上腺素阻斷劑：正在接受全身(例如口服或靜脈注射) β-腎上腺素阻斷劑和COMBIGAN[®]的病人應觀察β-腎上腺素阻斷劑對全身和眼壓的潛在相加效應，合併使用時應小心謹慎。

抗高血壓藥/強心苷(cardiac glycosides)：當β受體阻斷劑滴眼劑與口服鈣通道阻斷劑、抗心律不整藥(包括amiodarone)、digitalis glycosides、擬副交感神經藥、guanethidine和其他抗高血壓藥同時使用時，可能會產生相加效應，導致低血壓和/或明顯心搏徐緩，合併使用時應小心謹慎。

散瞳劑：儘管timolol對瞳孔大小影響甚微或沒有影響，但當timolol與腎上腺素(adrenaline)等散瞳劑一起使用時，偶爾會出現瞳孔散大的情況。

CYP2D6抑制劑：據報導，在同時使用CYP2D6抑制劑[例如quinidine、選擇性血清素回收抑制劑(SSRI)]和timolol治療期間，可增強全身β阻斷作用(例如心率降低、抑鬱)。

8 副作用/不良反應

8.1 臨床重要副作用/不良反應

COMBIGAN[®]臨床試驗中，大多數的不良反應都是短暫的，通常不會到需要停藥的嚴重程度。表一列出了樞紐性臨床試驗的12個月彙總資料。不良事件使用研究時可用的COSTART字典進行編碼，並反映所報告的反應。不良事件的排序基於MedDRA系統器官分類(SOC)。

表一、COMBIGAN[®]治療組病人的不良反應總結(12個月彙總資料)

系統器官分類用語	不良反應(由研究者評估與治療相關的事件) (N = 385)
眼睛異常	
結膜充血	56 (14.5%)
眼睛灼熱感	42 (10.9%)
眼睛刺痛感	24 (6.2%)
眼睛瘙癢	21 (5.5%)
過敏性結膜炎	20 (5.2%)
結膜毛囊病	19 (4.9%)
視覺障礙	14 (3.6%)
溢淚	12 (3.1%)
乾眼	12 (3.1%)



淺層點狀角膜炎	12 (3.1%)
眼瞼紅斑	11 (2.9%)
瞼炎	11 (2.9%)
眼部分泌物	10 (2.6%)
眼瞼水腫	10 (2.6%)
角膜糜爛	10 (2.6%)
眼睛痛	6 (1.6%)
眼睛刺激	6 (1.6%)
異物感	5 (1.3%)
眼瞼瘙癢	4 (1.0%)
乳突肥大	3 (0.8%)
畏光	2 (0.5%)
視力惡化	2 (0.5%)
結膜水腫	2 (0.5%)
眼瞼痛	2 (0.5%)
玻璃體漂浮物	1 (0.3%)
濾泡性結膜炎	1 (0.3%)
結膜炎	1 (0.3%)
結膜褪色	1 (0.3%)
角膜水腫	1 (0.3%)
角膜浸潤	1 (0.3%)
玻璃體脫離	1 (0.3%)
心臟異常	
心搏徐緩	2 (0.5%)
胃腸道異常	
口乾	8 (2.1%)
腹瀉	3 (0.8%)
噁心	2 (0.5%)



味覺異常	1 (0.3%)
一般疾病與給藥部位症狀	
無力	8 (2.1%)
免疫系統異常	
過敏性接觸性皮膚炎	1 (0.3%)
檢查	
肝功能異常	5 (1.3%)
神經系統異常	
嗜睡	6 (1.6%)
頭痛	4 (1.0%)
頭暈	3 (0.8%)
精神異常	
憂鬱	4 (1.0%)
呼吸、胸腔、及縱膈異常	
鼻炎	3 (0.8%)
血管異常	
高血壓	4 (1.0%)
低血壓	1 (0.3%)

其他不良反應

下面列出了根據臨床經驗報告的各個成分的其他不良反應。

Brimonidine tartrate**眼睛異常**

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

免疫系統異常

過敏、皮膚反應(包括紅斑、面部水腫、瘙癢、皮疹)、血管擴張

精神異常

失眠

心臟異常

心悸/心律不整、心搏過速

血管異常

暈厥

呼吸、胸腔、及縱膈異常

鼻腔乾燥、上呼吸道症狀

胃腸道異常

味覺異常、胃腸道症狀

Timolol(眼部給藥)

眼睛異常

濾過手術後脈絡膜脫離(請見5.1警語/注意事項)、結膜炎、黃斑囊樣水腫、角膜敏感性下降、複視、角膜炎、假性天癢、眼瞼下垂、折射改變

心臟異常

心律不整、房室傳導阻滯、心搏停止、心衰竭、胸痛、充血性心臟衰竭、水腫、心臟傳導阻滯、心悸、肺水腫、心絞痛惡化

耳與迷路異常

耳鳴

胃腸道異常

腹痛、厭食、味覺異常、消化不良、嘔吐

免疫系統異常

全身性過敏反應，包括過敏反應、血管性水腫、全身和局部皮疹、瘙癢、蕁麻疹；全身性紅斑狼瘡

代謝及營養方面異常

低血糖(見於糖尿病病人-請見5.1警語/注意事項)

肌肉骨骼及結締組織

肌痛

神經系統異常

腦缺血、腦血管意外、重症肌無力之徵兆與症狀增加、感覺異常、暈厥

精神異常

行為改變和精神障礙，包括焦慮、精神錯亂、定向力障礙、幻覺、失眠、記憶喪失、精神緊張、夢魘

生殖系統和乳腺異常

性慾降低、佩洛尼氏病(Peyronie's disease)、腹膜後纖維化、性功能障礙

呼吸、胸腔、及縱膈異常

支氣管痙攣(主要見於先前患有支氣管痙攣性疾病者-請見5.1警語/注意事項)、咳嗽、呼吸困難、鼻充血、呼吸衰竭、上呼吸道感染

皮膚及皮下組織異常

脫髮、牛皮癬惡化、牛皮癬樣皮疹、皮疹

血管異常

跛行、手足冰冷、低血壓、雷諾氏現象

8.2 臨床試驗經驗

請見8.1臨床重要副作用/不良反應

8.3 上市後經驗

以下為COMBIGAN®於上市後臨床使用期間曾發生的不良反應。因為上市後通報為自發性，且族群大小不明，因此無法推估頻率。

眼睛異常

視力模糊、視力減退

神經系統異常

頭暈

心臟異常

心搏徐緩

血管異常

低血壓

胃腸道異常

噁心

皮膚及皮下組織異常

面部紅斑

9 過量

目前COMBIGAN[®]劑量在人體使用過量之相關資料有限。心搏徐緩被報告與使用高於建議劑量有關，若發生藥物劑量過量的情形，應採取全身性及支持性治療，並保持病人氣管暢通。

不慎過量使用timolol眼用液劑曾被通報與全身性 β -腎上腺素阻斷劑類似的全身性反應，如：頭暈、頭痛、呼吸急促、心搏徐緩、低血壓、支氣管痙攣和心臟驟停。一項針對腎功能衰竭病人的研究表明，timolol不易透析。

Brimonidine tartrate ophthalmic solution 0.2%過量：

在收到的案件中，報告的事件通常是已列為不良反應的事件。

意外攝入brimonidine tartrate ophthalmic solution 0.2%導致全身用藥過量：

除了低血壓外，成人意外攝入brimonidine的相關資訊非常有限。接受brimonidine眼用液劑治療先天性青光眼或意外攝入的新生兒、嬰兒和兒童中，被通報有brimonidine過量之症狀如：呼吸暫停、心搏徐緩、昏迷、低血壓、體溫過低、肌張力減退、倦怠、臉色蒼白、呼吸抑制和嗜睡[請見6.4小兒]。

10 藥理特性

10.1 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。COMBIGAN[®]可快速發揮療效。

Brimonidine tartrate是強效 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。對人類alpha-1和alpha-2 adrenoceptors的親和力分別為~2000 nM及~2 nM。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。

動物及人類的螢光光度研究顯示，brimonidine tartrate具有雙重作用機轉。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，不具明顯的內源性擬交感神經(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。

10.2 藥效藥理特性

Brimonidine和timolol起始作用迅速，brimonidine在給藥後2小時達到降眼壓作用峰值，timolol則是在給藥後1至2小時達到。Brimonidine的降眼壓效果可維持12小時，單劑timolol則可維持24小時。

致癌性及致突變性

Brimonidine tartrate分別以小鼠或大鼠進行21個月和24個月的試驗後，未觀察到化合物相關致癌作用。這兩項試驗在飲食中給予brimonidine tartrate，小鼠最高劑量每日2.5 mg/kg，大鼠每日1.0 mg/kg，相較於COMBIGAN[®]每日人體建議為每日每眼各1滴兩次，其血漿C_{max}藥物濃度估計分別為150倍和210倍。

在一項大鼠口服給予timolol maleate的2年試驗中，雄性大鼠給予300 mg/kg/day(約為人體每日眼用建議劑量之全身暴露量的25,000倍)，腎上腺嗜鉻細胞瘤的發生率統計顯著增加。大鼠口服給予相當於人體眼用建議劑量的8,300倍，並未觀察到類似的差異。

依據全面的基因毒性檢測，判斷brimonidine tartrate和timolol maleate都沒有基因毒性風險。在一系列體外和體內試驗中，brimonidine tartrate並無致突變或致染色體斷裂作用，包括Ames細菌回復突變試驗、中國倉鼠卵巢(CHO)細胞中的染色體畸變，以及CD-1小鼠的三項體內試驗：宿主媒介性測定、細胞遺傳學研究和顯性致死試驗。Timolol maleate在(小鼠)體內微核試驗和細胞遺傳學試驗(最高劑量800 mg/kg)，以及在體外腫瘤細胞轉型試驗中(最高100 µg/mL)，已排除致突變可能性。在Ames試驗中，timolol的最高測試濃度(每個培養皿5,000或10,000 µg)，在測試菌株TA 100觀察到的突變回復數目有統計顯著相關增加情形(7次重複試驗)，但在其餘3個菌株中則否。在測試菌株TA 100的試驗中，未觀察到一致的劑量反應關係，且測試組相對於對照組之突變回復數的比例未達到2。比例達到2通常視為Ames試驗陽性的標準。

生育力

雄性大鼠在交配前以brimonidine tartrate給藥70天，雌性大鼠在交配前給藥14天，並在孕期和哺乳期持續口服，並未影響生殖能力。Brimonidine tartrate最高劑量(1 mg/kg/day)相較於COMBIGAN[®]用於人體每日兩眼各1滴2次之AUC暴露量為130倍。

Timolol於大鼠的生殖能力試驗，證明在COMBIGAN[®]人體每日眼用建議劑量之timolol全身暴露量為4,200倍下，雄性或雌性大鼠生育力皆無不良影響。

11 藥物動力學特性**臨床藥物動力學****吸收**

在局部給予健康受試者與病人COMBIGAN[®]後，評估brimonidine和timolol之全身吸收。健康受試者在每日2次，兩眼各1滴，持續7天給予COMBIGAN[®]後，brimonidine和timolol之最高血中濃度分別為30 pg/mL及400 pg/mL。Brimonidine之血中濃度於眼部給藥後1至4小時達到高峰。

Timolol之最高血中濃度於給藥後1至3小時測得。

在一項健康受試者每日2次給予COMBIGAN[®]、brimonidine tartrate 0.2%和timolol 0.5%，持續7天交叉治療試驗中，給予COMBIGAN[®]後brimonidine平均血漿濃度曲線下面積(AUC)為128 ± 61 pg•hr/mL，相較於對應之單方治療為141 ± 106 pg•hr/mL；給予COMBIGAN[®]相較於單方治療後的brimonidine之平均C_{max}數值相當(分別為32.7 ± 15 pg/mL比34.7 ± 22.6 pg/mL)。給予COMBIGAN[®]後timolol平均AUC與單方治療相似(分別為2919 ± 1679 pg•hr/mL比2909 ± 1231 pg•hr/mL)；COMBIGAN[®]的timolol之平均C_{max}數值約比單方治療低20%。

在一項給予病人每日2次COMBIGAN[®]、每日2次timolol 0.5%、或每日3次brimonidine tartrate 0.2%的平行試驗中，給予COMBIGAN[®]後一小時的timolol和brimonidine血漿濃度，比個別單一療法數值約低30-40%。COMBIGAN[®]的brimonidine濃度較低之差異似乎來自COMBIGAN[®]為每日2次用藥，而brimonidine tartrate 0.2%為每日3次用藥。

分佈



Timolol的蛋白質結合率約為60%。Brimonidine約有29%與血漿蛋白結合。

代謝

在人體，brimonidine會由肝臟廣泛代謝。Timolol部分由肝臟代謝。

排除

健康人類受試者在交叉治療試驗中，brimonidine的血漿濃度以全身半衰期約為3小時下降。眼部給藥後，timolol之擬似全身半衰期約為7小時。

尿液排除為brimonidine及其代謝物的主要途徑。口服投予brimonidine放射性標記劑量後，約87%在120小時內排除，74%進入尿液。Timolol原型態藥物及其代謝物透過腎臟排除。

動物藥物動力學

眼部吸收

兔子給予眼用溶液後，COMBIGAN[®]配方中的brimonidine和timolol會迅速吸收，通常可在用藥後1小時內達到最高組織濃度。

眼部分佈

白兔的放射標記藥物眼部分佈試驗顯示，COMBIGAN[®]的¹⁴C-brimonidine和brimonidine tartrate 0.2%在眼部的分佈特性類似，COMBIGAN[®]的³H-timolol和timolol 0.5%在眼部的分佈特性也類似。Timolol和brimonidine都會分佈到眼睛的所有部位，給予COMBIGAN[®]後，角膜、結膜、虹膜、睫狀體和房水內，藥物可達到相對高濃度。

在有色兔子和食蟹猴的虹膜-睫狀體內，brimonidine會與眼球黑色素廣泛結合且可逆，沒有不良作用。

12 臨床試驗資料

COMBIGAN[®]在兩項美國試驗及兩項歐洲臨床試驗中評估療效和安全性，並證實安全特性可接受。在兩項3個月(加上9個月的延伸期共1年)的美國臨床試驗中(N=1,159)，比較青光眼或高眼壓病人給予每日兩次COMBIGAN[®]、每日3次brimonidine 0.2%和每日兩次timolol 0.5%的療效和安全性。此兩項試驗的合併12個月分析顯示，每日2次COMBIGAN[®]可在整個試驗期間達到日間眼內壓控制，對於眼內壓升高的青光眼或高眼壓病人，降低眼壓的療效優於每日2次timolol 0.5%和每日3次brimonidine 0.2%。在12個月追蹤期間，眼內壓自基準點的平均降幅，COMBIGAN[®]為4.4至7.6 mm Hg，brimonidine為2.7至5.5，timolol為3.9至6.2 mm Hg。COMBIGAN[®]在所有測量時間點的平均眼內壓降幅，都顯著大於timolol 0.5% (p≤0.002)，而在第0小時、第2小時和第7小時，顯著大於brimonidine 0.2% (p<0.001)，但第9小時則否。

兩項歐洲第3期試驗納入單一療法對眼內壓控制不佳的病人，比較COMBIGAN[®]和brimonidine 0.2%每日2次或timolol 0.5%每日2次，以及brimonidine 0.2%和timolol 0.5%每日2次併用療法的療效和安全性，兩項試驗皆進行12週。

在其中一項試驗中(N=589)，第12週時COMBIGAN[®]相較於基準點的眼內壓平均降幅，在第0小時(作用低谷)和第2小時(作用高峰)顯著大於brimonidine 0.2%，且COMBIGAN[®]在高峰時(第2小時)降幅顯著大於timolol 0.5%(COMBIGAN[®]組-4.3至-5.0 mm Hg，brimonidine 0.2%組-2.7至-4.0，timolol 0.5%組-3.0至-3.9 mm Hg)。

在另一項試驗中(N=371)，第12週兩個治療組自基準點的眼內壓平均變化，介於-4.9至-5.3 mm Hg。在所有追蹤回診中，COMBIGAN[®]組皆不劣於brimonidine 0.2%和timolol 0.5%併用療法。

13 包裝及儲存

13.1 包裝

COMBIGAN[®]眼藥水是以2.5 mL裝在5 mL白色不透光LDPE塑膠滴瓶裝、滴頭帶有藍色HIPS蓋

113.11.19

子，並採用無菌方式供應。

13.2 效期

如外包裝所示。

13.3 儲存條件

請保存於(或低於)25°C。

13.4 儲存注意事項

置於兒童不能及之處。

請將藥瓶置於外包裝的紙盒內。

譯自：CCDS V3.1 & USPI (Oct 2015)

製造廠

：Allergan Pharmaceuticals
Ireland

地址：Castlebar Road, Westport, County Mayo, Ireland

二級包裝廠：裕利股份有限公司

地址：桃園市大園區和平里1鄰開和路91號

藥商

：瑞士商艾伯維藥品有限公司台灣
分公司

地址：台北市民生東路三段49、51號15樓

電話：(02)25039818