

콤비간점안액

Combigan Eye Drops

전문약품

[성상]

불투명한 플라스틱 용기에 든 녹색을 띠는 황색의 맑은 수용성 점안제

[원료약품 및 분량]

이 약 1ml 중

유효성분: 브리모니딘타르타르산염(별규)2.0mg
티몰롤말레산염(EP)(티몰롤로서 5.0mg) 6.8mg

첨가제(보존제): 벤잘코늄염화물(EP) 0.05mg

기타 첨가제: 수산화나트륨, 염산, 인산수소나트륨칠수화물, 인산이수소나트륨일수화물, 정제수

[효능효과]

다음 환자에서의 안압 감소:

국소 베타차단제에 불충분하게 반응하는 만성 개방각 녹내장 환자, 고안압증 환자

[용법용량]

1 일 2 회(12 시간 간격) 1 회 1 적씩 점안한다. 다른 점안제와 같이, 가능한 전신흡수를 줄이기 위해 1 분 동안 누낭을 안쪽눈구석에 눌러줄 것(누점폐색)이 권장된다.

한 가지 이상의 점안제를 사용할 때에는 적어도 10 분 정도의 간격을 두고 투여한다.

[사용상의 주의사항]

1. 경고

1) 이 약은 전신 흡수될 수 있어 전신 투여된 베타차단제와 동일한 이상반응이 이 약 국소 투여 시에도 나타날 수 있다. 개개 주성분의 전신 흡수 증가는 관찰되지 않았다. 티몰롤과 같은

베타아드레날린성 성분으로 인해서 전신적 베타차단제의 일반적 이상반응이 나타날 수 있다. 예로 이 약을 적용한 후 천식 환자에게서 기관지 경축에 의한 사망이나 드물게 심부전과 관련된 사망을 포함한 호흡기반응 및 심장반응이 보고 된 바 있다.

2) 심장질환

① 심근수축력이 감소된 환자에게 혈액순환을 유지하기 위해 교감신경자극은 필수적이므로, 베타차단제에 의한 교감신경억제는 위험한 결과를 초래할 수 있다.

② 심부전 병력이 없는 경우에도 베타차단제를 일정기간 투여하여 심근억제를 지속하면 심부전을 초래할 수 있으므로 심부전의 증상이 나타날 때에는 즉시 이 약의 적용을 중지한다.

③ 심혈관질환 (관상동맥 심장 질환, 이형협심증 및 심부전) 및 저혈압 환자에게 이 약 사용 시 주의하여야 한다. 심장질환의 병력이 있는 환자들은 질환의 악화와 이상반응 증상을 보였다. 전도시간에 대한 부정적 효과 때문에, 베타차단제들은 1 도 방실차단 환자에게만 주의하여 투여할 수 있다.

3) 폐쇄성 폐질환

만성기관지염, 폐기종 등의 경·중등도 만성 폐쇄성 폐질환자, 기관지경축 질환 내지 그 기왕력이 있는 환자는 일반적으로 이 약을 포함해서 베타차단제를 투여하지 않는다. 다만, 이 약의 적용이 필요한 경우, 이 약의 내인성·외인성 카테콜아민 B₂ 수용체 자극에 의해 유발된 기관지 확장을 방해하므로 주의하며 투여한다.

4) 대수술

대수술전 베타차단제 투약중지에 대해서는 아직 논란의 여지가 있다. 베타차단제는 베타아드레날린성 반사자극에 대한 심장의 반응능을 손상시켜 수술 중 전신마취의 위험성을 증가시킬 수 있으며, 또한 베타차단제를 투여받은 환자는 마취도중 심각한 저혈압을 유발하여 심장박동의 재시작 및 유지가 어렵다는 보고가 있어 선택적 수술을 받는 환자는 베타차단제 투여를 점진적으로 중지하는 것이 바람직하다. 수술 도중 필요하다면 이소프로테레놀, 도파민, 도부타민 또는 레바테레놀 등의 투여로 베타차단제의 효과가 반전될 수 있다.

5) 당뇨병

인슐린이나 경구혈당강하제를 투여받는 저혈당증환자 또는 당뇨병환자에게 베타차단제를 신중히 투여한다. 베타차단제는 급성저혈당의 증상을 은폐할 수 있다.

6) 갑상선 기능항진증

베타차단제는 빈맥같은 갑상선기능항진증의 임상증상을 은폐하므로 갑상선 기능항진증이 의심되는 환자들의 갑상선 중독급성 발작을 방지하기 위해 베타차단제 투여중지는 천천히 해야한다.

7) 브리모니딘타르타르산염을 함유한 점안제를 사용한 임상시험 중 일부 환자(12.7%)에게서 눈의 알려지 반응이 나타났다. 만약 알려지 반응이 관찰되면 이 약의 치료는 중단되어야 한다.

- 8) 브리모니딘타르타르산염 0.2%를 함유한 점안제에서 지연형 안구 과민반응이 보고되었고, 몇몇에서는 안압상승과 관련이 있다고 보고되었다.
- 9) 혈관장애: 중증 말초순환장애 (예, 레이노 병) 환자는 주의 깊게 치료 되어야 한다.
- 10) 각막질환: 안과용 베타 차단제는 안구 건조를 유발할 수 있다. 각막 질환이 있는 환자는 주의 깊게 치료되어야 한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 기관지 천식 또는 기관지 천식 병력, 중증의 만성폐쇄성폐질환을 포함한 반응성 기도질환 환자
- 2) 심박조절기로 조절되지 않는 동성서맥, 동기능부전증후군, 동방결절장애, 2도 내지 3도 방실차단 및 명백한 심부전, 심인성 쇼크환자
- 3) MAO 억제제를 복용 중인 환자
- 4) 노르아드레날린 전달에 영향을 주는 항우울제를 복용 중인 환자 (예,삼환계항우울제,미안세린(mianserine))
- 5) 치료되지 않은 크롬친화세포종 환자
- 6) 신생아 및 2 세 미만의 영아
- 7) 수유부
- 8) 이 약의 성분에 과민증이 있는 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 1) 중증의 심혈관계 질환자
- 2) 우울증, 뇌부전이나 관상동맥부전, 레이노드현상, 기립성저혈압, 폐색성혈전맥관염을 가진 환자
- 3) 간장애 환자
- 4) 신장애 환자

4. 이상반응

임상시험에서, 약 5 ~ 10% 환자에서 가장 빈번하게 나타나는 이상반응은 결막충혈, 작열감, 따끔거림이다. 알레르기성결막염, 무력증, 안검염(다래끼), 결막여포염, 각막미란, 눈물, 안구분비물, 안구건조, 안구통증, 안구가려움, 눈꺼풀부종, 눈꺼풀홍반, 이물감, 두통, 구강건조, 졸음, 표재성점상각막염, 시력장애가 1 ~ 5% 환자에서 보고되었다.

임상시험에서 이 약을 투여했을 때 발생한 이상반응은 다음과 같다.

※ 이상반응 발생빈도 : 매우 흔하게 ($\geq 1/10$); 흔하게($\geq 1/100$, $< 1/10$); 흔하지 않게($\geq 1/1000$, $< 1/100$); 드물게($\geq 10,000$, $< 1/1,000$); 매우 드물게 ($< 1/10,000$)

1) 이 약과 관련된 이상반응

① 눈

매우 흔하게($\geq 1/10$): 결막충혈, 작열감

흔하게($\geq 1/100, < 1/10$): 따끔거림, 안구가려움, 알레르기성결막염, 결막여포염, 시력장애, 안검염, 각막미란, 표재성점상각막염, 안구건조, 안구분비물, 안구통증, 안구염증, 이물감, 눈물흘림, 안구자극

흔하지 않게 ($\geq 1/1000, < 1/100$): 시력악화, 결막부종, 여포성결막염, 결막염, 유리체부유물, 눈피로, 눈부심, 유두상비대증, 안검통증, 결막백화, 각막부종, 각막침윤, 유리체 박리

② 정신신경계

흔하게($\geq 1/100, < 1/10$): 우울증, 졸음, 두통

흔하지 않게($\geq 1/1000, < 1/100$): 어지러움, 실신

③ 심혈관계

흔하게($\geq 1/100, < 1/10$): 고혈압

흔하지 않게($\geq 1/1000, < 1/100$): 서맥, 저혈압, 율혈성심부전, 심계항진

④ 호흡기계

흔하지 않게 ($\geq 1/1000, < 1/100$): 비염, 비강건조

⑤ 위장관계

흔하게($\geq 1/100, < 1/10$): 구강건조

흔하지 않게($\geq 1/1000, < 1/100$): 미각이상, 설사, 구역

⑥ 피부 및 피하조직

흔하게($\geq 1/100, < 1/10$): 안검 부종, 안검가려움증, 안검 흥반

흔하지 않게($\geq 1/1000, < 1/100$): 알레르기성접촉피부염

⑦ 기타

흔하게($\geq 1/100, < 1/10$): 무력증, 간기능 검사(LFT, Liver Function Test)의 비정상

2) 브리모니딘타르타르산염과 관련된 이상반응

① 눈: 홍채염, 동공축소, 시야흐림, 결막부종, 결막충혈, 안검각질, 눈부심, 결막백화, 결막염, 홍채 모양체염(앞 포도막염)

② 정신신경계: 불면증, 불안, 우울증, 어지러움증, 기절

③ 심혈관계: 서맥, 심박급속증을 포함한 부정맥, 저혈압, 고혈압, 빈맥

④ 호흡기계: 상기도증상, 호흡곤란, 비강건조

⑤ 위장관계: 위장증상

⑥ 면역계: 과민반응, 피부반응(흥반, 안면부종, 가려움증, 발진을 포함)

⑦ 기타: 전신적 알레르기 증상, 미각저하, 근육통

3) 티몰롤과 관련된 이상반응

- ① 눈: 각막감수성감소, 복시, 안검 하수증, 맥락막 박리(여과수술 후), 축동제 치료중단에 의한 굴절변화, 낭포황반부종, 결막염, 각막염, 가성유사물집증
 - ② 정신신경계: 불면증, 악몽, 기억손실, 근무력증의 증상과 징후증가, 지각이상, 대뇌의 국소빈혈, 망상, 공포, 불안을 포함한 행동변화 및 정신장애, 신경과민, 방향감각상실, 환각, 혼란, 기절
 - ③ 귀: 귀울림
 - ④ 심혈관계: 방실분리, 심계항진, 부정맥, 저혈압, 뇌혈관발작, 찢뚝거림, 레이노증상, 냉수족증, 심장마비, 심부전, 뇌빈혈, 실신, 협심증 악화, 흉통, 울혈성 심부전, 부종, 심장차단, 폐부종, 방실차단
 - ⑤ 호흡기계: 기관지경련(기관지질환의 기왕력이 있는 환자에서 우세함), 호흡곤란, 기침, 비충혈, 호흡부전, 상기도 감염
 - ⑥ 위장관계: 구역, 설사, 소화불량, 식욕감퇴, 미각이상, 구토, 복통
 - ⑦ 피부 및 피하조직: 탈모증, 건선발진 또는 건선버짐의 악화, 피부발진
 - ⑧ 골격근계: 근육통
 - ⑨ 신장, 비뇨기계: 폐로니병, 성욕감소, 발기부전, 복막 후 섬유증
 - ⑩ 과민반응: 혈관부종(맥관부종)을 포함한 전신적인 알레르기 반응의 증상 및 징후, 두드러기, 국소적 발진, 가려움증, 두드러기, 전신성 홍반성 낭창
 - ⑪ 기타: 저혈당
- 4) 해외 시판 후 조사
- ① 안구이상: 시야흐림, 시력약화
 - ② 신경계 이상: 어지러움
 - ③ 심혈관계 이상: 서맥, 저혈압
 - ④ 위장관계 이상: 구역
 - ⑤ 피부 및 피하조직 이상: 안면홍반
- 5) 국내 시판 후 조사
- 국내에서 재심사를 위하여 6 년동안 732 명을 대상으로 실시한 시판 후 사용성적조사결과 유해사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 6.56%(48/732 명)[62 건]으로 보고되었고, 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응 발현율은 6.28%(46/732 명) [60 건]으로 눈자극 1.37%(10/732 명) [10 건], 결막충혈 1.23%(9/732 명) [9 건], 투여부위반응가려움 1.09%(8/732 명) [8 건] 등의 순으로 보고되었다.
- 중대한 유해사례는 보고되지 않았으며, 예상하지 못한 유해사례는 0.41%(3/732 명)[3 건]으로 결막질환, 전실신 및 눈꺼풀피부질환이 각 0.14%(1/732 명) [1 건] 씩 보고되었다.
- 6) 첨가제 : 이 약은 인산염을 포함하고 있다.

상당한 각막 손상이 있는 일부 환자에서 인산염 함유 점안액의 사용과 연관되어 각막 석회화의 사례가 매우 드물게(0.01% 미만) 보고된 바 있다.

5. 일반적 주의

- 1) 다른 국소적용 안과용제와 마찬가지로 이 약은 전신으로 흡수될 수 있다. 개개 주성분의 전신흡수의 증가는 관찰되지 않았다.
- 2) 경구베타차단제와 이 약을 병용 투여하는 환자는 안압 상승 또는 전신에 대한 베타차단의 상가작용이 나타날 수 있으므로 주의하여 투여한다.
- 3) 일반적으로 두 가지 국소 베타차단제를 병용투여하지 않는다.
- 4) 베타차단제를 투여하는 동안 아토피 병력 또는 중증의 아나필락시 반응 병력자는 알레르기항원에 대해 더욱 민감한 반응을 보일 수 있다. 이러한 환자는 아나필락시 반응을 치료하기 위해 사용하는 에피네프린의 상용량에는 반응을 보이지 않는 경우도 있다.
- 5) 베타차단제의 혈압 및 맥박에 대한 잠재적 효과 때문에 뇌혈관 부전증 환자에게 주의하여 적용한다. 만약 이 약 적용 후 뇌혈류 감소의 증상이 나타날 경우 대체치료를 고려해야 한다.
- 6) 폐쇄각 녹내장 환자의 경우 최우선 치료목표는 각을 다시 여는 것인데 이 약은 동공에 거의 효과가 없으므로 축동제를 사용하여 동공을 수축시킴으로써 각을 열도록 해야 한다. 그러므로 폐쇄각 녹내장 환자의 초기 치료 시에는 이 약 단독으로 사용 시 주의를 요한다.
- 7) 맥락막 박리: 여과시술 후에 안방수 억제요법 시 맥락막 박리가 보고되었다.
- 8) 근육쇠약: 베타차단제는 복시, 하수, 전신무력 등 근무력증에 수반된 근육쇠약을 유발한다는 보고가 있지만 티몰롤은 중증 근무력증 혹은 근무력증상 환자의 근육을 드물게 약화시킨다.
- 9) 소수의 환자에서 이 약의 안압하강효과가 안정되기까지는 수주일이 소요되므로 이 약 투여 후 약 4 주후에 안압측정으로 효과를 측정한다.
- 10) 동일 약효군의 다른 약과 마찬가지로 이 약은 피로, 졸음을 유발할 수 있으므로 위험한 일(운전이나 기계 조작 등)에 종사하는 환자에 투여 시 주의해야 한다. 이 약은 또한 시야 흐림 또는 시력장애를 유발할 수 있다. 환자들은 운전이나 기계사용 이전에 이러한 증상들이 사라질 때까지 기다려야 한다.
- 11) 점안액은 부적절하게 다루질 경우 안감염을 일으킬 수 있는 세균에 의해 오염될 수 있다는 사실을 환자에게 알려준다. 오염된 점안액의 사용에 의해 눈에 대한 심각한 손상 및 시력상실을 초래할 수 있다.
- 12) 안과용 베타차단제는 마취제와 함께 사용 시 보상성 빈맥을 손상시키고, 저혈압 위험을 증가시킬 수 있다. 마취과 의사는 환자가 이 약을 사용하는지 반드시 알아야 한다.

6. 상호작용

이 약에 대한 상호작용 연구는 시행되지 않았다.

- 1) 항고혈압제/강심배당체: 경구용 칼슘채널 차단제, 항부정맥제(아미오다론 포함), 디기탈리스 배당체, 부교감신경흥분제, 구아네티딘 및 다른 항고혈압제와 베타차단 점안제를 병용투여 할 경우, 서맥과 저혈압이 부가적인 결과로 나타날 가능성이 있다.
- 2) 베타차단제: 이 약과 경구용 또는 안과용 베타차단제를 병용 투여하는 환자는 전신 및 안내압에 대한 베타 수용체 차단시 상가효과가 나타날 수 있으므로 주의하여 관찰해야 한다. 2종의 국소용 베타차단제 병용은 권장되지 않는다.
- 3) 칼슘길항제 : 이 약과 같은 베타차단제와 경구 또는정맥투여의 칼슘길항제와 병용투여 시 방실계 전도장애, 좌심실부전, 저혈압 유발이 가능하므로 신중하게 사용해야 하며, 심기능 부전 환자는 병용 투여하지 않는다.
- 4) 카테콜라민 고갈 약물: 베타차단제가 레셀핀과 같은 카테콜라민 고갈 약물과 병용투여 시 현훈, 실신 또는 기립성 저혈압 및 서맥을 유발하거나 상가작용을 나타내므로 주의하여 관찰한다.
- 5) 중추신경계 억제제 : 이 약과 특이적 약물 상호작용 연구가 시행되지 않았지만, 중추신경계 억제제(알코올, 수면제, 아편류, 진정제, 마취제)의 효과를 상승시킬 가능성이 있으므로 병용 시 주의하여야 한다.
- 6) 디기탈리스와 칼슘길항제 : 디기탈리스 및 칼슘 길항제와 베타차단제의 병용 투여는 방실전도시간 연장에 상가효과를 나타낸다.
- 7) 산동제: 티몰롤 단일제로 동공크기에 효과는 없지만 티몰롤 및 아드레날린과 같은 산동제와 병용 투여 시 산동증이 가끔 보고 되었다.
- 8) MAO 억제제 : MAO 억제제 투여를 중단한 후 14 일 후에 이 약을 투여하여야 한다.
- 9) CYP2D6 저해제: CYP2D6 저해제 (퀴니딘, 선택적 세로토닌 재흡수 억제제)와 티몰롤의 병용 투여 시 전신적 베타차단작용이 강화되었다. 이것은 CYP2D6 저해제에 의해 티몰롤의 대사가 저해되기 때문이다.
- 10) 항당뇨병제: 인슐린이나 경구혈당강하제를 투여받는 저혈당증환자 또는 당뇨병환자에게 베타차단제를 신중히 투여한다. 베타차단제는 급성 저혈당의 증상을 은폐할 수 있다.
- 11) 삼환계 항우울제: 이 약과 삼환계 항우울제를 병용투여시 안압저하 효과가 방해되는지는 알려지지 않았으나, 삼환계 항우울제가 전신용 클로니딘의 혈압강하 효과를 약화시킨다는 보고가 있으므로 병용 시 주의가 요구된다. 이 약을 점안한 후 순환카테콜아민의 농도에 관한 자료는 없으나 이 약을 순환아민의 대사와 흡수에 영향을 미칠 수 있는 삼환계 항우울제를 복용중인 환자에 투여 시 주의하여야 한다.
- 12) 시메티딘, 히드랄라진 및 알코올과 병용투여 시 티몰롤의 혈중농도를 증가시킬 수 있다.

7. 임부에 대한 투여

- 1) 동물에 있어서 이 약으로 인한 기형발생연구는 실시되지 않았다.

- 2) 브리모니딘타르타르산염은 랫트에서 임신 6 일에서 15 일 사이와 토끼에서 임신 6 일에서 18 일 사이에 경구로 투여했을 때 기형 발생이 나타나지 않았다. 랫트와 토끼에게 각각 브리모니딘타르타르산염 고용량 (1.65mg/kg/day, 3.3mg/kg/day) 투여 시 AUC 는 이 약을 사람에게 1 일 2 회 양안에 1 적씩 점안 시 측정되는 수치보다 각각 580 배와 37 배 높았다.
- 3) 마우스와 랫트, 토끼에서 티몰롤 50mg/kg/day(사람에게 투여되는 양의 4,200 배) 경구투여에 대한 기형발생연구에서 태아의 기형은 없었다. 비록 이 농도에서 랫트는 연기된 태아의 골화가 관찰되었지만 출생 후에는 어떠한 부작용도 없었다. 마우스에 1000mg/kg/day(사람에게 매일 투여하는 양보다 83,000 배) 투여 시 모체 독성이 나타났고, 태아로의 재흡수 증가를 유발했다. 토끼에서 확실한 모체 독성 없이 태아로의 재흡수 증가는 사람에게 투여하는 양보다 8,300 배 높은 농도에서 관찰되었다.
- 4) 임부에 대한 충분하고 잘 조절된 연구는 없지만, 동물 연구에서 브리모니딘은 한정된 양이 태반을 거쳐 태자 순환계로 들어갔다. 동물 생식 연구가 항상 사람에서의 반응을 예상할 수 있는 것은 아니므로 이 약은 임부에 대한 유익성이 태아에 대한 위험성을 상회한다고 판단될 때만 사용해야 한다.

8. 수유부에 대한 투여

티몰롤은 경구투여 및 점안 시 모유로 이행되었다. 브리모니딘타르타르산염은 사람에서 모유로 이행되는지의 여부는 밝혀지지 않았지만 동물 연구에서는 모유로 배설되는 것이 관찰되었다. 수유영아에게 심각한 이상반응이 일어날 가능성이 있으므로 수유부는 투여하지 말고 부득이 투여하는 경우에는 수유를 중단한다.

9. 소아에 대한 투여

- 1) 이 약의 소아 환자에 대한 (18 세 이하) 적절하게 진행된 연구 자료가 존재하지 않는다. 하지만 브리모니딘타르타르산염 점안액 0.2%는 소아 녹내장 환자(2 ~ 7 살)에서 잘 조절된 임상 연구로 평가되었다. 베타차단제에 의해 적절하게 조절되지 않는 소아 녹내장 환자 (2~7 세)를 대상으로 3 개월간 3 상 임상시험을 한 결과 브리모니딘타르타르산염 0.2%를 투여받은 55% 환자로부터 졸음 증상이 보고되었다. 이들 중 8%는 중대한 이상반응 이었고 13%는 투여를 중단했다. 졸음 증상 발생률은 연령이 증가하면서 감소되었고 7 세에서 발생률은 25%였다. 몸무게는 더 많은 영향을 미친 것으로 나타났다. 20 kg 이하의 어린이에서는 63%, 20 kg 초과 소아에서는 25%에서 졸음 증상이 보고되었다.
- 2) 브리모니딘타르타르산염 점안액 0.2% 의 안전성과 유효성은 2 세 이하의 유아에 대해서는 연구되지않았다. 2 세 이하 유아에게 브리모니딘타르타르산염 0.2%을 투여해서는 안된다. 시판 후 평가동안 브리모니딘타르타르산염 점안액 0.2%를 투여 받은 신생아에서 무호흡, 서맥, 저혈압, 체온저하, 혼수상태, 졸음, 근긴장저하, 무기력, 창백, 호흡저하가 보고된 바 있다.

10. 고령자에 대한 투여

일반 성인과 고령자 사이에서 전반적인 차이점이 관찰되지 않았다.

11. 과량투여시의 처치

이 약의 과량투여에 대한 자료는 없다. 선천적 녹내장 치료를 위해 브리모니딘타르타르산염을 사용한 경우, 브리모니딘타르타르산염의 과량사용과 관련된 증상으로 저혈압, 서맥, 저체온, 일시적 호흡정지가 몇 명의 신생아에서 보고 되었다. 다른 알파-2 효능제의 과량 경구투여는 저혈압, 무력증, 구토, 진정작용, 서맥, 부정맥, 동공축소, 일시적 호흡정지, 긴장감퇴, 저체온, 호흡기 함몰과 발작을 일으킨다고 보고 되었다. 티몰롤의 전신적 과량 투여 시 증상으로 졸음, 두통, 호흡부족, 서맥, 기관지경련, 심장마비와 같은 이상반응이 보고 된 바 있다. 과량 경구 투여 시 증상에 따른 보조적인 치료를 한다. 기도의 개방이 유지되어야 한다.

12. 적용상의 주의

- 1) 점안용으로만 사용한다.
- 2) 점안시 용기의 입구가 눈이나 눈 주변에 닿지 않도록 한다. 만약 용기의 끝이 눈이나 눈 주변에 닿는다면 점안액은 눈 감염을 일으키는 세균에 의해 오염될 수 있다. 오염된 점안액은 눈의 손상이나 이후에 시력 손상의 원인이 될 수도 있다.
- 3) 오염을 방지하기 위해 될 수 있는 한 공동으로 사용하지 않는다.
- 4) 병발성의 안증상(외상, 안수술, 안감염)이 나타날 경우, 즉시 연속사용용기의 계속적인 사용에 대하여 의사와 상의한다.
- 5) 두 개 이상의 안과용제를 사용한다면, 적어도 10 분 차이를 두고 점안한다.
- 6) 이 약의 성분인 벤잘코늄염화물은 소프트(친수성)콘택트렌즈로 흡수될 수 있다. 따라서 이 약을 점안하기 전에 소프트콘택트렌즈를 제거해야하며, 점안 후 적어도 15 분 후에 렌즈를 착용해야 한다.
- 7) 이 약 개봉 후 1 달이 지난 약은 폐기하는 것이 바람직하다.

13. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 소아의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
- 2) 직사일광을 피하고 습기가 적은 서늘한 곳에 밀전하여 보관한다.
- 3) 오용을 막고 품질의 보존을 위하여 다른 용기에 바꾸어 넣지 않는다.

14. 기타

- 1) 마우스와 랫트를 대상으로 각각 21 개월과 24 개월 연구한 결과 브리모니딘타르타르산염과 관련된 발암성은 관찰되지 않았다. 이 연구에서 마우스와 랫트를 대상으로 각각

2.5mg/kg/day 와 1.0mg/kg/day 까지 경구투여한 브리모니딘타르타르산염은 사람에게 이 약을 1 일 2 회 양안에 1 적씩 점안 시 측정되는 혈중 약물 농도의 150 배와 210 배에 해당한다.

2) 랫트를 이용하여 2 년간 티몰롤말레산염을 경구 투여한 연구에서, 300mg/kg/day(사람에게 1 일 투약되는 양의 약 25,000 배)를 투여한 수컷 랫트에서 부신크롬친화성아세포종 발생률이 통계적으로 유의하게 증가하였다. 이 약을 사람에게 1 일 투여하는 양보다 약 8,300 배 높은 양으로 경구 투여한 랫트에서는 비슷한 발생률의 증가가 관찰되지 않았다.

3) 티몰롤말레산염의 경구투여를 통한 마우스의 수명 연구에서, 암컷 마우스에 티몰롤말레산염 500mg/kg/day(사람에게 1 일 투약되는 양의 약 42,000 배)를 경구 투여 시 양성 및 악성 폐종양, 양성 자궁용종과 유방선암 발생률이 통계적으로 유의하게 증가하였다. 그러나 5mg/kg/day 또는 50mg/kg/day(각각 사람에게 1 일 투약되는 양의 약 420 배 및 4,200 배)를 투여했을 때는 발생률이 증가하지 않았다. 이후에 암컷 마우스의 자궁과 폐를 부검하였을 때, 500mg/kg/day 를 투여한 마우스의 폐종양 발생률이 통계적으로 유의하게 증가되는 것이 관찰되었다.

4) 암컷 마우스에 티몰롤 500mg/kg/day 을 경구 투여 시 유방선암 발생률 증가는 혈청 프로락틴상승과 관련이 있다. 그러나 사람에서는 혈청 프로락틴과 유방 종양 사이에 어떠한 상관관계도 입증되지 않았다. 티몰롤말레산염을 60mg(사람에게 권장되는 최대 경구 용량)까지 경구 복용한 여성에서 혈청 프로락틴의 임상적으로 유의한 변화는 관찰되지 않았다.

5) 브리모니딘타르타르산염은 Ames test, host-mediated assay, Chinese Hamster 난소(CHO)세포를 대상으로 한 chromosomal aberration assay, 마우스를 대상으로 한 세포유전연구, dominant lethal assay 등의 in vitro 및 in vivo 연구에서 이 약은 돌연변이원성이나 세포유전변성을 나타내지 않았다.

6) 티몰롤말레산염은 마우스를 대상으로 한 in vivo 소핵 시험과 세포유전연구(800mg/kg 용량까지) 및 in vitro neoplastic cell transformation assay(100 µg/mL 용량까지)에서 잠재적인 돌연변이원성을 나타내지 않았다.

7) 랫트를 이용하여 브리모니딘타르타르산염 0.2% 0.66mg/kg/day 를 경구 투여한 생식 연구에서 수정능력 장애나 일반적 생식 장애는 발견되지 않았다. 이 수준의 투여량에서는 이 약을 매일 점안하는 사람에게 나타나는 AUC 보다 130 배 높은 AUC 를 나타내었다.

8) 수컷 및 암컷 랫트에게 사람에게 권장되는 최대 점안 용량의 대략 100 배에 해당하는 티몰롤말레산염 투여 시 생식과 수정 능력에서 어떠한 이상반응도 관찰되지 않았다.

[포장단위] 5 mL/병

[저장방법] 차광기밀용기, 상온보관(15 ~ 25°C)

[수입자] 한국애브비(주), 서울특별시 강남구 영동대로 421, 6 층

02-3429-9300, www.abbvie.co.kr



본 의약품은 엄격한 품질관리를 필한 제품입니다. 만약 구입시 사용기한이 경과되었거나, 변질, 변패 또는 오손된 제품이 발견될 경우에는 구입한 경로를 통하여 교환하여 드립니다.

이 설명서 작성일자 이후 변경된 내용은 식품의약품안전처 의약품안전나라 (<http://nedrug.mfds.go.kr>)에서 확인하실 수 있습니다.

부작용 피해구제 신청: 한국 의약품안전관리원(1644-6223 또는 14-3330)

작성일자: 2023. 11. 30