

# 勝克壓10毫克/2毫克複方點眼液

## SIMBRINZA\* 10mg/ml + 2mg/ml eye drops, suspension

衛部藥輸字 第 026946 號

須由醫師處方使用

版本日期 2025-03-21

### 1 性狀

#### 1.1 有效成分及含量

1 ml 勝克壓複方點眼液含10 mg有效成分brinzolamide及2 mg有效成分brimonidine tartrate ( 2 mg brimonidine tartrate相當於1.3 mg的brimonidine ) 。

#### 1.2 賦形劑

1 ml懸液劑中含有0.03 mg的氯化烷基二甲基苄基銨 ( benzalkonium chloride ) 。  
其他賦形劑：丙二醇 ( propylene glycol ) 、聚丙烯酸 ( carbomer 974P ) 、硼酸、甘露醇 ( mannitol ) 、氯化鈉、tyloxapol、鹽酸及/或氫氧化鈉 ( 調整pH值 ) 及純水。

#### 1.3 劑型

點眼液劑。

#### 1.4 藥品外觀

白色至乳白色的均勻懸液劑。

### 2 適應症

用於治療曾使用單方治療效果不佳的隅角開放性青光眼或高眼壓成人患者，以降低其眼內壓。

### 3 用法及用量

#### 3.1 用法用量

##### 成人 ( 包括高齡病人 )

建議的劑量為每次在患眼滴1滴SIMBRINZA點眼液，每天2次。

若遺漏劑量，應繼續依計畫使用下一劑治療劑量。每次滴入患眼中的劑量不應超過一滴藥劑，每天2次。

SIMBRINZA點眼液可能可與其他局部眼科藥品併用，以降低眼內壓。若使用超過1種的局部眼科藥品，這些藥品的使用時間，必須間隔至少5分鐘。眼用藥膏須最後使用。

##### 用法

- 眼睛用藥。
- 應指示病人在使用前，將藥水搖晃均勻。
- 蓋子打開以後，如果防開啟束環鬆脫，請先將其移除再開始使用產品。
- 為了防止藥瓶點管尖端及溶液受到污染，必須小心不要讓藥瓶點管尖端碰觸到眼瞼、周遭區域或其他表面。當不使用時，應指示病人蓋緊瓶蓋。

- 建議使用後用手指壓住鼻側之眼角（鼻淚管）並閉起眼瞼2分鐘，可降低全身吸收。這可能會減少全身性副作用並增進局部效果。
- 必須指示病人在使用 Simbrinza 之前取下軟性隱形眼鏡，並在滴入點眼液後，等待15分鐘再重新戴回。

### 3.3 特殊族群用法用量

#### 3.3.1 兒童和青少年

尚未確立SIMBRINZA點眼液用於2至17歲之兒童與青少年中的安全性及療效。並未得到相關資料。不建議讓兒童或青少年使用SIMBRINZA點眼液。基於安全性考量，不可以讓新生兒與未滿2歲的嬰幼兒使用SIMBRINZA點眼液。

#### 3.3.2 使用於肝功能不全和/或腎功能不全病人

SIMBRINZA點眼液不曾在肝功能不全病人身上進行試驗，因此建議用於這類族群時應特別小心(請參見“警語及注意事項”段落)。

SIMBRINZA點眼液不曾在重度腎功能不全（肌酸酐廓清率[CrCl] < 30 ml/min）病人或高氯血酸中毒的病人身上進行試驗。由於SIMBRINZA點眼液的brinzolamide成分及其代謝產物主要經由腎臟排除，因此SIMBRINZA點眼液禁用於此類病人中(請參見“禁忌”段落)。

## 4 禁忌

- 對有效成分或賦形劑或sulphonamides過敏。
- 接受單胺氧化酶（MAO）抑制劑治療的病人。
- 重度腎功能不全病人。
- 高氯血酸中毒的病人。
- 新生兒與未滿2歲的嬰幼兒(請參見“警語及注意事項”段落)。

## 5 警語及注意事項

### 5.1 警語/注意事項

- 不得注射使用此藥品。應指示病人勿吞服SIMBRINZA點眼液。
- 與其他局部使用的眼藥一樣，brinzolamide及brimonidine tartrate可被全身吸收，鼻淚管閉塞可以最大限度地減少全身吸收。
- Simbrinza含有brimonidine tartrate，可能引起眼部過敏反應。如果觀察到過敏反應，應停止治療。
- Brimonidine tartrate曾通報延遲性眼部過敏反應，其中某些通報情形與IOP升高有關。
- SIMBRINZA點眼液含有brinzolamide，是一種磺胺類藥物，接受Simbrinza的病人，若出現全身性吸收，可能會發生磺胺衍生物的過敏反應，包括史蒂芬-強生症候群（SJS）和毒性表皮壞死溶解症（TEN）。因此在開立處方時，應告知病人關於此類反應的症狀和表徵，並密切監測皮膚反應。如果出現嚴重反應或過敏反應的跡象，應立刻停止使用本產品。

- 不曾在角膜受損病人（尤其是內皮細胞計數低下的病人）中，探討過brinzolamide對於角膜內皮功能可能扮演的角色。病人病人碳酸酐酶抑制劑可能會影響角膜含水量，其可導致角膜代償機能失調和水腫，建議監控角膜受損的病人（例如：糖尿病病人或角膜營養不良的病人）。
- 口服碳酸酐酶抑制劑治療中，曾有酸鹼紊亂的通報。由於可能存在代謝性酸中毒的風險，有腎功能損害風險的病人應謹慎使用SIMBRINZA點眼液。
- SIMBRINZA點眼液不曾在肝功能不全病人進行試驗，治療此類病人時用藥應特別小心。
- SIMBRINZA點眼液投藥後，在一些病人中觀察到微幅的血壓降低。因含有brimonidine tartrate成分，在患有重度心血管疾病的病人中使用時，應特別小心。
- SIMBRINZA點眼液含有brimonidine tartrate，患有憂鬱症、腦或冠狀動脈供血不足、雷諾氏現象（Raynaud's disease）、起立性低血壓或血栓閉塞性血管炎的病人，使用SIMBRINZA點眼液時應特別小心。

#### 小兒病人族群

- Simbrinza不建議使用於2至17歲的兒童或青少年，因為brimonidine tartrate可能導致CNS抑制(請參見”過量”段落)。Simbrinza禁用於2歲以下兒童(請參見”禁忌”段落)。

#### 隱形眼鏡

- SIMBRINZA點眼液含有benzalkonium chloride，此成分可能會造成刺激感，且已知會使軟式隱形眼鏡變色。應避免藥物接觸到軟式隱形眼鏡。必須指示病人在使用SIMBRINZA點眼液前取下隱形眼鏡，並等待至少15分鐘後再戴上。

### 5.3 操作機械能力

SIMBRINZA點眼液對於駕駛及機械操作能力有中度影響。

SIMBRINZA點眼液可能導致眩暈、疲倦和/或嗜睡，而可能使駕駛或操作機械的能力受損。

對於老年病人，口服碳酸酐酶抑制劑可能會使需要精神警覺性和/或身體協調性的工作能力受損，應告誡參與危險活動的病人有降低精神警覺的可能性。暫時性視力模糊或其他視覺干擾現象可能會影響駕駛或機械操作能力。若點藥時出現視力模糊的情況，病人必須等到視力清楚後，才可駕駛或操作機械。

## 6 特殊族群注意事項

### 6.1 懷孕

#### 風險摘要

沒有足夠關於孕婦使用SIMBRINZA點眼液之具良好對照組的研究。

Brinzolamide and brimonidine在全身給藥後對大鼠和兔沒有致畸作用。

在生殖毒性研究中，在器官形成期給大鼠口服brinzolamide，以體重的375倍最大推薦人眼劑量(MROHD)誘導胎兒毒性。在兔子中，在器官形成期口服

brinzolamide後，在基於體重的MROHD的125倍時未觀察到胎兒毒性（見動物數據）。

在器官形成期，大鼠和兔口服brimonidine後，在基於血漿濃度的MRHOD分別為107倍和27倍（見動物數據）時，沒有顯示出致畸性和胚胎毒性的證據。

僅當對母親的潛在益處超過對胎兒的潛在風險時，才考慮在懷孕期間使用Simbrinza。

#### 數據

#### 動物數據

##### *Brinzolamide*

在妊娠第6至17天以口服管飼法在懷孕大鼠中進行 0、2、6 或 18 mg/kg/天 brinzolamide的胚胎胎兒發育研究，以器官發生期為觀察目標。在 6 和 18 mg/kg/天時，觀察到母體體重增加減少。在18 mg/kg/天（基於體重的MROHD的375倍和基於體表面積（BSA）的MROHD的60倍）觀察到胎兒體重下降和骨骼骨化減少。無毒害劑量值(NOEL)為2 mg/kg/天（基於體重的MROHD的42倍和基於BSA的MROHD的7倍）。

在妊娠第6至18天以口服管飼法在懷孕兔中進行了 0、1、3 或 6 mg/kg/天 brinzolamide的胚胎胎兒發育研究，以器官發生期為觀察目標。在投予3 mg/kg/天（基於體重的MROHD的63倍和基於BSA的MROHD的20倍）或更多劑量時，觀察到孕產婦體重減輕。在6 mg/kg/天，觀察到死亡、消瘦、無糞便和流產的現象。母體毒性的NOEL為1 mg/kg/天（基於體重的MROHD的21倍，基於BSA的MROHD的7倍）。直至最大測試劑量6 mg/kg/天（基於體重的MROHD的125倍和基於BSA的MROHD的41倍），均未觀察到與治療相關的胎兒影響。

在一項大鼠周產期/產後研究中，brinzolamide從妊娠第16天到哺乳第20天，以1、5 和15 mg/kg/天的劑量口服給藥。在妊娠和哺乳期間，以15 mg/kg/天的劑量，觀察到親代母鼠的食物消耗量和平均體重增加減少。在15 mg/kg/天時觀察到幼仔的體重下降（基於體重的MROHD的313倍和基於BSA的MROHD的51倍）。在F1子代中沒有觀察到行為、生育能力或生殖能力受損的跡象。在F2子代的生長和發育在整個哺乳期間表現正常。母體和發育毒性的NOEL為5 mg/kg/天（基於體重的MROHD的104倍及基於BSA的MROHD的17倍）。

懷孕大鼠口服  $^{14}\text{C}$ -brinzolamid後，發現放射性穿過胎盤，胎兒組織中的放射性水平比在母鼠中測量的水平低3至10倍。

##### *Brimonidine*

在妊娠第6至15天以口服管飼法在懷孕大鼠中進行0.066、0.66 或 1.650 mg base /kg/天brimonidine的胚胎胎兒發育研究，以器官發生期為觀察目標。沒有觀察到致畸性或胚胎致死性的證據。觀察到在0.66 和1.65 mg base/kg/天時，母鼠的體重和在 1.65 mg base/kg/天時的幼崽(F1)體重減輕。0.66 mg base/kg/天的口服劑量未顯對胎兒有害，這相當於每天3 次在雙眼中用一滴SIMBRINZA治療的人類最大血漿濃度 ( $C_{\max}$ ) 的107倍。

在胚胎胎兒發育研究中，在妊娠第6至18天以口服管飼法在懷孕兔中進行0.165、0.660 或3.330 mg base/kg/天brimonidine的胚胎胎兒發育研究，以器官發生



期為觀察目標。在最高試驗劑量3.3 mg base /kg/天之前，未觀察到與治療相關的胚胎毒性、胎兒毒性或致畸性的證據，這相當於每天3次在雙眼中用一滴SIMBRINZA治療的人類最大血漿濃度 ( $C_{max}$ ) 的27倍。

在一項大鼠周產期/產後研究中，brinzolamide從妊娠第16天到哺乳第20天以1、5 和 15 mg/kg/天的劑量口服給藥。F1和 F2子代的生殖能力（生存、發育和行為）不受影響。brinzolamide的劑量（0.66 mg/kg/天）估計達到曲線下面積（AUC）值為相當於每天3次在雙眼中滴一滴brimonidine治療的人體估計AUC的60倍。

懷孕大鼠單次口服0.25 mg/kg  $^{14}C$ - brimonidine後，發現放射性物質穿過胎盤並在有限程度上進入胎兒循環，在胎兒血液中產生的  $^{14}C$ - brimonidine濃度為10-27%在母體血液中。

## 6.2 哺乳

### 風險摘要

沒有關於brinzolamide 或brimonidine tartrate對哺乳期婦女或哺乳期嬰兒產奶量影響的數據。

在局部眼部給予SIMBRINZA之後，brinzolamide或brimonidine是否會轉移到人乳中仍屬未知。在兩項不同的研究中，分別在口服brinzolamide和brimonidine後，在哺乳期大鼠的乳汁中檢測到brinzolamide和brimonidine（參見數據）。不能排除對母乳餵養兒童的風險。必須考慮到母乳餵養對兒童的益處和治療對母親的益處，決定是否停止母乳餵養還是停止/放棄治療。

### 數據

#### 動物數據

##### *Brinzolamide*

給哺乳期大鼠口服1 mg/kg  $^{14}C$ - brinzolamide（MROHD的21倍）後，在乳汁中發現放射性濃度低於大鼠血液和血漿中的濃度。

##### *Brimonidine*

給哺乳期大鼠口服0.25 mg/kg  $^{14}C$ - Brimonidine（MROHD的26倍）後，在乳汁中檢測到放射性，其濃度與大鼠母體血漿中的濃度相似或更高。

## 6.3 有生育能力的女性與男性

尚未進行研究來評估SIMBRINZA的局部眼部給藥對人類生育能力的影響。在大鼠中，給予brinzolamide（根據體重最高為MROHD的375倍）和brimonidine（給予最高為人類AUC的60倍）對生育能力沒有影響。

預計局部眼部使用 Simbrinza 不會對男性或女性的生育能力產生影響。

## 7 交互作用

由於與單方的潛在藥物相互作用，預計SIMBRINZA會發生以下相互作用：不曾進行過SIMBRINZA點眼液的特定藥物交互作用試驗。

- SIMBRINZA點眼液禁用於接受單胺氧化酶抑制劑治療的病人（參見”禁忌”段落），以及使用影響正腎上腺素傳輸之抗抑鬱劑（例如：三環抗抑鬱劑及mianserin）的

病人。三環抗憂鬱劑可能會使SIMBRINZA點眼液的降眼壓反應減弱。

- Brinzolamide是一種碳酸酐酶抑制劑，雖然是局部使用，但仍會有全身性的吸收。口服碳酸酐酶抑制劑治療中，曾有酸鹼紊亂的通報。在使用SIMBRINZA期間必須考量與其他藥物（例如 NSAIDs和水楊酸）交互作用的可能性。
- 當病人同時接受口服碳酸酐酶抑制劑與局部使用brinzolamide時，對已知碳酸酐酶抑制的全身性影響可能會有加成效果。不建議併用SIMBRINZA點眼液與口服碳酸酐酶抑制劑。
- $\alpha$  腎上腺素促進劑這一類的藥物，可能會降低脈搏及血壓。建議同時使用具有心血管類似作用的藥物（這類藥物通常會導致低血壓），如抗高血壓藥物和/或強心苷等藥品時應謹慎。
- 建議服用三環類抗抑鬱藥的病人應謹慎，因為這些藥物可能會減弱降壓反應。目前沒有SIMBRINZA點眼液投藥後，血液循環中catecholamine濃度的相關資料。然而，若病人正在使用會影響循環性胺類之代謝與吸收的藥物（例如：chlorpromazine、methylphenidate、reserpine），應特別小心。
- 由於CNS抑制劑（例如：酒精、巴比妥鹽、鴉片、鎮靜劑或麻醉劑）可能會有加成或促發效果，因此使用時應特別小心。
- 當所併用的全身性作用藥品（無論哪種藥劑形式）為可能與 $\alpha$  腎上腺素促進劑產生交互作用或可能干擾其活性時（亦即腎上腺素受體的促進劑或拮抗劑[例如：isoprenaline、prazosin]），在藥品開始（或改變其劑量）時，應特別小心。

## 8 副作用/不良反應

### 8.1 臨床重要副作用/不良反應

在使用臨床試驗中，最常通報的不良反應為視力模糊、眼睛充血及病人味覺障礙（點藥後口中有苦味或異常的味道）約發生於3%到4%的病人中。SIMBRINZA點眼液的安全性概況與各成分（brinzolamide 10 mg/mL及brimonidine 2 mg/mL）的安全性概況類似。

來自臨床試驗的藥物不良反應摘要表格

來自臨床試驗的藥物不良反應按MedDRA系統器官分類列出（表一）。在每個系統器官類別中，藥物不良反應按頻率排列，最常見的反應排在第一位。在每個頻率分組中，藥物不良反應按嚴重程度遞減的順序排列。此外，每種藥物不良反應的相應頻率類別基於以下慣例（CIOMS III）：非常常見（ $\geq 1/10$ ）；常見（ $\geq 1/100$  至  $< 1/10$ ）；不常見（ $\geq 1/1,000$  至  $< 1/100$ ）；罕見（ $\geq 1/10,000$  至  $< 1/1,000$ ）；非常罕見（ $< 1/10,000$ ）。

表一 臨床試驗中出現藥物不良反應的病人百分比

| 系統器官分類  | 不良反應    | 頻率  |
|---------|---------|-----|
| 神經系統的異常 | 嗜睡，味覺障礙 | 常見  |
|         | 頭暈，頭痛   | 不常見 |

|               |                                                       |     |
|---------------|-------------------------------------------------------|-----|
| 眼睛視力方面的異常     | 結膜炎、過敏性結膜炎、眼睛過敏、視力模糊、眼睛痛、眼睛刺激、乾眼症、眼睛瘙癢、眼睛充血性眼緣炎、眼睛不舒服 | 常見  |
|               | 角膜糜爛、角膜炎、點狀角膜炎、過敏性眼緣炎、結膜濾泡、畏光、眼睛分泌物、流淚增多、視疲勞、眼瞼出現紅斑   | 不常見 |
|               | 視力減退、淚液減少                                             | 罕見  |
| 耳朵和內耳迷路方面的異常  | 眩暈                                                    | 不常見 |
| 血管方面的異常       | 低血壓、血壓降低                                              | 不常見 |
| 呼吸道、胸部和縱膈發生異常 | 鼻腔乾燥                                                  | 不常見 |
|               | 上呼吸道咳嗽症候群、鼻塞、喉嚨乾                                      | 罕見  |
| 胃腸消化系統的異常     | 口乾                                                    | 常見  |
|               | 噁心、消化不良、腹部不適                                          | 罕見  |
| 皮膚和皮下組織產生異常   | 過敏性皮膚炎                                                | 不常見 |
| 全身性障礙和投藥部位狀況  | 乏力、疲倦、藥物殘留                                            | 不常見 |

### 8.3 上市後經驗

自發報告和文獻病例的藥物不良反應（頻率未知）

以下藥物不良反應來自SIMBRINZA的上市後經驗，通過自發性通報和文獻病例。因為這些反應是從未確定族群中自願通報的，所以頻率無法準確估計，因此被歸類為未知。藥物不良反應根據 MedDRA 中的系統器官分類列出。在每個系統器官類別中，ADR 按嚴重性降序排列。

表二 自發報告和文獻中的藥物不良反應（頻率未知）

| 系統器官分類      | 不良反應                          |
|-------------|-------------------------------|
| 皮膚和皮下組織產生異常 | 史蒂芬-強生症候群（SJS）和毒性表皮壞死溶解症（TEN） |

## 9 過量

眼部使用SIMBRINZA過量時，可利用微溫的水沖洗眼睛。

在意外攝入的情況下，brimonidine的毒性作用可能包含電解質失衡、發展成酸中毒狀態和可能的神經系統反應。必須監測血清電解質濃度（尤其是鉀的濃度）及血液pH值。

曾有通報指出其他 $\alpha_2$ 促進劑口服過量會造成如低血壓、全身無力、嘔吐、昏睡、鎮靜、心搏徐緩、心律不整、瞳孔縮小、呼吸暫停、肌張力減退、體溫過低、呼吸抑制及痙攣等症狀。

若發生用藥過量的情況，應給予症狀和支持性治療，並應維持病人的呼吸道暢通。

### 小兒病人族群

曾通報小兒受試者不慎攝入SIMBRINZA點眼液的brimonidine tartrate成分後，發生嚴重不良反應。受試者出現CNS抑制的症狀，典型症狀如暫時昏迷或意識水平低下、昏睡、嗜睡、肌張力減退、心搏徐緩、體溫過低、蒼白、呼吸抑制及呼吸暫停，而需要入住加護病房並視需要進行插管。

## 10 藥理特性

### 10.1 作用機轉

SIMBRINZA點眼液含有2種有效成分：brinzolamide（碳酸酐酶抑制劑）及brimonidine tartrate（ $\alpha_2$ 腎上腺素促進劑）。在隅角開放型青光眼（OAG）及高眼壓（OHT）病人中，這2種成分可透過抑制眼中睫狀突產生水樣液而降低眼內壓（IOP）。雖然brinzolamide及brimonidine都是透過抑制水樣液形成而降低IOP，但它們的作用機轉並不相同。

Brinzolamide是局部眼用碳酸酐酶抑制劑（CAI）。碳酸酐酶是一種存在於身體的許多組織的酵素，包括眼睛。CAI可在睫狀體上皮內抑制碳酸酐酶，主要為同功酶II，且減少碳酸氫鹽離子的生成，此為水樣液生成中離子主動運輸的重要部分。藉由CAIs減少碳酸氫根離子的形成，進而降低整個睫狀體上皮中鈉及液體的傳輸，減少水樣液的生成。Brinzolamide會在給藥後2至3小時達到最大降眼壓作用。

Brimonidine為一種選擇性 $\alpha_2$ 腎上腺素促效劑，可選擇性地活化睫狀體上皮的 $\alpha_2$ 腎上腺素受體。活化此受體可活化抑制性GTP結合蛋白，進而抑制腺苷酸環化酶酵素。此會導致細胞內cAMP水平降低，並最終抑制水樣液的生成。此外，brimonidine已證實會刺激葡萄膜鞏膜外流。初次給予brimonidine會減少水樣液生成。然而，長期給藥後，葡萄膜鞏膜流出通路會成為主要作用。

Brimonidine tartrate在給藥後2小時會達到最大降眼壓作用。

IOP為視神經損傷與青光眼性視野缺損病因的重要風險因子，而併用brinzolamide/brimonidine可達到降低IOP的效果。

## 10.2 藥效藥理特性

藥理治療分類：抗青光眼製劑及縮瞳劑、碳酸酐酶抑制劑。ATC碼：S01EC54。

## 10.3 臨床前安全性資料

根據單次給藥毒性、重複給藥毒性、遺傳毒性和致癌性研究以及局部眼部刺激研究，Brinzolamide或Brimonidine的非臨床數據顯示對人類沒有特殊危害。有關生殖和發育毒性的資訊，請參閱懷孕、哺乳、有生育能力的女性與男性。

### **Brinzolamide**

在一項大鼠生育力研究中，口服Brinzolamide在劑量高達18 mg/kg/天（根據體重高達MROHD的375倍和基於BSA的MROHD 60倍）對雄性或雌性的生育力或生殖能力沒有任何不良影響。

### **Brimonidine**

在大鼠中進行的生殖研究中，口服劑量為0.66 mg Brimonidine base/kg/天（相當於人AUC的60倍，每天3次在雙眼滴1滴0.15% Brimonidine後），生育力沒有受損。

## 11 藥物動力學特性

### 11.1 吸收

在眼部局部投藥後，brinzolamide會經由角膜吸收。成分亦會吸收進入全身循環中，並與紅血球（RBC）中的碳酸酐酶強烈結合。血漿濃度非常低。人體中會因RBC碳酸酐酶結合而延長全血排除半衰期（>100天），造成brinzolamide在血液中顯著累積。

在人體內，血漿brimonidine濃度在0.5至2.5小時內達到最高濃度，且以約2小時的全身性半衰期降低。慢性投藥期間並無累積情形。

在1項眼部局部臨床試驗中，於相同劑量下比較SIMBRINZA點眼液與個別投與brinzolamide及brimonidine的全身性藥物動力學，其中合併藥品與brinzolamide單獨投藥時具有相似的brinzolamide及N-desethylbrinzolamide穩定態全血藥物動力學。同樣的，brimonidine單獨投藥與合併投藥所觀察到的穩定態血漿藥物動力學十分類似。

但每天兩次SIMBRINZA點眼液治療組例外，其平均AUC<sub>0-12 hours</sub>比每天兩次brimonidine單獨投藥低了約25%。

### 11.2 分佈

在兔子中進行的試驗顯示，局部眼部投藥一天兩次後最大brinzolamide眼部濃度，出現於前端組織中，例如角膜、結膜、水樣液、虹膜-睫狀體（ICB）、脈絡膜、特別是視網膜。Brimonidine表現出對於具色素之眼部組織的親合性，並且顯著累積在脈絡膜、視網膜、ICB中。然而，臨床及非臨床安全性資料顯示，在慢性投藥期間的耐受性及安全性良好。局部給予放射性標記brinzolamide的有色兔子資料顯示，在ICB中達到最高眼部放射活性，且水樣液與脈絡膜最大濃度約低於ICB內約6倍。最高視網膜曝藥量約低於ICB 11倍。

循環的brinzolamide主要結合至RBC，而在人體血漿有更低濃度，約有60%的蛋白結合。

報告顯示，食蟹猴眼部局部給予brimonidine 0.5% BID時，brimonidine累積於虹膜、睫狀體與脈絡膜/視網膜。在有色兔子中也觀察到近似趨勢，在虹膜-睫狀體與脈

絡膜中觀察到大量累積與長時間滯留。這些現象可能是由於已知的brimonidine與黑色素結合的特性。

### 11.3 代謝

Brinzolamide由肝臟細胞色素P450同功酶代謝，特別是CYP3A4、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8及CYP2C9。主要代謝產物為N-desethylbrinzolamide，其次為N-desmethoxypropyl及O-desmethyl代謝產物，以及由O-desmethyl brinzolamide的N-propyl側鏈氧化形成的N-propionic acid類似物。Brinzolamide及N-desethylbrinzolamide在比全身最高暴露量高出至少100倍的濃度下，並不會抑制細胞色素P450同功酶。

人體中，brimonidine主要是由肝臟代謝，最有可能是cytochrome P450和醛氧化酶，其代謝路徑經 $\alpha$ (N)-氧化作用，形成的主要代謝產物為2-oxobrimonidine、3-oxobrimonidine及2, 3-dioxobrimonidine。亦觀察到在咪唑環 (imidazoline ring) 的氧化裂解形成的5-bromo-6-guanidinoquinoxaline。

### 11.4 排除

Brinzolamide主要以原型藥物的形式排除至尿液。在人體中，尿液brinzolamide和N-desethylbrinzolamide分別佔大約60%和6%的劑量。大鼠中得到的資料顯示，有部分的膽道排除（約20%），主要以代謝產物的形式排除。

在人體內，brimonidine tartrate會透過大量全身性代謝作用快速排除；多次給藥後未表現出顯著的全身性累積。Brimonidine和其代謝產物主要從尿液中排除。口服放射性劑量後約有87%在120小時內排除，且74%在前96小時內出現於尿液中。

### 11.5 線性/非線性

因brinzolamide會與紅血球及不同組織中的碳酸酐酶有飽和的緊密結合，因此brinzolamide的藥動學在本質上即屬非線性。穩定態暴露量並不會與劑量成比例性的增加。相反的，由於白內障病人房水資料顯示，眼部曝藥量隨著局部劑量的增加而表現出劑量比例性的上升，證明brimonidine在臨床上的治療劑量範圍內展現出線性藥動學。

### 11.6 藥動學/藥效學關係

儘管brinzolamide在ICB與含有碳酸酐酶的其他組織內長時間滯留，在有色兔子與大白兔ICB內的半衰期均 > 30天，但其IOP降低作用卻顯著較短（約12小時）。這是因為 > 99%的碳酸酐酶必須結合至藥物，方可觀察到藥理學作用。

青光眼或眼高壓病人單次局部給予0.08%、0.2%或0.5% brimonidine溶液後，顯示IOP降低效果隨著brimonidine劑量增加而升高，且劑量範圍內的IOP自基期以來平均降低程度為自16.1%至30.1%。

### 11.7 其他特殊族群

未曾執行過年齡、種族或肝腎功能不全對SIMBRINZA點眼液影響的試驗。

一項比較日本人與非日本人受試者的brinzolamide試驗結果顯示，兩族群間的全身藥動學相似。

在一項針對腎功能不全受試者的brinzolamide試驗中，證實腎功能正常受試者及中度腎功能不全受試者間，brinzolamide及N-desethylbrinzolamide的全身暴露量出現1.6至2.8倍的增加。成分相關物質的穩定態RBC濃度增加而抑制RBC碳酸酐酶活性的程

度，並未造成全身性的副作用。然而，不建議讓重度腎功能不全（肌酸酐廓清率 $< 30$  ml/minute）病人，使用此複方藥品。

與年輕成人相較，老年（年齡 $> 65$ 歲）受試者的brimonidine最大濃度（ $C_{max}$ ）、曲線下面積（AUC）及清除半衰期均相似。不曾評估過腎功能不全及肝功能不全對於brimonidine全身藥動學的影響。由於眼部局部投藥後brimonidine的全身暴露量很低，因此預期血漿暴露量的變化不會達到臨床相關的程度。

小兒病人族群

不曾在小兒病人中進行過試驗，以評估brinzolamide及brimonidine（單獨治療或合併治療）的全身藥動學。

## 12 臨床試驗資料

### 臨床療效及安全性

#### 單一療法

在1項為期6個月、納入560位隅角開放型青光眼（包括假性剝脫或色素擴散）和/或高眼壓病人（經試驗主持人認定未能以單一療法有效控制眼壓，或原本即已使用多種降IOP藥物，且基期平均晝間IOP為26 mmHg）之對照性、各成分治療效果的臨床試驗中，SIMBRINZA點眼液每天給藥2次的平均晝間降IOP效果大約為8 mmHg。在整個試驗的所有回診中，相較於10 mg/ml brinzolamide組或2 mg/ml brimonidine組，均可觀察到SIMBRINZA點眼液組降低平均晝間IOP的效果達統計優越性。

每次回診的每個時間點下，自基期以來的平均IOP降低量，SIMBRINZA點眼液組（6至9 mmHg）均高於任一個brinzolamide（5至7 mmHg）或brimonidine（4至7 mmHg）單一治療組。SIMBRINZA點眼液組中自基期以來的平均IOP降低百分比介於23至34%之間。針對IOP測量值低於18 mmHg的病人百分比，SIMBRINZA點眼液組在6個月內12次評估的11次中均高於Brinzolamide組，且SIMBRINZA點眼液組在6個月內的所有12次評估中均高於Brimonidine組。第3個月的主要療效回診中，在+ 2 h時間點（相當於晨間劑量高峰值的時間點）下，IOP低於18 mmHg的病人百分比為：SIMBRINZA點眼液組68.8%，Brinzolamide組42.3%，Brimonidine組44.0%。

在1項為期6個月、納入890位隅角開放型青光眼（包括假性剝脫或色素擴散）和/或高眼壓病人（經試驗主持人認定未能以單一療法有效控制眼壓，或原本即已使用多種降IOP藥物，且基期平均晝間IOP為26至27 mmHg）的對照性、非劣效性臨床試驗中，針對整個試驗中所有回診自基期以來的平均晝間IOP降低程度，SIMBRINZA點眼液與10 mg/ml brinzolamide + 2 mg/ml brimonidine同時給藥相比已證實其非劣效性。

每次回診的每個時間點下，自基期以來的平均IOP降低量，SIMBRINZA點眼液組或各成分合併投藥組均相似（7至10 mmHg）。SIMBRINZA點眼液組中自基期以來的平均IOP降低百分比介於25至37%之間。所有試驗回診中6個月內的相同時間點下，SIMBRINZA點眼液組及Brinzolamide + Brimonidine組中，IOP測量值低於18 mmHg的病人百分比均相似。第3個月的主要療效回診中，在+ 2 h時間點（相當於晨間劑量高峰值的時間點）下，IOP低於18 mmHg的在兩組的病人百分比為71.6%。

#### 輔助性療法

使用Simbrinza做為前列腺素類似物（PGA）輔助治療的臨床數據顯示，與單獨的使用PGA相比，Simbrinza + PGA具有優異的IOP降低功效。在臨床試驗CQVJ499A2401中，治療6週後，Simbrinza + PGA（如travoprost、latanoprost或bimatoprost）自基期以來表現出比賦

形劑+PGA優異的IOP降低功效。治療間的差異，即調整後的日間平均眼壓變化為-3.44 mmHg ( 95% CI · -4.2 · -2.7; p值<0.001 )。

關於使用Simbrinza做為travoprost-timolol maleate固定劑量組合點眼液輔助治療的臨床數據，也顯示出與單獨使用travoprost-timolol maleate相比，Simbrinza + travoprost-timolol maleate具有優異的IOP降低功效。在臨床試驗CQVJ499A2402中，治療6週後，Simbrinza + travoprost-timolol maleate點眼液自基期以來表現出比賦形劑+ travoprost-timolol maleate點眼液優異的IOP降低功效。治療間的差異，即調整後的平均眼壓變化為-2.15 mmHg ( 95% CI · -2.8 · -1.5; p值<0.001 )。在輔助性療法的臨床研究中，評估了Simbrinza併用PGA或PGA /β阻斷劑複方組合 ( travoprost-timolol maleate )。整體而言，與賦形劑組 ( 賦形劑+ PGA或賦形劑+ travoprost-timolol maleate ) 相比，輔助性治療組 ( Simbrinza + PGA或Simbrinza + travoprost-timolol maleate ) 的不良事件發生率較高。Simbrinza的臨床試驗和各個成分的安全性概況所通報的不良事件類型一致。

然而，觀察到Simbrinza輔助性療法的安全性概況與Simbrinza單一療法類似。

## 13 包裝及儲存

### 13.1 包裝

100 ml以下LDPE塑膠瓶裝。

### 13.2 效期

儲存時間若超過包裝上所載保存期限，請勿使用本品。

### 13.3 儲存條件

儲存溫度請勿超過25°C。

### 13.4 儲存注意事項

第1次開封後30天，請將藥品丟棄。

請將本藥品置於兒童無法取得之處。

## 15 其他

### 不相容性:

不適用。

### 丟棄與其他處置的特殊注意事項:

並無相關的特殊規定。

參考依據：CDS v2.1 Amendment, 26-May-2022/2022-PSB/GLC-1280-s

版號：TWI-251124

## 製造廠

Novartis Manufacturing NV

Rijksweg 14, 2870 Puurs-Sint-Amands, Belgium

## 藥商



台灣諾華股份有限公司

台北市中山區民生東路三段2號8樓 (02) 2322-7777