

勝克壓 10 毫克/2 毫克複方點眼液

SIMBRINZA 10 mg/ml+2mg/ml eye drops, suspension

衛部藥輸字第026946號

本藥須由醫師處方使用

1. 藥品名稱

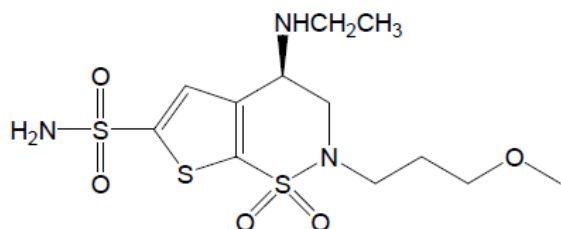
勝克壓 10 毫克/2 毫克複方點眼液

SIMBRINZA 10 mg/ml + 2 mg/ml eye drops, suspension

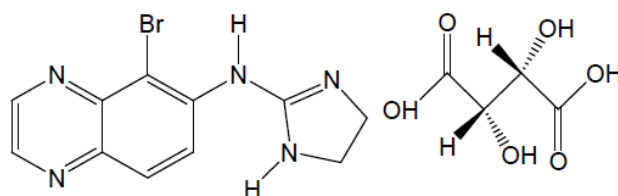
2. 成分

有效成分化學結構式與分子式如下：

Brinzolamide: $C_{12}S_2I_3N_3O_5S_3$



Brimonidine tartrate: $C_{11}H_{10}BrN_5 - C_4H_6O_6$



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)。

防腐劑：1 ml懸液劑中含有0.03 mg的benzalkonium chloride。

完整的賦形劑列表請參閱第 6.1 節。

3. 劑型

點眼懸液劑。

白色至乳白色的均勻懸液劑。

4. 臨床特性

SIMBRINZA 點眼液內含碳酸酐酶 (CA-II) 抑制劑brinzolamide以及 α 2腎上腺素促進劑brimonidine tartrate。

4.1 治療適應症

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病人者，以降低其眼內壓。

4.2 用法用量

劑量

使用於成人 (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。

使用在兒童和青少年

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（請參閱第4.4節）。

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（請參閱第4.3節）。

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（請參閱第4.4節）。

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（請參閱第4.3節）。

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。
- 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（請參閱第4.4節）。
- 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。
- 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。
- 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。

4.3 禁忌症

- 對有效成分或第 6.1 節中所列的任何賦形劑或 sulphonamides 過敏（請參閱第 4.4 節）。
- 接受單胺氧化酶（MAO）抑制劑治療的病人（請參閱第 4.5 節）。
- 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（請參閱第 4.5 節）。
- 重度腎功能不全病人（請參閱第 4.4 節）。
- 高氯血酸中毒的病人。
- 新生兒與未滿 2 歲的嬰幼兒（請參閱第 4.4 節）。

4.4 使用時的警語和注意事項

不得注射使用此藥品。應指示病人勿吞服SIMBRINZA點眼液。

眼睛影響

- 尚未進行SIMBRINZA點眼液使用於閉角型青光眼病人的試驗，故不建議使用於此類病人。
- 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）。

明確地說，不曾針對配戴隱形眼鏡的病人進行試驗，建議在這些病人使用brinzolamide時小心監測，這是由於配戴隱形眼鏡可能使角膜的風險升高。

- Brimonidine tartrate可能會導致眼部的過敏反應。若觀察到過敏反應，請停止治療。
- 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。
- 目前尚未針對SIMBRINZA點眼液治療停止後的潛在影響進行過試驗。雖然SIMBRINZA點眼液還沒有針對降IOP效果的週期進行試驗，不過brinzolamide的降IOP效果預期大約持續5至7天。Brimonidine的降IOP效果可能更長。

全身性影響

- SIMBRINZA點眼液含有brinzolamide，後者是碳酸酐酶的sulphonamide類抑制劑，並且雖然是局部使用，但仍會有全身性的吸收。局部使用時可能會發生可歸因於sulphonamide的相同類型不良反應。若出現嚴重反應或過敏的徵兆，應停用此藥品。

心臟疾病

- SIMBRINZA點眼液投藥後，在一些病人中觀察到微幅的血壓降低。抗高血壓藥和/或強心苷等藥品與SIMBRINZA併用時，或在患有重度或不穩定型且未獲控制心臟疾病的病人中使用時，應特別小心（請參閱第4.5節）。
- 患有憂鬱症、腦或冠狀動脈供血不足、雷諾氏現象（Raynaud's phenomenon）、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。

酸/鹼紊亂

- 口服碳酸酐酶抑制劑治療中，曾有酸鹼紊亂的通報。SIMBRINZA點眼液含有brinzolamide，後者是碳酸酐酶的抑制劑，並且雖然是局部使用，但仍會有全身性的吸收。局部投藥時，可能會發生可歸因於口服碳酸酐酶抑制劑的相同類型不良反應（即酸鹼紊亂）（請參閱第4.5節）。
- 由於有代謝性酸中毒的可能風險，具有腎功能不全風險的病人使用時，應特別小心。SIMBRINZA點眼液禁用於重度腎功能不全病人中（請參閱第4.3節）。

肝功能不全

- 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（請參閱第4.2節）。

精神警覺性

- 在老年病人中，口服碳酸酐酶抑制劑可能會使其操作需要精神警覺性和/或身體協調性之工作的能力受損。SIMBRINZA點眼液會有全身性的吸收，因此局部投藥時亦可能發生此情況（請參閱第4.7節）。

氯化烷基二甲基苄基銨（benzalkonium chloride）

- 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。
- 亦曾有benzalkonium chloride造成點狀角膜病變和/或毒性潰瘍性角膜病變的通報。頻繁或長期使用時必須嚴密監測。

小兒病人族群

- 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。針對治療遺傳性青光眼的新生兒和嬰兒，病人在接受brimonidine點眼液作為部分療程時曾通報過brimonidine過量的症狀（包括喪失意識、低血壓、肌張力減退、心搏徐緩、體溫過低、發紺和呼吸暫停）。因此，2歲以下的孩童不得使用SIMBRINZA點眼液（請參閱第4.3節）。
- 2歲以上的孩童（特別是介於2至7歲之間和/或體重< 20公斤者）則不建議使用，因為可能會產生中樞神經系統的相關副作用（請參閱第4.9節）。

4.5 與其他藥品的交互作用以及其他交互作用形式

- 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，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（請參閱第4.3節）。三環抗憂鬱劑可能會使SIMBRINZA點眼液的降眼壓反應減弱。
- 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。
- 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、血清素—正腎上腺素再吸收抑制劑），應特別小心。
- α 腎上腺素促進劑（例如：brimonidine tartrate）這一類藥物，可能可降低脈搏及血壓。SIMBRINZA點眼液投藥後，在一些病人中觀察到微幅的血壓降低。抗高血壓藥物和/或強心苷等藥品與SIMBRINZA點眼液併用時，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 α 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。
- 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。在接受SIMBRINZA點眼液治療的病人中，必須考慮產生交互作用的可能性。
- 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。
- 負責代謝brinzolamide的細胞色素P-450同功酶包括CYP3A4（主要）、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8及CYP2C9。可預期CYP3A4抑制劑如ketoconazole、itraconazole、clotrimazole、ritonavir及troleandomycin等，會抑制CYP3A4代謝brinzolamide。若併用CYP3A4抑制劑時，應特別小心。然而，由於腎臟為主要的排除路徑，因此不太可能發生brinzolamide累積的情形。Brinzolamide並非細胞色素P-450同功酶的抑制劑。

4.6 生殖能力、懷孕與哺乳

懷孕

目前並無SIMBRINZA點眼液用於懷孕女性的資料，僅有的資料有限。動物已全身暴露給藥途徑投藥後，Brinzolamide在大鼠中觀察到造成畸胎，在兔子則否。口服brimonidine的動物試驗結果並未顯示直接產生生殖毒性傷害。在動物試驗中，有限程度的brimonidine會穿透胎盤而進入胎兒循環中。

不建議讓懷孕期間或具有生育能力而未使用避孕措施的女性，使用SIMBRINZA點眼液。

哺乳

目前並不知道局部使用的SIMBRINZA點眼液，是否會分泌到人類乳汁中。已獲得的動物藥效學/毒理學資料證實，在口服投藥後，極少量的brinzolamide會分泌到乳汁中。口服投予的brimonidine會分泌到乳汁中，故不能排除對哺乳兒童的風險。因此正在為嬰兒哺乳的女性，不應使用SIMBRINZA點眼液。

生殖能力

非臨床資料並未顯示brinzolamide或brimonidine對生殖能力有任何影響。對於SIMBRINZA點眼液用於眼部局部投藥時對人體生殖能力所產生的影響，目前並無資料。

4.7 對駕駛及機械操作能力的影響

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（請參閱第4.4節），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的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。

4.8 不良反應

安全性概況摘要

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。

不良反應摘要表格

針對每天給藥2次或3次SIMBRINZA點眼液的臨床試驗、brinzolamide和brimonidine個別成分的臨床試驗以及上市後監測，曾通報出下列不良反應。依規定區分如下：極常見（ $\geq 1/10$ ）、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 $< 1/1,000$ ）、極罕見（ $< 1/10,000$ ）和未知（無法由現有資料或上市後安全監視資料評估）。在各頻率組中，不良反應依嚴重度遞減的順序排列。

系統器官分類	不良反應
感染和寄生蟲感染	<u>不常見</u> ：鼻咽炎 ² 、咽炎 ² 、鼻竇炎 ² <u>未知</u> ：鼻炎 ²
血液與淋巴系統的異常	<u>不常見</u> ：紅血球減少 ² 、血液氯化物上升 ²
免疫系統的異常	<u>不常見</u> ：過敏 ³
精神方面異常	<u>不常見</u> ：冷漠 ² 、沮喪 ^{2,3} 、情緒低落 ² 、失眠 ¹ 、性慾降低 ² 、夢魘 ² 、緊張 ²
神經系統的異常	<u>常見</u> ：嗜睡 ¹ 、暈眩 ³ 、味覺障礙 ¹ <u>不常見</u> ：頭痛 ¹ 、運動障礙 ² 、失憶 ² 、記憶力受損 ² 、感覺異常 ² <u>極罕見</u> ：昏厥 ³ <u>未知</u> ：顫抖 ² 、感覺減退 ² 、味覺喪失 ²

眼睛視力方面的異常	<p><u>常見</u>：結膜炎¹、過敏性結膜炎¹、眼睛過敏¹、眼瞼炎¹、視力模糊¹、視力異常³、眼睛疼痛¹、眼睛刺激¹、乾眼症¹、眼睛搔癢¹、眼部充血¹、眼睛不舒服¹、結膜變白³</p> <p><u>不常見</u>：角膜糜爛¹、角膜炎¹、點狀角膜炎¹、複視²、角膜水腫²、眼部腫脹²、眼睛分泌物¹、光幻視²、畏光¹、眩光²、眼部感覺減退²、淚液增多¹、翼狀贅片²、眼瞼出現紅斑¹、瞼板腺炎²、過敏性眼瞼炎¹、節膜濾泡、結膜異常（乳頭狀突起）¹、結膜下囊腫²、鞏膜色素沉著²、眼睛疲勞¹</p> <p><u>罕見</u>：視力減退²、角膜沉積物（角膜沉著物）¹、結膜水腫¹、淚液減少¹、眼中感覺異常¹</p> <p><u>極罕見</u>：葡萄膜炎³、瞳孔縮小³</p> <p><u>未知</u>：視覺異常²、睫毛脫落²</p>
耳朵和內耳迷路方面的異常	<p><u>不常見</u>：眩暈¹、耳鳴²</p>
心臟方面的異常	<p><u>不常見</u>：心臟呼吸窘迫²、心絞痛²、心律不整³、心悸^{2,3}、心跳不規律²、心搏徐緩^{2,3}、心搏過速³</p>
血管的異常	<p><u>不常見</u>：低血壓¹、血壓降低</p> <p><u>極罕見</u>：高血壓³</p>
呼吸道、胸部和縱膈發生異常	<p><u>不常見</u>：呼吸困難²、支氣管過度敏感²、咽喉疼痛²、咳嗽²、流鼻血²、上呼吸道阻塞²、流鼻涕²、喉嚨刺激感²、鼻腔乾燥¹、鼻涕倒流¹、打噴嚏²</p> <p><u>罕見</u>：上呼吸道咳嗽症候群¹、鼻塞¹、喉嚨乾¹</p> <p><u>未知</u>：氣喘²</p>
胃腸消化系統的異常	<p><u>常見</u>：口乾¹</p> <p><u>不常見</u>：食道炎²、腹瀉²、嘔吐²、頻便²、腸胃脹氣²、口腔感覺減退²、</p> <p><u>罕見</u>：噁心¹、消化不良¹、腹部不適¹、口腔感覺異常¹</p>
肝膽系統的異常	<p><u>未知</u>：肝功能檢測異常²</p>
皮膚和皮下組織產生異常	<p><u>不常見</u>：過敏性皮膚炎¹、蕁麻疹²、皮疹²、斑丘疹²、全身搔癢²、掉髮²、皮膚緊繃²</p> <p><u>未知</u>：臉部水腫³、皮膚炎^{2,3}、紅斑^{2,3}</p>
肌肉骨骼和結締組織方面的異常	<p><u>不常見</u>：背部疼痛²、肌肉痙攣²、肌痛²</p> <p><u>未知</u>：關節痛²、肢端疼痛²</p>
腎臟和泌尿系統的異常	<p><u>不常見</u>：腎臟疼痛²</p> <p><u>未知</u>：頻尿²</p>
生殖系統和乳房發生異常	<p><u>不常見</u>：勃起功能障礙²</p>
全身性障礙和投藥部位狀況	<p><u>不常見</u>：疼痛²、胸部不適²、感覺異常²、乏力¹、疲倦¹、感覺不安²、煩躁²、藥物殘留¹</p> <p><u>未知</u>：胸痛²、四肢水腫^{2,3}</p>

¹ SIMBRINZA 點眼液所觀察到的不良反應

² Brinzolamide 單一療法所觀察到的其他不良反應

³ Brimonidine 單一療法所觀察到的其他不良反應

特定不良反應的說明

味覺障礙為SIMBRINZA點眼液使用中，最常見的全身性不良反應（3.4%）。這很可能是由點眼液經由鼻淚管進入鼻咽部所造成，且主要是由SIMBRINZA點眼液中的brinzolamide成分造成。點藥後讓鼻淚管阻塞或輕輕閉起眼瞼，可能有助於減少此反應的發生（請參閱第4.2節）。SIMBRINZA點眼液含有brinzolamide，為碳酸酐酶的sulphonamide類抑制劑並可經由全身吸收。胃腸道，神經系統、血液學、腎臟及代謝效應，則通常是在全身性碳酸酐酶抑制劑治療下才會發生。局部投藥時，可能會發生可歸因於口服碳酸酐酶抑制劑的相同類型不良反應。常見與SIMBRINZA點眼液中brimonidine成分相關的不良反應，包括產生眼部過敏類反應、疲倦和/或困倦，以及口乾。Brimonidine使用中曾發生微幅的血壓降低。有些接受SIMBRINZA點眼液給藥的病人，出現類似於brimonidine作為單一療法使用時觀察到的血壓降低。

4.9 用藥過量

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。

關於成人意外攝入SIMBRINZA點眼液的brimonidine成分，現有資訊非常有限。到目前為止唯一通報的不良事件為低血壓。通報內容指出低血壓事件後出現反彈性高血壓。

曾有通報指出其他 α_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。所有受試者均通報完全恢復，通常是在6至24小時內。

5. 藥理特性

5.1 藥效學特性

藥物分類：眼科、抗青光眼、縮瞳。ATC碼：S01EC54。

作用機制

SIMBRINZA點眼液含有2種有效成分：brinzolamide（碳酸酐酶抑制劑）及brimonidine tartrate（ α_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 α_2 腎上腺素促效劑，可選擇性地活化睫狀體上皮的 α_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。

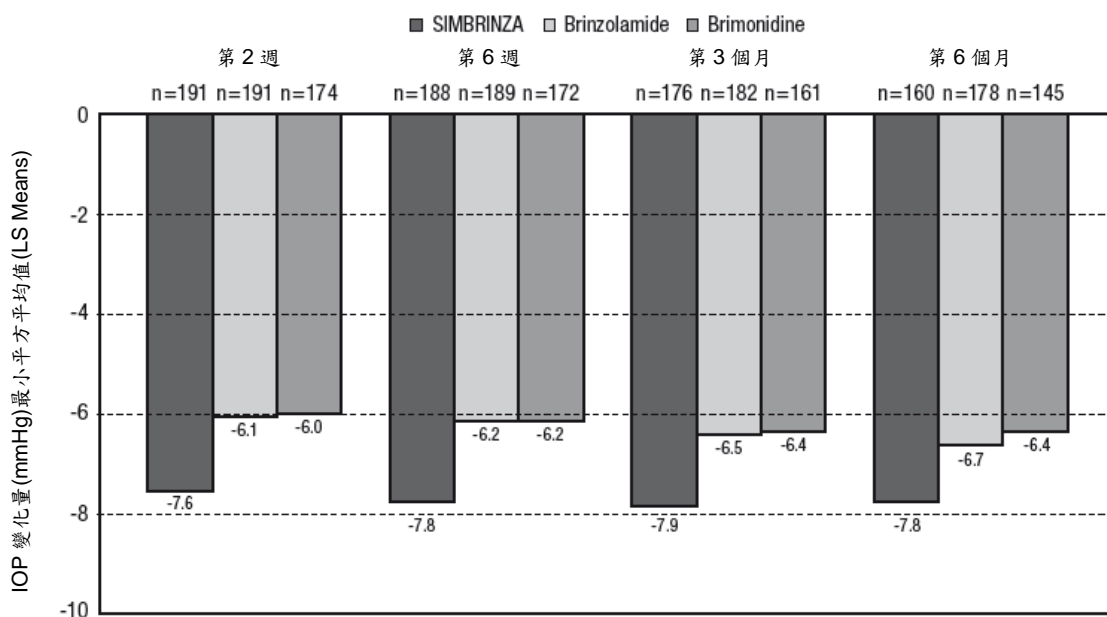
IOP為視神經損傷與青光眼性視野缺損病因的重要風險因子，而併用brinzolamide/ brimonidine可達到降低IOP的效果。

藥效學效應

臨床療效及安全性

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（圖1）。

圖 1、自基期以來平均^a晝間（9 AM、+2 小時、+7 小時） IOP 變化量（mmHg）－各成分治療效果試驗。



^a 最小平方平均值是以考量到試驗單位、9 AM基期IOP分層及病人內相關IOP測量值的統計模型估算得出。所有治療差異（SIMBRINZA點眼液相較於各成分）均達統計顯著性，p值都在0.0001以下。

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9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61.7%，Brinzolamide組40.1%，Brimonidine組40.0%。

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（表1）。

表 1、比較自基期以來的平均晝間 IOP 變化量 (mmHg) – 非劣性試驗

回診	SIMBRINZA 點眼液 平均值 ^a	Brinzolamide + Brimonidine 平均值 ^a	差異平均值 ^a (95% CI)
第 2 週	-8.4 (n=394)	-8.4 (n=384)	-0.0 (-0.4, 0.3)
第 6 週	-8.5 (n=384)	-8.4 (n=377)	-0.1 (-0.4, 0.2)
第 3 個月	-8.5 (n=384)	-8.3 (n=373)	-0.1 (-0.5, 0.2)
第 6 個月	-8.1 (n=346)	-8.2 (n=330)	0.1 (-0.3, 0.4)

^a 最小平方平均值是以考量到試驗單位、9 AM基期IOP分層及病人內相關IOP測量值的統計模型估算得出。

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的病人百分比為：SIMBRINZA點眼液組65.6%，Brinzolamide + Brimonidine組63.7%。

5.2 藥物動力學特性

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。

局部投藥後，brimonidine會快速吸收到眼睛中。在兔子中，大部分情況下可在不到1小時的時間內，達到最大眼部濃度。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的情形。

在1項眼部局部臨床試驗中，於相同劑量下比較每天使用二或三次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_{0-12 hours}比每天兩次brimonidine單獨投藥低了約25%。

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。由於會與碳酸酐酶結合，在眼部組織中的停留時間亦因此而延長。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。

生物轉化

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 α (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。

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30%），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。在大鼠及猴子中，尿液代謝產物佔口服或靜脈注射劑量的60%至75%。

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。

藥動學/藥效學關係

SIMBRINZA點眼液的治療目的，是在眼睛中產生局部作用。

無法評估具療效劑量下的人體眼部暴露量。尚未確立在人體內降低IOP的藥動學/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%。

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 $< 30 \text{ ml/minute}$ ）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。

5.3 臨床前安全性數據

Brinzolamide

根據安全藥理學、重複劑量毒性、基因毒性及致癌風險等傳統試驗得到的非臨床資料，並未顯示對人體有特殊的危害。

非臨床生殖與發育毒性試驗中，只在顯著超過最大人體暴露量才觀察到影響，此過高暴露量與臨床試驗相關性低。在兔子中，高達 6 mg/kg/day 的brinzolamide口服劑量（為每日建議臨床劑量 $23 \mu\text{g/kg/day}$ 的261倍）雖觀察到產生母體毒性，但並未顯示對胎兒發育有顯著影響。 18 mg/kg/day （每日建議臨床劑量的783倍）的大鼠劑量（而非 6 mg/kg/day ）會減輕胎兒顱骨和胸骨的骨化程度。這些發現與母體體重增加減緩和胎兒體重減少的代謝性酸中毒均有所關連。以2至 18 mg/kg/day 的劑量給藥時，母體胎兒曾觀察到與劑量相關的胎兒體重下降情形。哺乳期間，在子代中無不良反應的劑量為 5 mg/kg/day 。

Brimonidine

根據安全藥理學、重複劑量毒性、基因毒性、致癌可能性、生殖與發育毒性等傳統試驗得到的非臨床資料，並未顯示對人體有任何特殊的危害。

6. 藥劑學特性

6.1 賦形劑列表

氯化烷基二甲基苄基銨（benzalkonium chloride）、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。

6.2 不相容性

不適用。

6.3 存放的特殊注意事項

儲存溫度請勿超過 25°C。

儲存時間若超過包裝上所載保存期限，請勿使用本品。

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。

6.4 容器性質與內容物

100 ml 以下 LDPE 塑膠瓶裝。

6.5 丟棄與其他處置的特殊注意事項

並無相關的特殊規定。

Alcon[®]

a Novartis company

製造廠： s.a. ALCON-COUVREUR n.v.

廠 址： Rijksweg 14, 2870 Puurs, Belgium.

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

英文參考依據：CCDS TDOC-0018982_v1.0

TWI-201017