

NOVARTIS
複方舒壓坦點眼液
DUOTRAV eye drops, solution
衛署藥輸字第 024766 號
本藥須由醫師處方使用

2. 成分含量
1 ml 溶液含 Travoprost 40 mcg 及 Timolol 5 mg（相當於 Timolol maleate 6.8 mg）。防腐劑：每 ml 溶液含有 polyquaternium-1 10 mcg (POLYQUAD 防腐劑)。已知有功效的賦形劑：1 ml 溶液含有 propylene glycol 7.5 mg 和 polyoxyethylene hydrogenated castor oil 40 1 mg（參閱第 4.4 節）。完整的賦形劑請參閱第 6.1 節。

3. 劑型
點眼液劑。
透明、無色至淡黃色的溶液。

4. 臨床特性
DUOTRAV 點眼液為一種含有前列腺素類似物 travoprost 與非選擇性乙型腎上腺素受體阻斷劑（乙型阻斷劑）timolol。

4.1 適應症
對乙型阻斷劑或前列腺素類似物眼用製劑治療反應不佳的隅角開放性青光眼或高眼壓病人，用以降低其眼內壓。

4.2 用法用量與投與方式
用於成人（包括老年人）
每天早上或晚上點一滴於眼睛，每日 1 次，請於每日同一時間使用。如忘記點藥，請於下一次應點藥的時間再點藥即可。每日每眼用量請勿超過 1 滴。若以 DUOTRAV 點眼液取代其他抗青光眼眼用製劑，應先停用該藥，並於次日開始使用 DUOTRAV 點眼液。

用於兒童
DUOTRAV 點眼液用於 18 歲以下病人的效果及安全性尚未確立，在無進一步相關資料前不建議使用。
用於肝及腎功能不全者
未進行 DUOTRAV 點眼液或 timolol 5 mg/ml 點眼液用於肝或腎功能不全者的研究。已有 travoprost 用於輕度至重度肝功能不全者，或輕度至重度腎功能不全者（肌酐清除率低於 14 ml/min）的研究。這類病人不需調整劑量。

點藥時注意事項
本藥為眼用製劑。
首次使用前，請將封口膠膜打開後立即使用。
請小心不要使眼臉、周圍區域或其他表面碰觸到滴瓶口，以避免污染滴瓶口及藥水。未使用時，請保持瓶蓋蓋緊。
建議使用後輕輕閉上眼睛或用手指壓住鼻側之眼角約 2 分鐘，可降低點眼液的全身性吸收，及減少全身性不良反應發生。
若使用一種以上局部眼用藥，應間隔至少 5 分鐘以上，眼用藥膏須最後使用。
務必告知病人使用 DUOTRAV 點眼液前，須先摘除隱形眼鏡，並於給藥 15 分鐘後再重新戴上。

4.3 禁忌

- 對活性成分或任何第 6.1 節中所列的賦形劑過敏。
- 對其他乙型阻斷劑過敏。
- 反應性氣道疾病包含支氣管氣喘或曾有支氣管氣喘或嚴重慢性阻塞性肺病病史。
- 竇心跳徐緩、病態竇房結綜合症（包含竇房性阻滯）、二或三級房室阻斷、心衰竭或心源性休克。
- 重度過敏性鼻炎及支氣管過度敏感
- 角膜發育不全。

4.4 特殊警語和注意事項
一般

- 如同其他局部眼用製劑，travoprost 和 timolol 會被吸收到全身。由於 timolol 對乙型腎上腺素接受體的影響，因此可能發生與全身性乙型腎上腺素阻斷劑同類型的心血管、肺部及其他不良反應。

心臟疾病

- 心血管疾病（如冠狀動脈心臟疾病、變異型心絞痛和心臟衰竭）和低血壓病人，應審慎評估以乙型阻斷劑治療，並應考慮以其他活性成分治療。應留意心血管疾病人者是否有這些疾病和不良反應的惡化徵兆。
- 在開始使用 timolol 前，應先使心衰竭獲得適當控制。有嚴重心臟疾病病史的病人應注意心衰竭的徵兆，並測定其脈搏。
- 曾有服用 timolol maleate 不良反應的報告，包括罕見的與心衰竭有關的死亡。

血管疾病

- 嚴重週邊循環障礙/失調病人（即雷諾氏病或雷諾氏症候群嚴重類型），應審慎處理。

呼吸道疾病

- 呼吸道反應，包括在使用某些眼用乙型阻斷劑後，有通報某些氣喘病人死於支氣管痙攣。

低血糖/糖尿病

- 乙型腎上腺素阻斷劑用於自發性低血糖病人或糖尿病人者（尤其是還不穩定的糖尿病人者）應謹慎使用，因為這類藥物會掩蓋急性低血糖徵兆及症狀。

甲狀腺功能亢進症

- 乙型腎上腺素阻斷劑可能會掩蓋甲狀腺功能亢進的徵兆，並使 prizmental 心絞痛、嚴重週邊及中樞循環疾病及低血壓惡化。

肌肉無力

- 報告顯示乙型阻斷劑可能造成如同某些肌無力症狀的肌肉無力現象(例如：複視、眼瞼下垂及全身乏力)。

皮膚接觸

- 前列腺素與前列腺素類似物為具有生理活性的物質，可能經由皮膚吸收，已懷孕或想要懷孕的女性應小心使用，以免接觸到瓶內藥品。萬一接觸到大量藥物，請立即徹底清潔接觸部位。

過敏反應

- 服用乙型腎上腺素阻斷劑時，具異位性病史或對各種過敏原有嚴重過敏反應病史的病人，可能對治療過敏反應所使用的一般劑量的腎上腺素沒有反應。

其他乙型阻斷劑

- 已經服用乙型阻斷劑的病人，若使用 DUOTRAV 點眼液，可能加強對眼內壓或全身性乙型阻斷的作用。應密切觀察這些病人對藥物的反應。不建議使用兩種乙型腎上腺素阻斷劑眼用製劑（請參閱第 4.5 節）。

其他前列腺素

- 不建議使用兩種前列腺素眼用製劑。

過敏性反應

- 當使用乙型阻斷劑時，有遺傳性過敏症病史或對多種過敏原有嚴重過敏反應病史的病人，可能對該過敏原的重複刺激較有反應，而對於治療過敏反應的腎上腺素常用劑量沒有反應。

對眼部的作用

- Travoprost 可能使黑素細胞中的黑體（色素顆粒）慢慢增加而改變眼睛的顏色。治療前需先告知病人眼睛顏色永久改變的可能性。治療單眼可能造成兩眼虹膜永遠不同色。目前還不知道對黑素細胞的長期作用及隨之而來的影響。虹膜色彩的變化是慢慢發生的，可能數月至數年皆無法察覺。具有混合色（即：藍棕、灰棕、黃棕及綠棕）虹膜的病人比較容易看到眼睛顏色的變化；然而，也有觀察到棕眼病人有這種情形。通常患眼的棕色色素沉著是由瞳孔周圍向周邊擴散，虹膜可能整個或部份變深棕色。未發現停藥之後虹膜

- 棕色色素繼續增加的情形。
- 對照性臨床試驗中並無使用 travoprost 引起眶骨膜及/或眼瞼膚色變深的報告。
- Travoprost 可能慢慢改變患眼的睫毛，臨床試驗中觀察到有近半數的病人發生這種變化，包括：增長、變密、顏色加深及/或睫毛數目的變化。目前還不知道使睫毛變化的機轉及長期影響。
- 曾有研究發現 travoprost 使猴子臉裂隙略為增大，然而，在臨床試驗中並未發現此作用，應是具有物種特异性。
- DUOTRAV 點眼液並無用於眼部發炎狀態下的經驗，也無用於新血管性、閉角性、狹角性或先天性青光眼的經驗；用於甲狀腺眼部疾患、假晶狀體病人者的隅角開放性青光眼及色質性或假剝落性青光眼的經驗有限。DUOTRAV 點眼液用於已知具虹膜炎/葡萄膜炎傾向危險因子的病人時，須謹慎使用。
- 使用前列腺素類似物 F_{2α} 治療，已有通報會發生黃斑部水腫。DUOTRAV 點眼液用於無晶狀體病人、後晶狀體囊或眼前房晶狀體撕裂的假晶狀體病人者或已知具囊狀黃斑部水腫危險因子的病人需謹慎使用。
- 使用前列腺素類似物曾觀察到眼眶周圍與眼瞼改變，包括眼瞼溝加深。
- 曾通報有接受房水抑制劑療法（例如：timolol、acetazolamide）的病人，於過濾程序後發生脈絡膜剝離。

脈絡膜脫離

- 於濾過手術後進行房水抑制劑療法(例如 timolol、acetazolamide)曾有通報脈絡膜剝離。

手術麻醉

- 乙型阻斷眼科製劑可能會阻斷全身性乙型促效劑的作用，例如腎上腺素的作用。若病人正接受 DUOTRAV 的治療，應告知麻醉科醫師。

隱形眼鏡

- 應告知病人在使用 DUOTRAV 前需先摘除隱形眼鏡，給藥 15 分鐘後再重新戴上。

賦形劑

- DUOTRAV 點眼液含有 propylene glycol，可能對皮膚造成刺激。
- DUOTRAV 含有 polyoxyethylene hydrogenated castor oil 40，可能引起皮膚反應。

4.5 與其他藥品的交互作用以及其他交互作用形式

- 未針對 timolol 和 travoprost 進行藥品交互作用研究。
- 合併使用 CYP2D6 抑制劑（例如：quinidine、fluoxetine、paroxetine）與 timolol 時曾通報發生加強全身性乙型阻斷作用（例如：心跳速率降低、憂鬱）。
- 當眼用乙型阻斷劑與口服鈣離子通道阻斷劑、乙型阻斷劑、抗心律不整藥（包含 amiodarone）、毛地黃苷或擬交感神經藥物或 guanethidine 併用時可能具加成反應，而引起低血壓及/或明顯的心跳徐緩。
- 服用乙型阻斷劑可能加重突然停用 clonidine 造成的高血壓反應。
- 乙型阻斷劑可能增強抗糖尿病藥物的降血糖作用。乙型阻斷劑會掩蓋低血糖的徵候及症狀（請參閱第 4.4 節）。
- 乙型阻斷劑會減弱腎上腺素用於治療過敏反應的效應。對於有遺傳性過敏症或過敏性休克病史的病人應該特別謹慎治療（請參閱第 4.4 節）。
- 若乙型阻斷劑與腎上腺素併用可能會有散瞳現象發生。

4.6 生殖能力、懷孕及哺乳
可能懷孕的婦女/避孕
除非採取適當的避孕措施，DUOTRAV 點眼液不可用於可能懷孕的婦女（請參閱第 5.3 節）。

懷孕
懷孕婦女使用 DUOTRAV 點眼液或對其個別成分的資料有限。
在大鼠和小鼠器官形成期間，皮下(s.c.)給予 travoprost 的研究顯示具有生殖毒性，其劑量分別是根據體表面積（body surface area, BSA）計算，相當於人類眼部給藥最高劑量（maximum recommended ocular human dose, MROHD）的 34 倍和 1.7 倍。口服 timolol 的小鼠、大鼠和兔子的生殖研究顯示，根據體表面積計算，高達人類眼部給藥最高劑量的 675 倍時，並未發生畸形(請參閱動物資料)。
流性病學研究尚未發現有致畸胎的作用，但顯示當以口服乙型阻斷劑時，則有子宮內發育遲緩的風險。此外，當孕婦直至分娩時仍使用乙型阻斷劑，可在新生兒觀察到乙型阻斷劑的徵兆和症狀（如心搏過緩、低血壓、呼吸窘迫及低血糖）。除非確實需要，否則不可將 DUOTRAV 點眼液用於懷孕婦女。但是如果懷孕期間持續授予 DUOTRAV 點眼液直到分娩時，則須在出生後的前幾天謹慎監測新生兒。

動物數據

Travoprost

懷孕小鼠在器官形成期間，每日一次經皮下注射給予 travoprost 進行胚胎-胎兒研究。給予 travoprost 1 µg/kg/day(根據體表面積計算，相當於人類眼部給藥最高劑量的 1.7 倍)，可造成受精卵著床失敗(post-implantation loss)並使胎兒體重下降。胚胎胎兒毒性的無可見作用劑量（no-observed-effect-level, NOEL)為 0.3 µg/kg/day (根據體表面積計算，相當於人類眼部給藥最高劑量的 0.5 倍)。雌鼠的無可見作用劑量為 1 µg/kg/day。

在懷孕大鼠的器官形成期間，每日一次皮下注射 travoprost 進行胚胎-胎兒研究。給予 travoprost 10 µg/kg/day (根據體表面積計算，相當於人類眼部給藥最高劑量的 34 倍)，travoprost 對大鼠具有致畸性，證實骨骼畸形以及內外臟器畸形(包括胸骨節融合、凸頭和腦積水)的發生率增加。Travoprost 10 µg/kg/day 會導致受精卵著床失敗。造成受精卵著床失敗的無可見作用劑量為 3 µg/kg/day (根據體表面積計算，相當於人類眼部給藥最高劑量的 10 倍)。

在大鼠器官形成和哺乳期間，每日一次皮下注射 travoprost 進行產前和產後發育研究。當劑量≥ 0.12 µg/kg/day (根據體表面積計算，相當於人類眼部給藥最高劑量的 0.4 倍)，觀察到 F1 後代的不良妊娠結果(胚胎和胎兒死亡、流產、早產)、低出生體重和發育遲緩。不良妊娠結果、低出生體重和發育遲緩的無可見作用劑量為 0.1 µg/kg/day (根據體表面積計算，相當於人類眼部給藥最高劑量的 0.3 倍)。F2 後代發育的無可見作用劑量為 0.36 µg/kg/day (根據體表面積計算，相當於人類眼部給藥最高劑量的 1.2 倍)。

Timolol

小鼠、大鼠和兔子口服 timolol，劑量高達 50 mg/kg /day (根據體表面積計算，相當於人類眼部給藥最高劑量的 675 倍)的致畸性研究顯示，並無胎兒畸形的證據。雖然在接受此劑量的大鼠中觀察到胎兒的骨化延遲，但對後代的產後發育並無不良影響。1,000 mg/kg/day 的劑量(根據體表面積計算，相當於人類眼部給藥最高劑量的 13,500 倍)對小鼠具有母體毒性，並導致胎兒被吸收(fetal resorptions)的數量增加。給予兔子 100 mg/kg/day 的劑量，或根據體表面積計算，相當於人類眼部給藥最高劑量的 5400 倍的劑量，在兔子中也觀察到胎兒被吸收的增加，並無明顯的母體毒性。

哺乳

哺乳婦女使用 DUOTRAV 點眼液的資料有限。
眼部局部給藥後，Timolol 會轉移至人類乳汁中。口服乙型阻斷劑有可能在母乳哺餵的嬰兒中引起嚴重的不良反應。但是，在眼部給予治療劑量的情況下，母乳中存在 timolol 的量不太可能在嬰兒中產生乙型阻斷的臨床症狀。

目前仍未知眼部給予 travoprost 後是否會轉移至人類乳汁中。一項動物研究顯示，皮下給藥後 travoprost 和/或代謝物會轉移至乳汁中(請參閱動物資料)。

不建議將 DUOTRAV 點眼液用於哺乳婦女。

動物數據

一項哺乳期大鼠的研究顯示，放射性標記的 travoprost 和/或其代謝物會分泌至乳汁中，皮下給藥後 6 小時觀察到最高濃度的 travoprost 和/或其代謝物，乳汁與血漿的比例為 11。

生殖能力

目前尚無 DUOTRAV 點眼液對人類生殖能力的影響之資料。針對大鼠生殖能力研究中，發現分別給予 travoprost 或 timolol 根據體表面積計算，相當於人類眼部給藥最高劑量至 34 倍和至 4,050 倍時，不會對生殖能力造成影響(請參閱第 5.3 節)。

4.7 對駕駛及機械操作能力的影響

DUOTRAV 點眼液會造成短暫視力模糊或其他視覺干擾現象可能會影響駕駛或操作機械的能力。給藥時若發生視力模糊，病人在開始駕車或操作機器之前應先靜待視力恢復清晰。

4.8 不良反應

安全性資料摘要

在臨床研究中，最常見的不良反應為眼部充血（結膜、眼），發生率可達受試者的 12%。

不良反應列表

下表為臨床研究或上市後使用經驗所觀察到的不良反應。依照系統器官分類，並依發生頻率分為：非常常見（≥1/10）、常見（≥1/100 至<1/10）、不常見（≥1/1,000 至<1/100）、罕見（≥1/10,000 至<1/1,000）、非常罕見（<1/10,000）或未知（無法由現有資料評估；來自上市後安全監視資料）。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	頻率	不良反應
免疫系統的異常	不常見	過敏
精神方面異常	常見 未知	神經質 幻覺、憂鬱
神經系統的異常	不常見 未知	眩暈、頭痛 腦血管突發事件、暈厥、感覺異常
眼睛視力方面的異常	非常常見	眼部充血
	常見	點狀角膜炎、視力模糊、眼睛乾澀、眼部疼痛、眼部瘙癢、眼部不適、眼部刺激
	不常見	角膜炎、虹膜炎、結膜炎、前房發炎、眼瞼炎、畏光、視覺敏銳度降低、眼睛疲勞、眼部腫脹、淚液增加、眼瞼紅斑、睫毛生長、眼部過敏
	罕見	角膜潰爛、瞼板腺炎、睫毛倒插、異生睫毛、結膜出血、眼瞼緣結痂
	未知	黃斑部水腫、眼瞼下垂、眼瞼溝加深、虹膜色素過度沈著
心臟方面的異常	不常見 罕見 未知	心悸過緩 心律不整、心跳不規律 心臟衰竭、心悸過速、胸痛、心悸
血管的異常	不常見 未知	血壓升高、血壓降低 周邊水腫
呼吸道、胸部及縱膈發生異常	不常見 罕見	呼吸困難 支氣管痙攣、發聲困難、咳嗽、咽喉刺激、口咽部疼痛、鼻部不適、上呼吸道咳嗽症候群
	未知	氣喘
胃腸消化系統的異常	未知	味覺障礙
肝膽系統的異常	罕見	胺基丙酸轉胺酶（alanine aminotransferase）升高、天門冬酸轉胺酶（aspartate aminotransferase）升高
皮膚和皮下組織產 生異常	不常見 罕見 未知	接觸性皮炎、多毛症、皮膚色素沈著（眼眶周圍或眼瞼色素沉著） 蕁麻疹、皮膚變色 皮疹、掉髮
肌肉骨骼和結締組織方面的異常	罕見	四肢疼痛
腎臟及泌尿系統的異常	罕見	尿著色異常
全身性的障礙和投藥部位狀況	罕見	口渴、疲勞

特定不良反應的說明

使用本品任一成分曾觀察到的其他不良反應亦可能發生於 DUOTRAV 點眼液。

Travoprost

系統器官分類	不良反應
眼睛視力方面的異常	葡萄膜炎、結膜問題、結膜濾泡、虹膜色素沈著
皮膚和皮下組織產生異常	皮膚脫落

Timolol

如同其他局部使用的眼科藥物，timolol 會被吸收至全身性循環中。如此可能引起相似於全身性乙型阻斷劑的不良作用。其他列舉不良反應包括眼科乙型阻斷劑類藥物所曾觀察到的不良反應。

系統器官分類	不良反應
免疫系統的異常	全身性過敏反應，包括血管性水腫、蕁麻疹、局部與全身性皮疹、瘙癢、過敏性反應
代謝和營養方面的異常	低血糖
精神方面異常	失眠、夢魘、記憶喪失
神經系統的異常	腦缺血、增加重症肌無力的徵象與症狀
眼睛視力方面的異常	眼刺激徵灶或症狀（如灼痛、刺痛、瘙癢、流淚、發紅）、過濾程序後脈絡膜剝離（請參閱 4.4 特殊警語和注意事項）、角膜敏感度降低、複視
心臟方面的異常	胸痛、心悸、水腫、鬱血性心臟衰竭、房室傳導阻滯、心跳停止
血管的異常	雷諾氏現象、手掌與足部冰冷
呼吸道、胸部及縱膈發生異常	支氣管痙攣（主要發生於已有支氣管痙攣病的患者）
胃腸消化系統的異常	味覺障礙、噁心、消化不良、腹瀉、口乾、腹部疼痛、嘔吐
皮膚和皮下組織產生異常	乾癬樣皮疹或乾癬惡化
肌肉骨骼和結締組織方面的異常	肌痛
生殖系統和乳房發生異常	功能異常、性欲低下
全身性的異常和投藥部位狀況	乏力

4.9 用藥過量

眼部使用 DUOTRAV 點眼液過量時，可利用微溫的水沖洗眼睛。

若意外吞服，乙型阻斷劑過量的徵兆可能包括心悸過緩、低血壓、心臟衰竭及支氣管痙攣。

若意外吞服，應針對症狀治療。

Timolol 無法經由透析快速排除。

5. 藥理特性

5.1 藥效學特性

藥理治療分類：抗青光眼劑和縮瞳劑、前列腺素類似物-乙形阻斷劑複方製劑。ATC code：S01ED51。

作用機轉

DUOTRAV 點眼液含有兩個主成分：travoprost 和 timolol maleate，以互補的作用機轉降低眼內壓，併用的效果較單一療法降低眼內壓的效果更強。

Travoprost 為前列腺素 F_{2α}類似物，為高特异性、高親和力的前列腺素 FP 接受體完全作用劑，藉由小樑網及葡萄膜鞏膜路徑增加房水流出而降低眼內壓。人體約在用藥後 2 小時眼內壓會開始降低，在 12 小時內達最大效果。單次劑量顯著的降眼內壓效果可維持 24 小時以上。

Timolol 為非選擇性腎上腺素阻斷劑，無內因性擬交感神經作用、直接的心肌壓抑或細胞膜穩定作用。人體的眼壓測定儀及螢光攝影法研究發現其主要眼部作用機轉與減少房水生成有關，並使房水流出略微增加。人體約在用藥後 20 分鐘開始產生降眼壓作用，在 1-2 小時內達到最大降壓效果。

藥效學作用

除了降低眼壓外，travoprost 已被證明對兔子眼部局部投藥連續 7 天（1.4 微克，每日 1 次），視神經前端眼部血流顯著增加。

臨床療效及安全性

在為期 12 個月的對照性臨床研究中，以 DUOTRAV 點眼液治療隅角開放性青光眼或高眼壓病人，治療前平均眼內壓為 25 至 27 mmHg，每日早晨投藥一次，平均眼內壓降低 8 至 10 mmHg。在所有回診時間點，DUOTRAV 平均降低眼內壓的效果不劣於 lantaoprost 50 ug/ml + timolol 5 mg/ml。

在為期 3 個月的對照性臨床研究中，以 DUOTRAV 點眼液治療隅角開放性青光眼或高眼壓病人，治療前平均眼內壓為 27 至 30 mmHg，每日早晨投藥 DUOTRAV 點眼液一次，平均眼內壓降低 9 至 12 mmHg，比單用 travoprost 40 micrograms/ml 於每日晚上投藥一次的效果多出 2 mmHg 且比單用 timolol 5 mg/ml 每日投藥两次的效果多出 2 至 3 mmHg。在研究期間，早晨（上午 8 點，即前一次授予 DUOTRAV 後 24 小時）測眼內壓，DUOTRAV 平均降低眼內壓效果優於 travoprost 40 micrograms/ml。

在兩項為期 3 個月的對照性臨床研究中，以 DUOTRAV 點眼液治療隅角開放性青光眼或高眼壓病人，治療前眼內壓平均為 23 至 26 mmHg，每日早晨投藥一次，平均眼內壓降低 7 至 9 mmHg。雖然在數值上略低，但平均眼內壓降低的效果不劣於 travoprost 40 ug/ml 每日晚間投藥一次與 timolol 5 mg/ml 每日早晨投藥一次的併用效果。

在為期 6 週的對照性臨床研究中，以 DUOTRAV 點眼液（以 polyquaternium-1 為防腐劑）治療隅角開放性青光眼或高眼壓病人，治療前眼內壓平均為 24 至 26 mmHg，每日早晨投藥一次，平均眼內壓降低 8 mmHg。效果與 DUOTRAV 點眼液（以 benzalkonium chloride 為防腐劑）相當。

除了眼內壓及對之前的眼內壓治療之反應之外，各研究之間的納入條件是相近的。DUOTRAV 點眼液的臨床發展包含未曾接受治療或者進行治療中的病人。對單一療法反應不佳並非納入的條件之一。現有資料證實晚間投藥可能對降低眼內壓部份優勢。建議病人於晨間或晚間點藥時，應考慮病人使用的便利性及何者之遵醫屬性較高。

5.2 藥物動力學性質

吸收

Travoprost 和 timolol 經由角膜吸收。Travoprost 為一種 isopropyl ester 前驅藥，在角膜快速進行水解成為活性游離酸。

健康受試者（N=22）每日使用一次 DUOTRAV 點眼液（以 polyquaternium-1 為防腐劑）連用 5 天，大部分受試者（94.4%）的血漿樣本之 travoprost 游離酸低於定量分析下限 0.01 ng/ml，且點藥後 1 小時通常無法偵測出 travoprost 游離酸。部分案例在給藥後 1 小時內可偵測出游離酸濃度範圍介於 0.01 和 0.03 ng/ml 之間。由於 travoprost 游離酸濃度極低且快速自血漿消失，因此無法測定排除半衰期。眼部投藥 DUOTRAV 點眼液每日一次，穩定狀態下 timolol 最高血中濃度 C_{max} 為 1.34 ng/ml，T_{max}則約為 0.69 小時。重複給予 DUOTRAV 點眼液後，timolol 的平均穩定態排除半衰期為 4 小時。

分布

動物經眼部投與 DUOTRAV 點眼液後，在前面數小時的期間可在房水中測得 travoprost 游離酸，而人體僅在點藥後 1 小時的期間，於血漿中測得。經眼授予 timolol 後，在房水中可測得 timolol。經眼授予 DUOTRAV 後，長達 12 小時在血漿中可測得 timolol。

生物轉化

Travoprost 與其活性游離酸的主要清除機制皆為代謝。Travoprost 游離酸的全身性代謝途徑與內生性前列腺素 F_{2α}相仿，其特徵是藉由 13-14 的雙鍵進行還原反應，15-羥基進行氧化反應形成 ketone，並在羧酸側支鏈進行 β 氧化性裂解。

Timolol 經由兩個途徑代謝，一是在 thiadiazole 環產生乙醇胺支鏈，另一個則是在 morpholine 的氮產生乙醇的支鏈，在氮旁邊的碳鹼基產生第二個相似的支鏈。經眼授予 DUOTRAV 點眼液後，timolol 的血漿半衰期為 4 小時。

排除

在給予大鼠放射性標記的 travoprost 後，約有 95%的劑量在 24 小時內排除。

Travoprost 游離酸及其代謝物主要經腎臟排除。Timolol 及其代謝物主要經腎臟排除，約有 20%的劑量以藥物原型自尿液排除。

兒童族群

尚未建立 DUOTRAV 點眼液使用在兒童族群的藥物動力學。

5.3 臨床前安全性資料

根據傳統的單劑量毒性、重複劑量毒性、基因毒性、致癌性和局部眼刺激性研究，travoprost 和 timolol 的非臨床資料顯示對人類沒有特殊危害。也對 travoprost 併用 timolol 進行了眼刺激研究，除發現猴子的瞼裂增寬和虹膜色素沉著增加外，未觀察到任何不良反應，這與人類局部眼使用前列腺素一致。有關生殖研究的詳細資訊，請參閱第 4.6 節。

大鼠皮下注射 travoprost 的生殖能力研究顯示，使用劑量為 10 µg/kg/day 時(根據體表面積計算，相當於人類眼部給藥最高劑量的 34 倍)，黃體、存活胎兒的數量顯著減少，並增加早期受精卵著床失敗的機會，以及被吸收率。無作用劑量設定為 3 µg/kg/day (根據體表面積計算，相當於人類眼部給藥最高劑量的 10 倍)。相較之下，使用 timolol 在大鼠中進行的生殖能力研究顯示，無作用口服劑量最高為 150 mg/kg/day (根據體表面積計算，相當於人類眼部給藥最高劑量的 4,050 倍)。

6. 藥劑學特性

6.1 賦形劑列表

Polyquaternium-1、Mannitol（E421）、Propylene glycol（E1520）、Polyoxyethylene hydrogenated castor oil 40（HCO-40）、Boric acid、Sodium chloride 及 Sodium hydroxide 及/或 Hydrochloric acid（用以調節 pH 值）、Purified water。

6.2 不相容性

無相關資料。

6.3 貯存特殊注意事項

貯存於 25°C 以下環境。

請勿使用超過包裝上所載保存期限的藥品。

請在第 1 次開封後 4 週即丟棄不用。

請將本品置於孩童無法看見及取得之處。

6.4 容器性質與內容物

100 毫升以下塑膠瓶裝。

6.5 棄置時的特殊注意事項

無特殊需求。

製造廠：s.a. ALCON-COUVREUR n.v.

廠 址：Rijksweg 14, B-2870 Puurs, Belgium.

藥 商：台灣諾華股份有限公司

地 址：台北市中山區民生東路三段 2 號 8 樓

參考依據：2020-PSB/GLC-1103-s / CDS V.3.0 / IPL 28-May-2020, corrected 26-Jun-2020

版本：TWI-291020