



## 愛爾康易舒壓\* 點眼液 0.003%

### IZBA\* 30 µg/ml eye drops, solution

衛部藥輸字第 026678 號

#### 1 適應症與用途

IZBA (travoprost 點眼液) 0.003% 適用於降低高眼壓或隅角開放性青光眼成年患者之眼壓。

#### 2 用法用量

建議用量為每天晚上於罹病的眼睛滴入一滴藥水。由於過往經驗顯示較頻繁使用前列腺素類似物可能使降眼壓效果減弱，因此 IZBA (travoprost 點眼液) 0.003% 使用頻率不得超過每天一次。

降眼壓效果出現於最初用藥約 2 小時後，而最大效果則於 12 小時後達到。

IZBA 可與其他局部眼用藥品併用以降低眼壓。若同時使用超過一種局部眼用藥物，則每種藥物的使用應間隔至少 5 分鐘。

#### 3 劑型與藥物含量

內含 travoprost 0.03 mg/mL 的點眼液。

#### 4 禁忌症

無

#### 5 警語及注意事項

##### 5.1 色素沉著

Travoprost 點眼液曾被通報會使含色素組織產生變化。最常通報的變化是虹膜、眼眶周圍組織（眼瞼）及睫毛色素加深。使用 travoprost 期間可預期色素沉著程度會逐漸上升。色素沉著變化是因黑色素細胞內黑色素含量增加，而非黑色素細胞數目增加所致。停用 travoprost 後，虹膜的色素沉著現象可能永久存在，而過往經驗指出眼眶周圍組織的色素沉著現象及睫毛的變化在部分患者中為可逆反應。接受治療的患者應知悉色素沉著程度上升的可能性。色素沉著程度上升的長期影響目前仍不明。

虹膜顏色的變化可能在數個月至數年後才得以察覺。一般而言，瞳孔周圍的棕色色素沉著會以同心圓方式向虹膜邊緣擴散，使整個虹膜或部分虹膜變得更偏向棕色。虹膜上無論是痣或雀斑似乎都不受治療影響。雖然在虹膜色素沉著程度顯著上升的患者中仍可繼續以 IZBA (travoprost 點眼液) 0.003% 治療，但仍應定期為這些患者進行檢查（參見患者諮詢資訊[17.1]）。

##### 5.2 睫毛變化

IZBA 可能使接受治療的眼睛上的睫毛和柔毛（vellus hair）逐漸出現變化。這些變化包括睫毛長度、粗度及數目的增加。睫毛變化通常可在停止治療後恢復原狀。

##### 5.3 眼內發炎

IZBA 用於進行性眼內發炎（如葡萄膜炎）患者時應小心使用，因為發炎可能加劇。

##### 5.4 黃斑部水腫

過去曾有使用 travoprost 點眼液的治療過程中通報黃斑部水腫（包括囊狀黃斑部水腫）的案例。IZBA 用於眼內無水腫的患者、有人工水腫且水腫後囊撕裂的患者，或已知有黃斑部水腫危險因子的患者時，應小心使用。

##### 5.5 細菌性角膜炎

使用多劑量藥瓶的局部眼用藥品時，曾有發生細菌性角膜炎的案例。在大部分的案例中，這些藥瓶曾受到同時患有角膜炎或眼睛上皮細胞表面破損患者不經意的污染（參見患者諮詢資訊[17.3]）。

##### 5.6 使用隱形眼鏡

點用 IZBA 前應先取下隱形眼鏡，並於點藥後 15 分鐘再重新戴上。

#### 6 不良反應

##### 6.1 臨床試驗經驗

由於臨床試驗係於各種迥異的條件下進行，因此某藥物於臨床試驗中所觀察到的不良反應發生率，無法與另一藥物於臨床試驗中的發生率直接作比較，亦可能無法反映實務上所觀察到的發生率。

Travoprost 研發過程中曾以各種方法收集不良反應。在對照臨床試驗中，使用 travoprost 0.004% 時最常見的不良反應為眼睛充血。利用「由醫師評定患者治療後眼睛充血相較於標準化對照相片之嚴重度」和/或「因眼睛充血停用治療的患者」等方式判定，有 30 到 50% 的患者通報出現眼睛充血現象。

在一項探討 442 名使用 IZBA (travoprost 點眼液 0.003%) 的患者及 422 名使用 travoprost 點眼液 0.004% 的對照組患者，且為期 3 個月的臨床試驗中，最常見的藥物不良反應為眼睛充血。根據臨床觀察結果和/或患者主訴，接受 IZBA 治療的患者中有 12% 通報出現眼睛充血現象。有一名患者 (0.2%) 因眼睛充血而停用 IZBA 治療。在對照組患者中觀察到的發生率則相近。

在 travoprost 點眼液 (包括 IZBA) 臨床試驗中所通報，且發生率為 5% 到 10% 的眼部不良反應包括視力減退、眼睛不適、異物感、疼痛及發癢。發生率為 1 到 4% 的眼部不良反應包括視覺異常、眼膜炎、視力模糊、白內障、結膜炎、角膜染色、乾眼、虹膜變色、角膜炎、眼瞼邊緣結塊、眼睛發炎、畏光、結膜下出血及流淚。

在這些臨床試驗中發生率為 1 到 5% 的非眼部不良反應為過敏、心絞痛、焦慮、關節炎、背痛、心搏過緩、支氣管炎、胸痛、感冒/流感症候群、憂鬱、消化不良、腸胃疾患、頭痛、高膽固醇血症、高血壓、低血壓、感染、疼痛、攝護腺疾患、鼻竇炎、尿失禁及泌尿道感染。

在前列腺素類似物的上市後使用經驗中，曾觀察到眼眶周圍及眼瞼的變化，包括眼瞼溝加深。

#### 8 在特定族群的使用

##### 8.1 懷孕

###### 懷孕類別 C

尚未在懷孕婦女中，對 IZBA (travoprost 點眼液 0.003%) 進行充分且有良好對照設計的試驗。在根據活性游離酸 C<sub>max</sub> 估計值算出的最大建議人眼用劑量 (MRHOD) 之 1500 倍劑量下，過去曾在大鼠中觀察到畸形現象。在根據活性游離酸 C<sub>max</sub> 估計值算出的 MRHOD 之 9 倍皮下劑量下，過去曾在小鼠中觀察到胚胎死亡及胎鼠/新生鼠存活率下降的現象。只有當潛在效益大於胎兒可能蒙受之風險時，方可於懷孕期間使用 IZBA。

在最高 10 mcg/kg/日的靜脈 (IV) 劑量 (1500 倍 MRHOD) 下，travoprost 在大鼠中具有致畸性，其證據為骨骼畸形及外表和內臟畸形 (例如胸骨節融合、圓頂狀頭顱及水腫) 的發生率上升。在最高 3 mcg/kg/日的靜脈劑量 (470 倍 MRHOD) (大鼠) 或最高 1 mcg/kg/日的皮下劑量 (9 倍 MRHOD) (小鼠) 下，travoprost 不會引起畸形。在 10 mcg/kg/日的靜脈劑量 (1500 倍 MRHOD) (大鼠) 及 1 mcg/kg/日的皮下劑量 (9 倍 MRHOD) (小鼠) 下，travoprost 曾導致著床後胚胎流失案例增加，並導致胎鼠存活率下降。

在從懷孕第 7 天至泌乳第 21 天，以 ≥ 0.12 mcg/kg/日 (3.2 倍 MRHOD) 劑量接受 travoprost 皮下治療之雌性大鼠的子代中，出生後死亡率有上升趨勢，而新生鼠體重增加量也有下降趨勢。新生鼠的發育也受到影響，證據為開眼、耳殼分離和包皮分離的時間延後，以及活動力下降。

##### 8.3 哺乳中的母親

一項於泌乳中大鼠進行的研究顯示，以放射性元素標定的 travoprost 和/或其代謝物可分泌至乳汁中。目前並不清楚此藥或其代謝物是否分泌至人乳中。由於許多藥物會分泌至人乳中，因此對哺乳中的婦女使用 IZBA 時應當小心。

##### 8.4 兒童使用

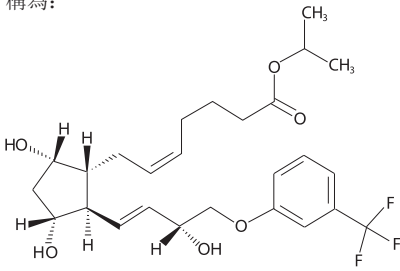
由於長期慢性使用後會有色素沉著程度上升的潛在安全疑慮，因此不建議用於未滿 16 歲的兒童患者。

##### 8.5 老年人使用

整體而言，在老年和其他成年患者之間，並未觀察到安全性或藥效有任何臨床上的差異。

#### 11 性質說明

Travoprost 是一種人工合成的前列腺素 F<sub>2α</sub> 類似物。其化學名稱為 [1*R*-[1*Z*), 2*(1E, 3*R*\*)*, 3*α*, 5*α*]-7-[3, 5-Dihydroxy-2-[3-hydroxy-4-[3-(trifluoromethyl) phenoxy]-1-butenyl] cyclopentyl]-5-heptenoic acid, 1-methylethylester。其分子式為 C<sub>26</sub>H<sub>35</sub>F<sub>3</sub>O<sub>6</sub>，分子量為 500.55。Travoprost 的化學結構為：



Travoprost 為透明、無色至淺黃色油性物質，在乙腈、甲醇、辛醇及氯仿中溶解度非常高，且幾乎不溶於水。

IZBA (travoprost 點眼液) 0.003% 的供應劑型為無菌、等張、含緩衝液之 travoprost 水溶液，pH 值約為 6.8 而滲透壓約為 290 mOsmol/kg。

IZBA 內含活性成分：travoprost 0.03 mg/mL；防腐劑：POLYQUAD® (polyquaternium-1) 0.01 mg/mL；非活性成分：boric acid, mannitol, polyoxyethylene 40 hydrogenated castor oil, propylene glycol, sodium chloride, sodium hydroxide 和/或 hydrochloric acid (to adjust pH) and, USP (調整 pH 值) 以及 purified water (USP)。

#### 12 臨床藥理學

##### 12.1 作用機轉

Travoprost 游離酸 (一種前列腺素類似物) 是一種選擇性 FP 前列腺素受體促效劑，一般認為可提升葡萄膜羣膜通路 (uveoscleral outflow) 的流出速度，藉此降低眼壓。其確切的作用機轉目前仍不明。

		Brewery House, The Maltings, Silvester Street Kingston-Upon-Hull HU1 3HA Tel: +44 (0) 1482 973000	
Live Text: <input checked="" type="checkbox"/> Yes / <input type="checkbox"/> No / <input type="checkbox"/> Both		Production Site: Alcon Puurs	
WO: 1610954		ACC: Dehauwere, Nele	
Comp. Description: LFT_IZBA_LDMO_0.03MG/ML_2.5-SML_TW		Printing Colours: Black	
Comp. Number New: 754611 TW			
Comp. Number Old: 754610 TPE			
Format/Dimension: 140x504_140x22 mm			
Tech. Drawing No.: TECH_JIN5_140x504_140x22_001		Technical Colours: Cutting	
Minimum Font Size: 6.0pt			
Font Type: SimSun, Helvetica Neue LT Pro, SimHei, Symbol, Helvetica World			
Proof Number: 1 15/06/2017 Matt Batch			
Braille:			
<b>! PLEASE TURN OVERPRINTING ON !</b>			

### 12.3 藥物動力學

Travoprost 可透過角膜吸收，並水解成活性游離酸之型態。四項使用 travoprost 點眼液 0.004% 進行之多劑量藥物動力學研究（總計107名受試者）所衍生的資料顯示，游離酸的血漿濃度在三分之二的受試者中低於 0.01 ng/ml（檢驗的定量極限）。在血漿濃度可量化的個體中（N=38），平均血漿 C<sub>max</sub> 為 0.018 ± 0.007 ng/ml（全距：0.01 到 0.052 ng/ml），並於 30 分鐘內達成。由上述研究可估計 travoprost 的血漿半衰期為 45 分鐘。第 1 天與第 7 天之間的血漿濃度無差異，顯示藥物很早達到穩定態且無顯著的藥物累積現象。

Travoprost 是一種異丙酯驅藥物，會由角膜中的酯酶水解成具有生物活性的游離酸型態。在體循環中，travoprost 的游離酸可透過 α（羧酸）鏈的 β 氧化作用代謝成 1,2-dinor 和 1,2,3,4-tetranor 類似物等非活性代謝物，並經由 15-羥基單元的氧化作用和 13,14 雙鍵的還原作用代謝成其他非活性代謝物。

Travoprost 游離酸從血漿中的排除相當迅速，濃度通常在用藥後一小時內即降低於定量極限的水準。過去曾由 14 名受試者估算 travoprost 的終末排除半衰期為 17 分鐘至 86 分鐘，而平均半衰期為 45 分鐘。Travoprost 的眼用劑量，在 4 小時內只有不到 2% 會以 travoprost 游離酸的型態排泄至尿中。

## 13. 非臨床藥物學

### 13.1 致癌性、致突變性、生育力受損

於小鼠和大鼠中探討 10、30 或 100 mcg/kg/日之皮下劑量的兩年致癌性研究，並未得到任何顯示此藥具有致癌性的證據。不過在 100 mcg/kg/日的劑量下，雄性大鼠僅接受 82 週治療，且小鼠研究中並未達到最大耐受劑量（MTD）。根據活性游離酸的血漿 C<sub>max</sub> 估計值，高劑量（100 mcg/kg）所產生的暴露量，相對於使用 0.03 mcg/kg 之最大建議人眼用劑量（MRHOD）時產生的人體暴露量，對小鼠和大鼠而言，分別超過 400 倍和 700 倍。

在 Ames 試驗、小鼠微核試驗或大鼠染色體畸變試驗中，travoprost 都不具致突變性。在有大鼠 S-9 活化酵素的條件下，過去曾在兩項小鼠淋巴瘤試驗的其中一項，觀察到突變發生率稍微上升的現象。

在最高 10 mcg/kg 日的皮下劑量（依據活性游離酸血漿 C<sub>max</sub> 估計值計算，為 MRHOD 的 40 倍）下，travoprost 不會影響雄性或雌性大鼠的交配或生育力指數。在 10 mcg/kg/日劑量下，黃體平均數目有下降趨勢，且著床後胚胎流失案例也有增加的趨勢。在 3 mcg/kg/日（12 倍 MRHOD）劑量下則未觀察到上述效應。

## 14 臨床試驗

過去曾進行一項為期 3 個月的臨床試驗，藉此在隅角開放性青光眼或高眼壓成年患者中，比較 IZBA（travoprost 點眼液）0.003% 與 TRAVATAN（travoprost 點眼液）0.004% 的降眼壓效果（兩者都是每天晚上使用一次）。病患年齡為 21 到 92 歲，平均年齡為 65 歲。試驗共納入 864 名患者（IZBA 組 442 人；TRAVATAN 組 422 人），且完成 3 個月試驗者有 840 人（97%）。分析是以意圖治療（ITT）族群為對象進行，定義為所有曾使用試驗藥物且完成至少一次排定治療期間試驗回診的患者。

各個回診和時間點上的最小平方平均眼壓（mmHg）、平均眼壓差值（IZBA 減去 TRAVATAN），以及不同療法平均眼壓差值之 95% 信賴區間（CI）已列於表 1。平均眼壓差值在所有回診和時間點上都在 ± 1 mmHg 內，證明 IZBA 與 TRAVATAN 降眼壓效果相當。

表 2 顯示第 2 週、第 6 週及第 3 個月時，相較於基期的平均眼壓變化。IZBA 在所有治療期間回診及時間點上，都展現出與對照組相當的降眼壓效果；相較於基期的平均眼壓下降量在 IZBA 組內為 7.1 到 8.2 mmHg，在 TRAVATAN 組內則為 7.1 到 8.4 mmHg。在兩治療組內，最大平均眼壓下降量是在上午 8 點的評估時間點上觀察到。

表 1、依治療組別區分的平均眼壓（mmHg），以及平均眼壓的療法間差值

回診/ 時間點	IZBA (Travoprost 0.003%)	TRAVATAN (Travoprost 0.004%)	差值
	平均 (SE)	平均 (SE)	平均 (95% CI) *
<b>基期</b>	(N = 442)	(N = 418)	
上午 8 點	26.9 (0.12)	27.1 (0.14)	-0.2 (-0.5, 0.2)
上午 10 點	25.4 (0.13)	25.6 (0.15)	-0.2 (-0.6, 0.2)
下午 4 點	24.6 (0.14)	24.8 (0.16)	-0.2 (-0.6, 0.2)
<b>第 2 週</b>	(N = 442)	(N = 416)	
上午 8 點	19.4 (0.16)	19.5 (0.17)	-0.1 (-0.5, 0.3)
上午 10 點	18.6 (0.16)	18.6 (0.16)	-0.0 (-0.4, 0.4)
下午 4 點	18.0 (0.16)	18.3 (0.16)	-0.3 (-0.7, 0.1)
<b>第 6 週</b>	(N = 440**)	(N = 413)	
上午 8 點	19.3 (0.16)	19.3 (0.17)	-0.0 (-0.4, 0.4)
上午 10 點	18.5 (0.16)	18.6 (0.17)	-0.1 (-0.5, 0.3)
下午 4 點	18.0 (0.16)	18.1 (0.17)	-0.2 (-0.6, 0.2)
<b>第 3 個月</b>	(N = 432**)	(N = 408)	
上午 8 點	19.2 (0.17)	19.3 (0.18)	-0.1 (-0.5, 0.3)
上午 10 點	18.3 (0.17)	18.6 (0.18)	-0.3 (-0.7, 0.1)
下午 4 點	18.0 (0.16)	18.0 (0.17)	0.0 (-0.4, 0.4)

SE = 標準誤；CI = 信賴區間 \* 第 2 週、第 6 週及第 3 個月的估計值是以最小平方平均為依據，該數值是由一個考量到同一名患者中互有相關性之眼壓測量值，並納入試驗單位及上午 8 點基期眼壓層別之統計模型所算出；基期回診每個時間點的估計值，是以一雙樣本獨立 t 檢定程序算出。\*\* 一名受試者在第 6 週上午 8 點的數據佚失；一名受試者在第 3 個月下午 4 點的數據佚失。

表 2、眼壓從基期以來的變化（mmHg）

回診	N	IZBA			TRAVATAN				
		上午 8 點	上午 10 點	下午 4 點	上午 8 點	上午 10 點	下午 4 點		
<b>第 2 週</b>	平均	442	-8.0	-7.3	-7.1	416	-8.1	-7.5	-7.1
	95% CI		(-8.3, -7.7)	(-7.6, -7.0)	(-7.4, -6.8)		(-8.4, -7.8)	(-7.8, -7.2)	(-7.4, -6.8)
<b>第 6 週</b>	平均	440*	-8.1	-7.4	-7.2	413	-8.3	-7.5	-7.2
	95% CI		(-8.4, -7.9)	(-7.6, -7.1)	(-7.5, -6.9)		(-8.7, -8.0)	(-7.9, -7.2)	(-7.5, -6.9)
<b>第 3 個月</b>	平均	432*	-8.2	-7.5	-7.1	408	-8.4	-7.6	-7.3
	95% CI		(-8.6, -7.9)	(-7.9, -7.2)	(-7.4, -6.8)		(-8.7, -8.1)	(-7.9, -7.2)	(-7.7, -7.0)

\* 一名受試者在第 6 週上午 8 點的數據佚失；一名受試者在第 3 個月下午 4 點的數據佚失。

## 16 供應形式/儲存與操作

IZBA（travoprost 點眼液）0.003% 是無菌、等張、含緩衝液和防腐劑之 travoprost 水溶液（0.03 mg/mL），包裝採用 Alcon 出品的橢圓形 DROP-TAINER® 包裝系統。

IZBA 的供應形式如下：2.5 mL 溶液，4 mL 瓶裝；以及 5 mL 溶液，7.5 mL 瓶裝。給藥瓶是由聚丙烯製成，並配有一個原色聚丙烯滴瓶瓶嘴及一個藍綠色聚丙烯瓶蓋。密封處及包裝頸部區域周圍纏繞一條收縮膜，可佐證包裝是否曾遭破壞。

儲存方式：請保存於 30°C 以下。

## 17 患者諮詢資訊

### 17.1 色素沉著的可能性

請告訴患者本藥可能促使虹膜棕色色素沉著增加，而且這可能是永久性效果。請告訴患者眼瞼膚色可能加深，停用 IZBA（travoprost 點眼液 0.003%）後可能會恢復。

### 17.2 睫毛變化的可能性

請告訴患者接受 IZBA 治療期間，接受治療的眼睛上的睫毛和柔毛可能出現變化。這些變化可能導致雙眼在睫毛或柔毛的長度、粗度、色素沉著程度及數目上和/或睫毛生長方向上出現歧異。睫毛變化通常在停用治療後可恢復。

### 17.3 藥瓶的處理

請指示患者避免讓給藥的藥瓶頂端碰觸眼睛、周圍構造、手指或任何其他表面，以免藥液遭到已知常引起眼部感染的細菌污染。使用受到污染的藥液可能對眼睛造成嚴重傷害，進而導致失明。

### 17.4 何時應就醫

請建議患者若同時患有其他眼部狀況（如外傷或感染）、接受眼部手術，或發生任何眼部反應（尤其是結膜炎和眼瞼反應），應立即詢問其醫師是否應繼續使用 IZBA。

### 17.5 使用隱形眼鏡

點用 IZBA 前應先取下隱形眼鏡，並於點藥後 15 分鐘重新戴上。

### 17.6 併用其他眼用藥物

若同時使用超過一種局部眼用藥物，則每種藥物的使用應間隔至少 5 分鐘。

**Alcon**<sup>®</sup>  
a Novartis company

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： 台北市中正區仁愛路二段99號11樓  
英文版次： US/05-2014



\* 商標為 Novartis 所擁有  
© 2016 Novartis

06-2017

75461-1

754611\_TW\_p1\_LFT.indd 2

15/06/2017 17:45

		Brewery House, The Maltings, Silvester Street Kingston-Upon-Hull HU1 3HA Tel: +44 (0) 1482 973000
Live Text: <input checked="" type="checkbox"/> Yes / <input type="checkbox"/> No / <input type="checkbox"/> Both	Production Site: Alcon Puurs	
WO: 1610954	ACC: Dehauwere, Nele	
Comp. Description: LFT_IZBA_LDMO_0.03MG/ML_2.5-5ML_TW	Printing Colours: Black	
Comp. Number New: 754611 TW	Technical Colours: <b>Cutting</b>	
Comp. Number Old: 754610 TPE		
Format/Dimension: 140x504_140x22 mm		
Tech. Drawing No.: TECH_JIN5_140x504_140x22_001		
Minimum Font Size: 6.0pt		
Font Type: SimSun, Helvetica Neue LT Pro, SimHei, Symbol, Helvetica World		
Proof Number: 1 15/06/2017 Matt Batch		
Braille:		
<b>! PLEASE TURN OVERPRINTING ON !</b>		

5146475-2