

듀오트라브점안액 – 2.5 mL

DuoTrav Eye Drops

원료 약품 및 그 분량

1 mL 중

주성분 : 트라보프로스트(별규) 0.04mg

티몰롤말레산염(EP) 6.8mg

보존제 : 폴리과테르논-1(별규) 0.01mg

첨가제 : 폴리옥시에틸렌수소화피마자유 40, 프로필렌글리콜, 염화나트륨, 만니톨, 붕산
염산, 수산화나트륨, 정제수

성상

흰색 플라스틱 용기에 든 무색~미황색의 투명한 점안제

효능·효과

개방각 녹내장 환자 및 국소 베타 차단제 혹은 프로스타글란딘 유도체에 불충분하게 반응하는 고안압증 환자의 안압감소

용법·용량

성인(고령자포함):

아침 혹은 저녁에 질환이 있는 눈의 결막낭에 1일 1회 1방울 점안한다. 매일 같은 시간에 점안하도록 한다. 점안 후 2분간 비루(鼻漏, nasolacrimal)를 막거나 눈을 살짝 감도록 한다. 이로서 점안제의 전신흡수를 감소시켜 전신적인 부작용을 줄이고 국소작용을 증가시킬 수 있다. 1회 용량을 빠뜨렸더라도 계획된대로 다음 회 투약을 하여 치료를 지속하여야 한다. 용량은 매일 1방울을 초과하여서는 안된다. 1가지 이상의 점안제를 사용하고 있다면 각각 5분 이상의 시간 간격을 두고 약물을 투여하여야 한다.

다른 녹내장 점안제에서 이 약으로 바꿀 경우 본 약제는 다른 약제의 투여를 중단한 다음날 투여한다.

소아 및 청소년 : 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

간/신장애 환자 :

본 제 혹은 티몰롤 5mg/ml 점안제에 의한 시험결과는 없다.

중등도 내지 중증의 간장애와 신장애(크레아티닌 청소율 14ml/min 이하) 환자에게 실시한 트라보프로스트에 대한 실험결과 용량변경의 필요성은 없었다.

❖ 사용상의 주의사항

1. 경고

1) 전신영향

- ① 국소적으로 투여되는 다른 점안제와 마찬가지로 본 제는 전신적으로 흡수될 수 있다. 베타차단제인 티몰롤로 인해 전신적 베타차단제에서 보여지는 것과 같은 형태의 심혈관계 및 폐의 이상반응이 나타날 수 있다. 심혈관 질환 (예: 관상동맥질환, 이형 협심증 및 심부전) 및 저혈압이 있는 환자에서는, 베타-차단제 요법을 신중하게 평가해야 하며 다른 활성 성분으로 치료할 것을 고려해야 한다. 티몰롤로 치료를 개시하기 전에 심부전이 적절하게 조절되어야 한다. 중증심장질환의 병력이 있는 환자는 심부전의 징후가 있는지 관찰하여야 하고 맥박을 검진하여야 한다. 일부 안과용 베타차단제 투여 후 천식환자에서 기관지 경련으로 인한 사망과 드물게 심부전과 관련된 사망을 포함하는 호흡기 반응 및 심장 반응이 보고된 바 있다.
베타차단제는 급성 저혈당증의 징후 및 증상을 은폐할 수 있으므로, 자발적 저혈당증이 되기 쉬운 환자나 당뇨병환자 (특히, 불안정성 당뇨)에 주의하여 투여하여야 한다.
- ② 베타차단제는 급성 저혈당증의 징후 및 증상을 은폐할 수 있으므로, 자발적 저혈당증이 되기 쉬운 환자나 당뇨병환자 (특히, 불안정성 당뇨)에 주의하여 투여하여야 한다.
- ③ 베타차단제는 갑상선 기능 항진증의 징후를 은폐할 수 있으며 프린즈메탈 안지나 (Prinzmetal angina), 중증 말초 및 중추 순환계 장애와 저혈압을 악화시킬 수 있다.
- ④ 프로스타글란딘과 프로스타글란딘 아날로그는 생화학적으로 활성 물질이어서 피부를 통해 흡수될 수 있다. 임신한 여성이나 가임 여성은 병의 내용물에 직접적인 노출을 피하도록 적절한 주의를 해야한다. 병의 내용물의 많은 양에 접촉하는 일이 있다면 즉시 노출된 부위를 충분히 씻도록 한다.
- ⑤ 베타-교감신경 차단제가 일부 근무력 증상 (예: 복시, 안검하수 및 전신 무기력)과 일치하는 근육 약화를 강화하는 것으로 보고되었다.

2) 안구영향

트라보프로스트는 멜라닌 세포의 멜라닌소체(색소 과립)의 증가에 의해 눈의 색깔을 점차적으로 변화시킬 수 있다. 치료를 시작하기 전에 환자에게 눈 색깔이 변할 수도 있다는 사실을 알려주어야 한다. 편측성 치료시 영구적인 홍채 이색증이 생길 수도 있다. 멜라닌세포에 대한 장기영향 및 그로 인한 결과에 대해서는 알려진바 없다. 홍채 색깔의 변화는 매우 서서히 나

타나므로 수개월에서 수년까지 자각하지 못할 수도 있다.

눈 색깔의 변화는 주로 혼합색갈 홍채 (즉, 녹색-갈색, 황색-갈색 또는 청색/회색-갈색) 환자에서 나타났으나 갈색 눈에서도 관찰된 바 있다. 전형적으로 동공주위의 갈색색소는 말초쪽으로 동심원으로 퍼져나가지만, 전체 홍채 또는 일부분이 더욱 갈색이 될 수 있다. 치료를 중단한 후 갈색 홍채 색소의 증가는 더 이상 일어나지 않았다.

통제된 임상시험에서 트라보프로스트 사용과 관련하여 눈주위 및/혹은 안검피부가 검게 되는 것이 보고되었다.

여과 수술 후에 방수 억제 요법 (예: 티몰롤, 아세타졸아미드)의 투여에 의해 맥락막 박리가 보고되었다. 트라보프로스트는 속눈썹을 변화시킬 수 있다. 이 변화는 임상시험에 참여한 반수의 환자에게서 나타났으며 길이, 두께, 색소, 수가 증가하였다. 속눈썹변화의 기전은 밝혀지지 않았다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것.

- 1) 트라보프로스트, 티몰롤 또는 본제의 다른 성분에 과민성이 있는 환자
- 2) 기관지천식 혹은 기관지 천식의 과거력이나 중증 만성폐쇄성 폐질환을 가진 환자.
- 3) 동서맥, 동방차단을 포함한 동기능부전 증후군, 2도 내지 3도 방실차단, 현성심부전 혹은 심인성 쇼크를 가진 환자.
- 4) 중증 알러지성 비염 및 기관지 과민반응, 각막 이영양(異營養) 혹은 베타차단제에 과민증이 있는 환자.

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 1) 본 제는 염증성, 신생혈관, 폐쇄각 녹내장, 좁은앞방각 혹은 선천성 녹내장에 대해 연구된 바 없으며, 갑상선 안질환, 가성수정체 환자의 개방각 녹내장, 색소성 혹은 가박탈성 (pseudoexfoliative) 녹내장에 대한 연구경험은 한정되어 있다.
- 2) 프로스타글란딘 F2a 유사체 치료 중에 황반부종이 보고되었다. 본 제를 무수정체증 환자, 후방의 수정체낭 혹은 전방의 수정체가 손상된 가성 수정체증 환자, 또는 낭포 황반 부종에 대해 알려진 위험인자가 있는 환자에게는 주의하여 투여하도록 한다.
- 3) 안구내 활동성 염증이 있는 환자 및 홍채염 혹은 포도막염에 대한 기소인이 있는 환자에게는 이 약을 주의하여 투여하도록 한다.
- 4) 중증 말초 순환 장애/질환 (즉, 중증 형태의 레이노병 혹은 레이노 증후군)이 있는 환자는 주의해서 투여하도록 한다.

4. 이상반응

- 1) 이 약의 임상시험에서 다음과 같은 이상약물반응이 보고되었으며, 빈도는 다음 기준에 의해 정의하였다.: 매우 흔하게 ($\geq 1/10$), 흔하게 ($\geq 1/100$ 에서 $<1/10$), 흔하지 않게 ($\geq 1/1,000$ 에서 $<1/100$), 드물게 ($\geq 1/10,000$ 에서 $<1/1,000$) 및 매우 드물게 ($<1/10,000$). 각각의 빈도 그룹 내에서, 이상약물반응은 중증도가 감소하는 순으로 나타난다.

기관	이상반응
면역계	흔하지 않게: 과민반응
정신계	드물게: 신경과민
신경계	흔하지 않게: 어지러움, 두통
안과계	매우 흔하게: 안구 충혈 흔하게: 점모양 각막염, 시각장애, 시야흐림, 눈의 건조, 눈 통증, 눈의 가려움, 안구 불편감, 안구자극 흔하지 않게: 각막염, 홍채염, 결막염, 전방 염증, 안검염, 눈부심, 시력 감퇴, 안정 피로, 눈 부종, 눈물 증가, 안검 홍반, 속눈썹 성장, 눈알러지, 결막부종, 안검부종 드물게: 각막 미란, 눈꺼풀판샘염, 결막 출혈, 안검연의 각질화, 속눈썹 증, 두줄속눈썹
심장계	흔하지 않게: 서맥 드물게: 불규칙한 심박동수, 부정맥
혈관계	흔하지 않게: 고혈압, 저혈압
호흡기계	흔하지 않게: 호흡곤란, 후비루 드물게: 발성 장애, 기관지경련, 기침, 인후 자극, 입인두 통증, 코 불편감
간담도계	드물게: ALT 수치 증가, AST 수치 증가
피부 및 피하 조직계	흔하지 않게: 접촉성 피부염, 다모증 드물게: 두드러기, 피부변색, 탈모증, 피부(눈주위) 과색소침착증
근골격계	드물게: 사지통증
비뇨생식기계	드물게: 착색뇨
전신 및 투여 부위 이상	드물게: 갈증, 피로

- 2) 시판 후 조사에서 확인된 추가적인 이상약물반응에는 다음이 포함된다. 입수된 자료로부터 빈도를 추정할 수 없다.

기관	이상반응
정신계	우울증
신경계	뇌혈관 사고, 실신, 감각이상
안과계	황반 부종, 안검하수, 각막이상
심장계	흉통, 심계항진, 심부전, 빈맥
혈관계	말초 부종
호흡기계	천식
소화기계위장 장애	미각이상

피부 및 피하 조직 계	발진
-----------------	----

3) 트라보프로스트 : 이 약으로 보고되지는 않았으나 병용요법 (트라보프로스트와 티몰롤), 혹은 트라보프로스트의 단일요법의 임상시험, 트라보프로스트의 시판후 보고에서 보고된 치료관련 추가적인 부작용은 다음과 같다.

이 약은 혼합색의 홍채를 가진 환자에서 흔히 홍채의 색소(홍채의 갈색 색소를 증가)를 증가시킨다.

- ① 안과계 :포도막염,결막장애, 결막소포, 결막충혈,이물감,일시적인 각막상피성 미란이 나타나며, 때때로 비정상적인 시야, 백내장,안구장애, 발적확장, 홍채 변색, 결막하 출혈이 나타난다.
- ② 정신계 : 불안이 나타날 수 있다.
- ③ 심장계 : 협심증이 나타날 수 있다.
- ④ 소화기계 : 소화불량, 위장장애가 나타날 수 있다.
- ⑤ 호흡기계 : 기관지염, 정맥동염이 나타날 수 있다.
- ⑥ 비뇨생식기계 : 전립선 이상, 뇨실금, 요로감염이 나타날 수 있다.
- ⑦ 대사 및 영양계 : 고콜레스테롤혈증이 나타날 수 있다.
- ⑧ 감염: 감기증상이 나타날 수 있다.
- ⑨ 근골격계: 관절염, 요통이 나타날 수 있다.
- ⑩ 피부 및 피하조직계: 원인불명의 피부발적, 피부낙설이 나타날 수 있다.

4) 티몰롤 : 이 약으로 보고되지는 않았으나 병용요법 (트라보프로스트와 티몰롤), 혹은 티몰롤의 단일요법의 임상시험, 티몰롤에서 보고된 치료관련 추가적인 부작용은 다음과 같다. 가장 빈번하게 보고된 부작용은 점적시의 자통이었다.

- ① 심장 및 혈관계 : 심장발작, 방실차단, 방실분리,뇌허혈,협심증 악화,심정지, 폐부종, 부종, 파행, 레이노 현상이 나타날 수 있다.
- ② 정신신경계 : 뇌경색, 중증 근무력증의 징후 및 증상 악화, 착란, 환각, 불안, 초조, 방향상실, 불면, 악몽, 기면 등의 행동변화, 기억상실, 기타 정신장애가 나타날 수 있다.
- ③ 호흡기계 : 호흡부전, 비충혈, 상기도 감염이 나타날 수 있다.
- ④ 피부 및 피하조직계: 건선악화가 나타날 수 있다.
- ⑤ 안과계 : 눈물분비 감소 등의 안자극 징후와 증상,각막 감수성 저하, 굴절을 변화(일부는 축동제 중지에 의한), 복시 등의 시각장애, 가성편피고이드, 여과수술후 콜로이드성 박리가 나타날 수 있다.
- ⑥ 소화기계 : 구역, 구토, 설사, 소화불량, 식욕부진, 구갈이 나타날 수 있다.
- ⑦ 내분비계 : 당뇨병 환자의 저혈당 증상이 은폐될 수 있다.
- ⑧ 면역계 : 전신 홍반성 루푸스가 나타날 수 있다.

- ⑨ 전신 및 투여부위 이상 : 무력증, 사지냉감이 나타날 수 있다.
 - ⑩ 비뇨생식기계 : 복막후 섬유증, 발기불능, 성욕감퇴, 페로니병이 나타날 수 있다.
 - ⑪ 이비인후과계: 이명이 나타날 수 있다.
- 5) 국내 시판 후 조사
- 국내에서 재심사를 위하여 6년동안 661명을 대상으로 실시한 시판 후 사용성적조사결과 유해 사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 9.53%(63/661명)[74건]으로 결막충혈 24명(3.63%, 24건), 안구자극 17명(2.57%, 18건), 피부과다색소침착 9명(1.36%, 9건)순으로 보고되었다. 중대한 유해사례는 보고되지 않았으며, 예상하지 못한 유해사례는 0.15%(1/661명)[1건]으로 눈꺼풀피부장애가 보고되었다.

5. 일반적 주의

- 1) 베타-차단제를 복용하는 동안 아토피 또는 다양한 항원에 중증 아나필락시스 반응의 병력이 있는 환자는 항원의 반복 노출에 보다 반응성이 증가될 수 있으며, 아나필락시스 반응을 치료하기 위해 일반적으로 사용되는 아드레날린의 용량에 반응하지 않을 수 있다.
- 2) 이 약은 렌즈를 착용하지 않은 상태에서 점적하여야 하며 점적 후 15분 이상 경과한 후 다시 착용할 수 있다.
- 3) 트라보프로스트는 원숭이 대상 시험에서 안검열(palpebral fissure)이 약간 팽창였으나 임상시험에서는 나타나지 않았으므로 중 특이성이라 여겨진다.
- 4) 이 약은 피부 자극을 일으킬 수 있는 프로필렌글리콜을 함유한다.
- 5) 이 약은 피부 반응을 일으킬 수 있는 폴리옥시에틸렌수소화피마자유 40을 함유한다.
- 6) 이 약은 다른 약과 마찬가지로 일시적으로 시야가 흐려지거나 시야 장애가 나타나 운전 및 기계사용능에 영향을 미칠 수 있다. 점적시 시야가 흐려지면 운전이나 기계조작 전 시야가 맑아질 때까지 기다리도록 한다.
- 7) 베타-차단성 안과용 제제는 아드레날린과 같은 전신성 베타-효능제의 효과를 차단할 수 있다. 환자가 티몰롤을 투여 받고 있다면 마취과 의사에게 알려야 한다.

6. 상호 작용

이 약과 특정약물과의 약물상호작용에 대한 연구는 이루어지지 않았다.

- 1) CYP2D6 억제제 (예: 퀴니딘, 플루옥세틴, 파록세틴)와 티몰롤의 병용 투여 중에 전신 베타-차단 효과의 증강 (예: 심박수 저하, 우울증)이 보고되었다.
- 2) 티몰롤이 함유된 점안제와 경구 칼슘채널 저해제, 구아네티딘 또는 베타-차단제, 항부정맥제(아미오다론 포함), 강심배당체 또는 부교감신경흥분제를 병용투여할 때 상가적인 영향으로 저혈압, 현저한 서맥이 나타날 수 있다.
- 3) 베타-차단제는 항당뇨병약의 저혈당 효과를 증가시킬 수 있다. 베타-차단제는 저혈당의 징후 및 증상을 은폐할 수 있다.
- 4) 이 약이 경구 베타 차단제를 이미 받은 환자에서 투여될 때, 전신적인 베타 차단제의 안내압에 대한 영향 또는 알려진 영향이 더 강해질 수 있다.

- 5) 두 개의 국소 베타 차단제 또는 두 개의 국소 프로스타글란딘의 사용은 권고되지 않는다.
- 6) 안과용 베타-차단제와 아드레날린 (에피네프린)을 동시 사용 시 산동이 때때로 보고되었다.
- 7) 베타-차단제는 아나필락시스 반응 치료를 위한 아드레날린에 대한 반응을 줄일 수 있다. 아토피 또는 아나필락시스 경향이 있는 환자에게는 특별한 주의가 필요하다. (3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것 참고)

7. 임부에 대한 투여

1) 가임여성과 피임

이 약은 적절한 피임방법을 사용하지 않는 가임여성에게는 투여해서는 안된다.

2) 임신중 사용

임신한 여성에서 이 약 또는 이 약의 개별 성분의 사용에 대한 자료는 없거나 제한적이다.

트라보프로스트는 임부, 태아, 신생아에 해로운 약물학적 영향을 갖는다.

베타-차단제의 전신적 사용에 대한 잘 통제된 역학연구에서 기형적인 영향은 나타나지 않았지만 자궁 내 성장 지체의 위험이 나타났다. 또한 서맥, 저혈압, 호흡곤란 및 저혈당과 같은 일부 약리학적 영향이 태자 또는 신생아에서 이미 관찰된 바 있다. 임신에 대한 제한적 데이터에 의하면, 점안제중 티몰롤은 임신, 태자 신생아의 건강에 부작용을 일으키지 않았으나 티몰롤 점안제를 투여한 여성의 태자 한 예에서 서맥과 부정맥이 보고된 바 있다. 현재까지 다른 관련 역학적 데이터는 없다. 이 약은 명백하게 필요한 경우가 아니면 임신중 사용하지 않는다. 그러나 출산할 때까지 임신 중에 이 약을 투여한다면, 출산 후 첫 번째 날 동안에는 신생아를 세심하게 모니터해야 한다.

3) 수태

이 약의 사람의 수태능에 미치는 영향에 관한 자료는 없다. 동물시험에서 사람에게 권장되는 최대 점안 용량의 250배 이상의 용량에서 트라보프로스트 또는 티몰롤이 수태에 미치는 영향은 없는 것으로 나타났다.

8. 수유부에 대한 투여

트라보프로스트가 인간의 모유로 배설되는지의 여부는 알려진 바 없다. 동물시험에서는 트라보프로스트와 그 대사물이 모유로 통과되었다. 티몰롤은 모유로 분비되고 젖먹이 아이에게 심각한 이상반응을 가져올 수 있는 가능성이 있으므로 수유 중 이 약의 투여는 권장되지 않는다.

9. 과량투여시의 처치

트라보프로스트의 국소적 과량투여는 발생하거나 독성과 관련되기 쉽지 않다.

우발적인 복용으로 인한 티몰롤의 과량투여의 가장 흔한 증상은 서맥, 저혈압, 기관지연축, 심부전이다.

이 약을 과량투여하면 대증요법, 지지요법으로 치료한다. 티몰롤은 쉽게 투석되지 않는다.

10. 저장상의 주의사항

개봉 후 4주가 지나면 남은 액을 버리도록 한다.

❖ **저장방법**

기밀용기, 실온보관(1-30℃)

❖ **최종개정년월일**

2017-12-04
