# 안전성·유효성 검토서

## (■최초, □변경)

2007.1.5.

| 담당자 | 연구관 | 팀 장 |
|---|---|---|
| 김민강 | 박창원 | 김인규 |

종류3): 안전성유효성(단독심사)

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| ① 신청자 | 한국알콘(주) | ② 문서번호 | 20060270890(2006.11.16) | | |
| ③ 제품명 | 듀오트라브 점안액<br>(트라보프로스트, 말레인산티몰롤) | | | ④ 분류번호 | 전문 |
| ⑤ 원료약품 분량<br>(주성분) | 1 mL 중, 트라보프로스트(별규) 0.04 mg<br>말레인산티몰롤(EP) 6.8 mg<br>(성상 : 흰색 플라스틱 용기에 든 무색투명한 점안제) | | | | |
| ⑥ 효능·효과<br>(신청사항) | 개방각 녹내장 환자 및 국소 베타 차단제 혹은 프로스타글란딘 유도체에 불충분하게 반응하는 고안압증 환자의 안압감소 | | | | |
| ⑦ 용법·용량<br>(신청사항) | 성인(고령자포함):<br>아침 혹은 저녁에 질환이 있는 눈의 결막낭에 1일 1회 1방울 점안한다. 매일 같은 시간에 점안하도록 한다. 점안 후 비루(鼻漏, nasolacrimal)를 막거나 눈을 살짝 감도록 한다. 이로서 점안제의 전신흡수를 감소시켜 전신적인 부작용을 줄인다. 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.<br>다른 녹내장 점안제에서 이 약으로 바꿀 경우 본 약제는 다른 약제의 투여를 중단한 다음날 투여한다.<br><br>소아 및 청소년 : 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.<br><br>간/신장애 환자 :<br>본 제 혹은 티몰롤 5mg/ml 점안제에 의한 시험결과는 없다. 중등도 내지 중증의 간장애와 신장애 (크레아티닌 청소율 14ml/min 이하) 에 실시한 시험에서 용량 변경의 필요성은 없었다. | | | | |
| ⑧ 저장방법 및 유효기간<br>(신청사항) | 기밀용기, 실온보관(2-25℃), 제조일로부터 36개월 | | | | |
| ⑨ 기원및개발의 경위 | 트라보프로스트 40mcg/ml와 티몰롤 5mg/ml를 함유하는 안점막에 국소적 용하는복합제로서 개방 녹내장 환자나 안고혈압환자의 상승된 안내압을 감소시키기 위하여 개발.<br>트라보프로스트 0.004%, 티몰롤 0.68%는 각각의 단일제와 정확하게 일치하는 함량으로, 다른 부형제는 트라바탄 점안제의 처방을 근거로 선택함. | | | | |
| ⑩ 약리작용 기전 | • 티모롤 : 베타차단제로써 수성체액형성속도를 낮춤으로써 IOP를 감소<br>녹내장과 안고혈압치료의 1차선택제로 사용 | | | | |

<table>
<tr><td></td><td>• 트라보프로스트: 프로스타그란딘 유사체로써 포도막공막성 ( uveoscelral)( 압력과 무관) 및 보통의 (압력관련) 수성체액배출을 증가시켜 IOP를 감소</td></tr>
<tr><td>⑪ 국내외사용현황</td><td>• 국내: 각각의 단일제<br><table><tr><th colspan="2">기허가제품</th></tr><tr><th>티모프틱 0.5% 점안액 (한국엠에스디)</th><th>트라바탄점안액 0.004%(트라보프로스트)</th></tr><tr><td></td><td>트라보프로스트(별규) 0.04mg</td></tr><tr><td>말레인산티몰롤(USP) 6.84mg<br>(티몰롤로서 5mg)</td><td></td></tr></table>복합제<br><table><tr><th></th><th>신청제품</th><th>기허가제품</th></tr><tr><td>제품명<br>(회사)</td><td>듀오트라브 점안액<br>(한국알콘)</td><td>잘라콤 점안액<br>(한국 화이자)</td></tr><tr><td>주성분 및 그 분량</td><td>트라보프로스트(별규) 0.04mg<br>말레인산티몰롤(EP) 6.8mg</td><td>라타노프로스트 0.05mg<br>말레인산티몰롤 6.83mg</td></tr></table>• 국외 : 독일 의약품집 수재, EMEA 승인</td></tr>
<tr><td>⑫ 관련조항</td><td>의약품등의 안전성·유효성 심사에 관한 규정<br>제2조제1항제2호, [별표2] 새로운조성(복합제) 및 제7조제3항(독일 의약품집 수재로 독성 및 약리 면제)<br>⇒ 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료, 안정성에 관한 자료, 임상시험성적에 관한 자료, 외국의 사용현황에 대한 자료, 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료</td></tr>
<tr><td>⑬ 검토결과</td><td>시정적합<br>붙임. 시정사항 1부.<br>시정사항: 오타 정정 (용법용량 및 사용상의 주의사항 중 본제품의 이상반응 항) 및 국내 기허가된 트라보프로스트와 티몰롤에 대한 이상반응을 반영함</td></tr>
<tr><td>※ 참고사항</td><td>수입완제(벨기에)</td></tr>
</table>

**[붙임] 시정사항**

□ 원료약품 및 그 분량 중 “pH 조절제”에서 “염산 ”을 “염산 혹은 트로메타몰”로 시정할 것

□ 용법·용량 중 “간/신장애 환자” 를 아래와 같이 시정할 것

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 중 “2)안구영향”에서 “조절 임상시험에서 트라보프로스트 사용과 연관하여 눈주위 및/혹은 안검피부가 검게 되는 것이 보고되었다.“를 ”통제된 임상시험에서 트라보프로스트 사용과 연관하여 눈주위 및/혹은 안검피부가 검게 되는 것이 보고되었다.“로 시정할 것
-4. 이상반응 중 “다음의 미지의 이상반응은 본제와 관련이 있는 것으로 평가되었으며 다음 기준으로 분류되었다. 매우 흔함 ( = 1/10), 흔함 ( >1/100에서 <1/10), 흔하지 않음 ( > 1/1000 에서 = 1/100), 드뭄 ( >1/10000에서= 1/1000) 혹은 매우 드뭄 (= 1/10000). 각 빈도군에서 심각성이 낮은 순서로 부작용이 기록되었다.“를 “다음의 미지의 이상반응은 본제와 관련이 있는 것으로 평가되었으며 다음 기준으로 분류되었다. 매우 흔함 ( = 1/10), 흔함 ( >1/100에서 <1/10), 흔하지 않음 ( > 1/1000 에서 = 1/100), 드뭄 ( >1/10000에서= 1/1000) 혹은 매우 드뭄 (= 1/10000). 각 빈도군에서 심각성이 낮아지는 순서로 부작용이 기록되었다.“로 시정할 것

-4. 이상반응 중 “트라보프로스트” 항을 아래와 같이 시정할 것

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) 눈 : 황반부종, 포도막염, 홍채염, 결막장애, 결막소포, 안구충혈, 결막충혈, 시력감소, 안구불편감, 이물감, 통증 가려움증, 일시적인 각막상피성 미란이 나타나며, 때때로 비정상적인 시야, 안검염, 시야흐림, 백내장, 결막염, 안구건조, 안구장애, 발적확장, 홍채변색, 안검연의 각질환, 눈부심, 결막하 출혈, 눈물이 나타난다.

2) 정신신경계 : 불안, 우울증이 나타날 수 있다.
3) 순환기계 : 협심증, 서맥, 고혈압, 저혈압이 나타날 수 있다.
4) 소화기계 : 소화불량, 위장장애가 나타날 수 있다.
5) 호흡기계 : 기관지염, 천식이 나타날 수 있다.
6) 비뇨기계 : 전립선 이상, 뇨실금, 요로감염이 나타날 수 있다.
7) 기타 : 두통, 정맥동염, 고콜레스테롤혈증, 감기증상, 관절염, 요통, 흉통, 원인불명의 피부발적, 피부낙설이 나타날 수 있다.

-4. 이상반응 중 "티몰롤“ 항을 아래와 같이 시정할 것

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) 순환기계 : 심장발작, 방실차단, 서맥, 부정맥, 저혈압, 고혈압, 실신, 방실분리, 뇌혈관 발작, 뇌허혈, 심부전, 협심증 악화, 심계항진, 심정지, 폐부종, 부종, 파행, 레이노 현상이 나타날 수 있다.
2) 정신신경계 : 뇌혈관계사고, 뇌경색, 실신, 어지러움, 우울증, 중증 근무력증의 징후 및 증상 악화, 감각이상, 착란, 환각, 불안, 초조, 방향상실, 신경과민증, 불면, 악몽, 기면 등의 행동변화, 기억상실, 기타 정신장애가 나타날 수 있다.
3) 호흡기계 : 호흡부전, 호흡곤란, 비충혈, 기침, 상기도 감염, 기관지 경련(대부분 기관지 경련 병력자에서)이 나타날 수 있다.
4) 피부 : 국소 또는 전신의 발진 및 두드러기를 포함하는 과민반응, 건선악화, 탈모증이 나타날 수 있다.
5) 눈 및 귀 : 결막염, 안검염, 각막염, 안통, 가피와 같은 분비물, 이물감, 가려움, 눈물, 눈물분비 감소 등의 안자극 징후와 증상, 안검하수, 각막 감수성 저하, 세포성 황반부종, 굴절률 변화(일부는 축동제 중지에 의함), 복시 등의 시각장애, 가성펨피고이드, 여과수술 후 콜로이드성 박리, 이명이 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 : 두통, 무력증, 피로, 흉통, 사지냉감이 나타날 수 있다.
10) 비뇨기계 : 복막후 섬유증, 발기불능, 성욕감퇴, 페로니병이 나타날 수 있다. 끝.