

[별지 1] 의약품 품목허가 보고서 공개 양식

의약품 품목허가 보고서

| 접수일자 | 2022-01-21 | 접수번호 | 20220012432 20220012435 | | | | | | | | | | | |
|------------------------------|---|---|--|--------------|---------------|-------------------|---------------|------------------|----------------|------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| 신청구분 | 의약품-자료제출의약품-7. 동일투여경로 새로운 제형-해당없음 | | | | | | | | | | | | | |
| 신청인 (회사명) | (주)종근당 | | | | | | | | | | | | | |
| 제품명 | 딜라트렌에스알정64밀리그램(카르베딜롤) 딜라트렌에스알정32밀리그램(카르베딜롤) | | | | | | | | | | | | | |
| 주성분명 (원료의약품등록 번호) | 카르베딜롤과립 [DMF 등록번호 : 20140221-60-B-368-30] | | | | | | | | | | | | | |
| 제조/수입 품목 | <input checked="" type="checkbox"/> 제조 <input type="checkbox"/> 수입 | 전문/일반 | <input checked="" type="checkbox"/> 전문 <input type="checkbox"/> 일반 | | | | | | | | | | | |
| 제형/함량 | 1정당 카르베딜롤로서 딜라트렌에스알정64밀리그램(카르베딜롤) : 64mg 딜라트렌에스알정32밀리그램(카르베딜롤) : 32mg | | | | | | | | | | | | | |
| 신청 사항 | 효능효과 | 1. 본태고혈압 2. 만성 안정협심증 3. 울혈심부전 이뇨제, 디기탈리스 제제, ACE 억제제, 기타 혈관확장제 투여시 보조치료 이 약은 식사와 함께 경구투여하며, 의사의 지시 없이 용량을 증가시키거나 투여를 중단하여서는 안 된다. | | | | | | | | | | | | |
| | 용법용량 | 이 약은 서방성 제제이므로 부수거나, 분쇄하거나 또는 씹어서 복용해서는 안되며, 정제 전체를 삼켜서 복용한다. 참고로 카르베딜롤 일반제제에 상응하는 이 약(서방성 제제)의 1일 용량은 다음과 같다. <table border="1" style="width: 100%; margin-top: 10px; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 50%; text-align: center;">일반 제제의 1일 용량</th> <th style="width: 50%; text-align: center;">서방성 제제의 1일 용량</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">1일 2회, 1회 3.125mg</td> <td style="text-align: center;">1일 1회, 1회 8mg</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">1일 2회, 1회 6.25mg</td> <td style="text-align: center;">1일 1회, 1회 16mg</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">1일 2회, 1회 12.5mg</td> <td style="text-align: center;">1일 1회, 1회 32mg</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">1일 2회, 1회 25mg</td> <td style="text-align: center;">1일 1회, 1회 64mg</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">1일 2회, 1회 50mg</td> <td style="text-align: center;">1일 1회, 1회 128mg</td> </tr> </tbody> </table> 1. 본태고혈압 1) 성인: 이 약으로서 1일 1회 16mg을 2일간 투여한 후 1일 1회 32mg으로 증량한다. 통상 1일 1회 32mg을 2주간 투여한 후 효과가 충분하 | | 일반 제제의 1일 용량 | 서방성 제제의 1일 용량 | 1일 2회, 1회 3.125mg | 1일 1회, 1회 8mg | 1일 2회, 1회 6.25mg | 1일 1회, 1회 16mg | 1일 2회, 1회 12.5mg | 1일 1회, 1회 32mg | 1일 2회, 1회 25mg | 1일 1회, 1회 64mg | 1일 2회, 1회 50mg |
| 일반 제제의 1일 용량 | 서방성 제제의 1일 용량 | | | | | | | | | | | | | |
| 1일 2회, 1회 3.125mg | 1일 1회, 1회 8mg | | | | | | | | | | | | | |
| 1일 2회, 1회 6.25mg | 1일 1회, 1회 16mg | | | | | | | | | | | | | |
| 1일 2회, 1회 12.5mg | 1일 1회, 1회 32mg | | | | | | | | | | | | | |
| 1일 2회, 1회 25mg | 1일 1회, 1회 64mg | | | | | | | | | | | | | |
| 1일 2회, 1회 50mg | 1일 1회, 1회 128mg | | | | | | | | | | | | | |

| | | | |
|----------|---|---------------------------------|-------------------------------|
| | <p>지 않을 경우 투여량을 1일 1회 64mg으로 증량할 수 있다. 이 약의 1일 최대복용량은 64mg이다.</p> <p>2) 고령자: 이 약 1일 1회 16mg 투여로 충분한 치료효과를 나타낼 수 있다. 2주 투여 후 효과가 충분하지 않을 경우 증량할 수 있으며, 환자의 상태를 관찰하면서 신중히 투여한다.</p> <p>2. 만성 안정협심증</p> <p>1) 처음 이틀은 카르베딜롤로서 1일 1회, 1회 32mg을 투여하고, 이 후 1일 1회, 1회 64mg을 투여한다.</p> <p>2) 통상 1일 1회, 1회 64mg을 2주간 투여하며 증량이 필요한 경우(고령자는 제외) 1일 1회, 1회 128mg을 투여한다.</p> <p>3. 울혈심부전</p> <p>1) 일반적으로 초기치료에는 카르베딜롤로서 1일 1회, 1회 8mg을 2주간 투여한다. 환자가 이 치료에 잘 견디면 1일 1회, 1회 16mg로 증량하여 2주간 투여한 후 1일 1회, 1회 32mg로 증량하여 2주간 투여하고 1일 1회, 1회 64mg로 증량한다.</p> <p>2) 각 용량마다 최소한 2주 이상 복용한 후 점차적으로 증량하며 환자가 견딜 수 있는 최대 용량까지 증량한다.</p> <p>3) 이 약의 유효한 최소용량은 1일 1회, 1회 16mg이며 최대용량은 체중이 85kg 이하인 환자는 1일 1회, 1회 64mg, 85kg 이상인 환자는 1일 1회, 1회 128mg 이다.</p> | | |
| 최종 허가 사항 | 허가일자 | '22.6.28 | |
| | 효능·효과 | 신청사항과 동일 | |
| | 용법·용량 | 신청사항과 동일 | |
| | 사용상의 주의사항 | 첨부 참조 | |
| | 저장방법 및 사용기간 | 실온보관 (1~30℃), 기밀용기, 제조일로부터 24개월 | |
| | 허가조건 | - | |
| 국외 허가현황 | - | | |
| 허가부서 | 허가총괄담당관 | 허가담당자 | 김성란주무관, 문성은사무관, 이수정과장 |
| 심사부서 | 순환신경계약품과 약효동등성과 첨단의약품품질심사과 | 심사담당자 | (안유) 강선경주무관, 승호선연구관, 김호정과장 |

| | | | |
|----------------------|---|--------------------|--|
| | | | 김현아주무관, 백지영심사원, 안충열연구관, 김소희과장 (기시) 이서윤심사원, 이경신연구관, 손경훈과장 |
| GMP* 평가부서 | - | GMP 담당자 | - |

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

1. 허가·심사 개요 (「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항 관련)

1.1 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과 <붙임 1 참조>

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

1. 본태고혈압
2. 만성 안정협심증
3. 울혈심부전

이뇨제, 디기탈리스 제제, ACE 억제제, 기타 혈관확장제 투여시 보조치료

○ 용법·용량

이 약은 식사와 함께 경구투여하며, 의사의 지시 없이 용량을 증가시키거나 투여를 중단하여서는 안 된다.

이 약은 서방성 제제이므로 부수거나, 분쇄하거나 또는 씹어서 복용해서는 안되며, 정제 전체를 삼켜서 복용한다.

참고로 카르베딜롤 일반제제에 상응하는 이 약(서방성 제제)의 1일 용량은 다음과 같다.

| 일반 제제의 1일 용량 | 서방성 제제의 1일 용량 |
|-------------------|-----------------|
| 1일 2회, 1회 3.125mg | 1일 1회, 1회 8mg |
| 1일 2회, 1회 6.25mg | 1일 1회, 1회 16mg |
| 1일 2회, 1회 12.5mg | 1일 1회, 1회 32mg |
| 1일 2회, 1회 25mg | 1일 1회, 1회 64mg |
| 1일 2회, 1회 50mg | 1일 1회, 1회 128mg |

1. 본태고혈압

- 1) 성인: 이 약으로서 1일 1회 16mg을 2일간 투여한 후 1일 1회 32mg으로 증량한다. 통상 1일 1회 32mg을 2주간 투여한 후 효과가 충분하지 않을 경우 투여량을 1일 1회 64mg으로 증량할 수 있다. 이 약의 1일 최대복용량은 64mg이다.

2) 고령자: 이 약 1일 1회 16mg 투여로 충분한 치료효과를 나타낼 수 있다. 2주 투여 후 효과가 충분하지 않을 경우 증량할 수 있으며, 환자의 상태를 관찰하면서 신중히 투여한다.

2. 만성 안정협심증

1) 처음 이들은 카르베딜롤로서 1일 1회, 1회 32mg을 투여하고, 이 후 1일 1회, 1회 64mg을 투여한다.

2) 통상 1일 1회, 1회 64mg을 2주간 투여하며 증량이 필요한 경우(고령자는 제외) 1일 1회, 1회 128mg을 투여한다.

3. 울혈심부전

1) 일반적으로 초기치료에는 카르베딜롤로서 1일 1회, 1회 8mg을 2주간 투여한다. 환자가 이 치료에 잘 견디면 1일 1회, 1회 16mg로 증량하여 2주간 투여한 후 1일 1회, 1회 32mg로 증량하여 2주간 투여하고 1일 1회, 1회 64mg로 증량한다.

2) 각 용량마다 최소한 2주 이상 복용한 후 점차적으로 증량하며 환자가 견딜 수 있는 최대 용량까지 증량한다.

3) 이 약의 유효한 최소용량은 1일 1회, 1회 16mg이며 최대용량은 체중이 85kg 이하인 환자는 1일 1회, 1회 64mg, 85kg 이상인 환자는 1일 1회, 1회 128mg이다.

○ 사용상의 주의사항

첨부 참조

○ 저장방법 및 사용기간

실온보관 (1~30℃), 기밀용기, 제조일로부터 24개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 카르베딜롤과립

* 주성분 제조원 : (주)다산제약

- 소재지 : 충남 아산시 도고면 덕암산로 342

- DMF 등록번호 : 20140221-60-B-368-30

○ (출발물질) 업체의 요청에 따른 비공개

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

- (재심사) 해당사항 없음
- (시판 후 임상시험) 해당사항 없음
- (위해성 관리계획) 해당사항 없음
- (기타) 해당사항 없음

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

- 해당사항 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

- 해당사항 없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

- 해당사항 없음

1.8 검토이력

| 구 분 | 품목허가 | 기준및시험방법 관련 자료 | 안전성·유효성 관련 자료 | 제조및품질관리기 준 관련 자료 | 원료의약품등록 관련 자료 |
|------------|------------|------------------|------------------|---------------------|--------------------|
| 신청일자 | 2022.01.21 | | | GMP적합관정서 제출 | 기 등록된 원료 의약품 사용 |
| 보완요청 일자 | | 2022.04.19 | 2022.04.19 | | |
| 보완접수 일자 | | 2022.05.26 | 2022.05.26 | | |
| 최종처리 일자 | 2022.06.28 | | | | |

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

[첨 부] 사용상의 주의사항

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시) 제5조제2항 [별표1] 에 따른 구분

| 구분 | 제출자료 | 자료 번호 ^{주1)} | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | 비고 | | | | | | | | | | | | | | |
|------|--|----------------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|---|---|---|----|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|
| | | 2 | | | | | | | | 3 | | | | 4 | | | | 5 | | | | | 6 | | 7 | 8 | | | | | | | | | | |
| | | 가 | | | | 나 | | | | 가 | | 나 | | 가 | 나 | 다 | 라 | 마 | 바 | 가 | 나 | | 다 | 라 | | | 가 | 나 | | | | | | | | |
| 1) | 2) | 3) | 4) | 5) | 6) | 7) | 8) | 1) | 2) | 3) | 4) | 5) | 6) | 7) | 1) | 2) | 1) | 2) | 가 | 나 | 다 | 라 | 가 | 나 | 7 | 8 | | | | | | | | | | |
| 제출자료 | ○ | △ | △ | △ | ○ | ○ | ○ | △ | △ | △ | △ | ○ | ○ | ○ | △ | △ | X | X | ○ | X | x | x | x | x | x | x | △ | x | x | △ | - | △ | x | ○ | ○ | 주8 |
| 제출여부 | ○ | X | X | X | X | X | X | X | X | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | X | X | ○ | X | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | - | ○ | x | ○ | ○ | |
| 면제사유 | 제28조(개량신약 등의 안전성·유효성 심사자료의 제출범위 등) ⑥ 제2조제9호마목에 해당하는 품목으로서 이미 허가된 품목과 생물학적동등성시험 또는 비교임상시험(생체이용률시험, 임상약리시험 또는 치료적확증임상시험 등)을 통해 동등함을 입증할 수 있는 경우, 생물학적동등성시험자료 또는 비교임상시험자료로 제7조4호부터 제6호까지의 자료를 갈음할 수 있다. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

가. 원료의약품에 관한 자료(기 등록된 원료의약품 사용)

- 1) 구조결정에 관한 자료
- 2) 물리화학적 성질에 관한 자료
- 3) 제조방법에 관한 자료
- 4) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
- 5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
- 6) 시험성적에 관한 자료
- 7) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
- 8) 용기 및 포장에 관한 자료

나. 완제의약품에 관한 자료

- 1) 원료약품 및 그 분량에 관한 자료
- 2) 제조방법에 관한 자료
- 3) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
- 4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
- 5) 시험성적에 관한 자료
- 6) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
- 7) 용기 및 포장에 관한 자료

3. 안정성에 관한 자료

가. 원료의약품에 관한 자료

- 1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
- 2) 가혹시험자료

나. 완제의약품에 관한 자료

- 1) 장기보존시험 또는 가속시험자료

- 2) 가혹시험자료
- 4. 독성에 관한 자료
 - 가. 단회투여독성시험자료
 - 나. 반복투여독성시험자료
 - 다. 유전독성시험자료
 - 라. 생식발생독성시험자료
 - 마. 발암성시험자료
 - 바. 기타독성시험자료
 - 1) 국소독성시험(국소내성시험포함)
 - 2) 의존성
 - 3) 항원성 및 면역독성
 - 4) 작용기전독성
 - 5) 대사물
 - 6) 불순물
 - 7) 기타
- 5. 약리작용에 관한 자료
 - 가. 효력시험자료
 - 나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료
 - 다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료
 - 1) 분석방법과 벨리데이션 보고서
 - 2) 흡수
 - 3) 분포
 - 4) 대사
 - 5) 배설
 - 라. 약물상호작용 등에 관한 자료
- 6. 임상시험성적에 관한 자료
 - 가. 임상시험자료집
 - 1) 생물약제학 시험보고서
 - 2) 인체시료를 이용한 약동학 관련 시험 보고서
 - 3) 약동학(PK) 시험보고서
 - 4) 약력학(PD) 시험 보고서
 - 5) 유효성과 안전성 시험 보고서
 - 6) 시판후 사용경험에 대한 보고서
 - 7) 증례기록서와 개별 환자 목록
 - 나. 가교자료
 - 다. 생물학적동등성 시험에 관한 자료
- 7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
- 8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 신청 품목은 딜라트렌에스알캡슐 32밀리그램, 64밀리그램(서방캡슐)의 복용을 편리하기 위해 정제 형태로 개발된 품목임
- 안전성·유효성에 관한 자료 중, 임상시험성적에 관한 자료로 '딜라트렌에스알정64밀리그램'에 대해 공복 및 식후의 '딜라트렌에스알캡슐64밀리그램'과의 생물학적동등성시험자료를 제출하였으며, 결과는 동등하였음. 저함량인 '딜라트렌에스알정32밀리그램'에 대해 생물학적동등성을 입증한 '딜라트렌에스알정64밀리그램'과의 비교용출시험자료를 제출하였고, 결과 동등성을 입증하였으므로 비교용출시험자료로서 임상시험성적에 관한 자료를 갈음함
- 허가사항은 기허가된 저함량(딜라트렌에스알정16밀리그램, 8밀리그램)과 동일하게 제출하였음. 다만, 기 허가된 딜라트렌에스알정16밀리그램 사용상의 주의사항 중 '신중투여' 항에서 황색 4호, 황색5호에 대한 기술은 동 신청 품목에는 해당이 없으므로 삭제함은 인정 가능함. 또한 전문가를 위한 정보항에 반영된 동등성 시험 결과는 인정 가능함

[약어 및 정의]

- 해당 없음

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명: 딜라트렌에스알정(카르베딜롤) 32mg, 64mg
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class): beta-blocker
- 약리작용 기전: β_1 , β_2 -adrenergic receptor 및 α_1 -adrenergic receptor를 차단하여 혈압을 낮추고 심박수 및 심박출량을 감소시킴

1.2. 기원 및 개발경위

- 국내에서는 본태성 고혈압, 만성안정형 협심증, 울혈성 심부전 적응증으로 승인을 받아 유통 중이며, 이러한 만성질환에 처방되는 의약품은 용법용량에 따른 꾸준한 복용이 중요하다. 따라서 신청사는 1일 2회 복용하는 속방정인 '딜라트렌정 (Carvedilol 3.125, 6.25, 12.5, 25mg)' 뿐만 아니라 1일 1회 복용하는 서방형 제제인 '딜라트렌SR캡슐 (Carvedilol 8, 16, 32, 64 mg)'의 의약품을 허가받아 시판하고 있다. 그러나 일반적으로 캡슐제는 정제보다 목 넘김이 불편하여 복용 순응도가 떨어진다고 알려져 있다. 복용 순응도를 향상시켜 환자의 질환 치료율을 높이기 위해 '딜라트렌SR캡슐 8, 16, 32, 64mg' 과 생물학적으로 동등한 정제 제형 의약품인 '딜라트렌에스알정 (코드명: CKD-385) 8(기허가), 16(기허가), 32, 64mg'을 개발하고자 한다.

• 국내 허가 현황

| | 카르베딜롤(속방) | 카르베딜롤(서방 캡슐) | 카르베딜롤(서방정) | | | | | | | | | | | |
|-------------------|--|---|------------------------------|---------------|-------------------|---------------|------------------|----------------|------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|-----------------|
| 제품명 | 딜라트렌정(카르베딜롤) 6.25, 12.5, 25mg | 딜라트렌에스알캡슐 8, 16, 32, 64mg | 딜라트렌에스알정 8, 16mg | | | | | | | | | | | |
| 회사명 | (주)종근당 | (주)종근당 | (주)종근당 | | | | | | | | | | | |
| 허가일 | 1998.04.09.(6.25, 12.5mg) 1994.08.04.(25mg) | 2010.02.26.(64mg) 2012.09.25.(8, 16, 32mg) | 2020.04.16(8, 16mg) | | | | | | | | | | | |
| 재심사 | 1989.04.09.-2002.04.01. | 2014.09.17.-2018.09.16. | - | | | | | | | | | | | |
| 주성분 | 카르베딜롤 6.25, 12.5, 25mg | 카르베딜롤과립 (카르베딜롤로서 8, 16, 32, 64mg) | 카르베딜롤과립 (카르베딜롤로서 8, 16mg) | | | | | | | | | | | |
| 제형 | 정제 | 속방성 및 서방성 과립의 경질캡슐제 | 서방정 | | | | | | | | | | | |
| (요약) 효능 효과 | 1. 본태고혈압 2. 만성 안정협심증 3. 울혈심부전 이노제, 디기탈리스 제제, ACE 억제제, 기타 혈관확장제 투여시 보조치료 | (좌동) | (좌동) | | | | | | | | | | | |
| (요약) 용법 용량 | <p>1. 본태고혈압 1) 성인 처음 이틀 1일 1회 12.5mg 투여후 25mg 통상 1일 1회 25mg 2주 투여, 증량이 필요한 경우 1회 25mg 1일 2회 증량 1일 최대 50mg</p> <p>2) 고령자 : 1일 1회 12.5 mg, 증량 가능 2주 후 효과가 충분하지 않을 경우 증량</p> <p>2. 만성 안정협심증 처음 이틀 1회 12.5mg 1일 2회 이후 1회 25mg 1일 2회 통상 1회 25mg 1일 2회 2주 투여 증량이 필요한 경우 1회 50mg 1일 2회</p> <p>3. 울혈심부전 초기치료 1회 3.125 mg 1일 2회 2주 투여 환자가 잘 견디면 1회 6.25 mg 1일 2회 2주 투여 후 1회 12.5 mg 1일 2회 2주 투여 후 1회 25 mg 1일 2회로 증량</p> <p>유효최소용량 1회 6.25 mg 1일 2회,</p> | <table border="1"> <thead> <tr> <th>일반 제제의 1일 용량</th> <th>서방성 제제의 1일 용량</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1일 2회, 1회 3.125mg</td> <td>1일 1회, 1회 8mg</td> </tr> <tr> <td>1일 2회, 1회 6.25mg</td> <td>1일 1회, 1회 16mg</td> </tr> <tr> <td>1일 2회, 1회 12.5mg</td> <td>1일 1회, 1회 32mg</td> </tr> <tr> <td>1일 2회, 1회 25mg</td> <td>1일 1회, 1회 64mg</td> </tr> <tr> <td>1일 2회, 1회 50mg</td> <td>1일 1회, 1회 128mg</td> </tr> </tbody> </table> <p>1. 본태고혈압 1) 성인 1일 1회 16mg 2일 투여후 32mg 증량 통상 1일 1회 32mg 2주 투여후 효과가 충분하지 않을 경우 1일 1회 64mg 증량 1일 최대복용량은 64mg</p> <p>2) 고령자 : 1일 1회 16mg, 2주 후 효과가 충분하지 않을 경우 증량</p> <p>2. 만성 안정협심증 처음 이틀 1일 1회 1회 32mg 이후 1일 1회 1회 64mg 투여 통상 1일 1회 1회 64mg 2주 투여 증량이 필요한 경우 1일 1회 128mg</p> <p>3. 울혈심부전 초기치료 1일 1회 8mg 2주 투여 환자가 잘 견디면, 1일 1회 16mg 2주 투여후 1일 1회 32mg 2주 투여후 1일 1회 64mg 증량</p> <p>유효최소용량 1일 1회 1회 16mg</p> | 일반 제제의 1일 용량 | 서방성 제제의 1일 용량 | 1일 2회, 1회 3.125mg | 1일 1회, 1회 8mg | 1일 2회, 1회 6.25mg | 1일 1회, 1회 16mg | 1일 2회, 1회 12.5mg | 1일 1회, 1회 32mg | 1일 2회, 1회 25mg | 1일 1회, 1회 64mg | 1일 2회, 1회 50mg | 1일 1회, 1회 128mg |
| 일반 제제의 1일 용량 | 서방성 제제의 1일 용량 | | | | | | | | | | | | | |
| 1일 2회, 1회 3.125mg | 1일 1회, 1회 8mg | | | | | | | | | | | | | |
| 1일 2회, 1회 6.25mg | 1일 1회, 1회 16mg | | | | | | | | | | | | | |
| 1일 2회, 1회 12.5mg | 1일 1회, 1회 32mg | | | | | | | | | | | | | |
| 1일 2회, 1회 25mg | 1일 1회, 1회 64mg | | | | | | | | | | | | | |
| 1일 2회, 1회 50mg | 1일 1회, 1회 128mg | | | | | | | | | | | | | |

| | 카르베딜롤(속방) | 카르베딜롤(서방 캡슐) | 카르베딜롤(서방정) |
|--|---|--|------------|
| | 85kg 이하 환자의 최대용량 1회 25 mg 1일 2회, 85 kg초과 환자 1회 50 mg 1일 2회 흡수속도를 조절하기 위해 아침, 저녁에 식사와 함께 복용할 것이 권장된다. 식사와 함께 복용 시 흡수 속도 느리게 하여 기립저혈압 빈도를 줄일 수 있다. | 85kg 이하 환자의 최대용량 1일 1회 1회 64mg 85kg 이상 환자 1일 1회 1회 128mg 식사와 함께 경구투여 | |

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 해당 없음

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 해당 없음

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 임상시험계획 승인현황(임상승인번호 11954)

| 연번 | 접수번호 승인일 | 임상시험 제목 |
|-----------|----------------------------|---|
| 1 | 업체의 요청에 따른 비공개 | |
| 2 | | |
| 3 | | |
| 4 (1상) | 20190120721 2019.08.30. | [A88_04BE1911P] 64mg, 식후 건강한 성인에서 CKD-385 고용량 의 약동학적 특성 및 안전성을 확인하기 위한 무작위배정, 공개, 식후, 단회투여, 교차 임상시험 ※ 업체의 요청에 따른 비공개 |
| 5 (1상) | 20190120794 2019.08.30. | [A88_05BE1912P] 64mg, 공복 건강한 성인에서 CKD-385 고용량 의 약동학적 특성 및 안전성을 확인하기 위한 무작위배정, 공개, 공복 , 단회투여, 교차 임상시험 ※ 업체의 요청에 따른 비공개 |

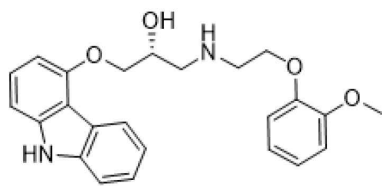
| | | |
|-----------|----------------------------|---|
| 6 (1상) | 20200181201 2020.09.25. | [A88_09BE2016P] 64mg, 식후 건강한 성인에서 CKD-385 고용량의 약동학적 특성 및 안전성을 확인하기 위한 무작위배정, 공개, 식후, 단회투여, 교차 임상시험 ※ 업체의 요청에 따른 비공개 |
| 7 (1상) | 20200181212 2020.09.25. | [A88_08BE2015P] 건강한 성인에서 CKD-385 고용량의 약동학적 특성 및 안전성을 확인하기 위한 무작위배정, 공개, 공복, 단회투여, 교차 임상시험 ※ 업체의 요청에 따른 비공개 |
| 8 (1상) | 20210088723 2021.05.28. | [A88_10BE2109] 64mg, 공복 건강한 성인에서 CKD-385 고용량의 약동학적 특성 및 안전성을 평가하기 위한 무작위배정, 공개, 공복, 단회투여, 교차 임상시험 |
| 9 (1상) | 20210088899 2021.05.31. | [A88_11BE2110] 64mg, 식후 건강한 성인에서 CKD-385 고용량의 약동학적 특성 및 안전성을 평가하기 위한 무작위배정, 공개, 식후, 단회투여, 교차 임상시험 |

2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭: 카르베딜롤 과립
- 일반명: Carvedilol Granules
- 분자식: C₂₄H₂₆N₂O₄(406.47 g/mol)
- 구조식



2.1.2 원료의약품 시험항목

- 카르베딜롤과립 :

| |
|--|
| <input checked="" type="checkbox"/> 정상 <input checked="" type="checkbox"/> 확인시험 시성치 (<input type="checkbox"/> pH <input type="checkbox"/> 비선광도 <input type="checkbox"/> 굴절률 <input type="checkbox"/> 융점 <input type="checkbox"/> 기타) |
| 순도시험 (<input checked="" type="checkbox"/> 유연물질 <input checked="" type="checkbox"/> 잔류용매시험 <input type="checkbox"/> 중금속 <input type="checkbox"/> 기타) |
| <input type="checkbox"/> 건조감량/강열감량/수분 <input type="checkbox"/> 강열잔분/회분/산불용성회분 |
| <input type="checkbox"/> 특수시험 <input checked="" type="checkbox"/> 기타시험(용출) <input checked="" type="checkbox"/> 정량법 <input type="checkbox"/> 표준품/시약·시액 |
| *시험항목이 설정된 경우 <input checked="" type="checkbox"/> 로 기재한다 |

- 카르베딜롤(EP)

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류 (주사제, 점안제, 안연고제, 점이제에 해당하는 경우)

2.2.2. 완제의약품 시험항목

| |
|--|
| <p> <input checked="" type="checkbox"/> 성상 <input checked="" type="checkbox"/> 확인시험 시성치 (<input type="checkbox"/> pH <input type="checkbox"/> 비중 <input type="checkbox"/> 기타) 순도시험(<input checked="" type="checkbox"/> 유연물질 <input type="checkbox"/> 기타) <input type="checkbox"/> 건조감량/수분 <input type="checkbox"/> 특수시험 <input checked="" type="checkbox"/> 기타시험 (잔류용매) <input checked="" type="checkbox"/> 함량시험 <input type="checkbox"/> 표준품/시약·시액 <i>*시험항목이 설정된 경우 <input checked="" type="checkbox"/>로 기재한다.</i> </p> |
| <p> 제제시험 <input checked="" type="checkbox"/> 봉해/용출시험 <input checked="" type="checkbox"/> 질량(용량)편차/제제균일성시험 <input type="checkbox"/> 입도시험/입자도시험 <input checked="" type="checkbox"/> 금속성이물시험 <input type="checkbox"/> 단위분무량시험/단위분무당함량시험 <input type="checkbox"/> 무균시험 <input type="checkbox"/> 미생물한도시험 <input type="checkbox"/> 불용성미립자시험 <input type="checkbox"/> 불용성이물시험 <input type="checkbox"/> 알코올수시험 <input type="checkbox"/> 엔도톡신/발열성물질시험 <input type="checkbox"/> 점착력시험 <input type="checkbox"/> 형상시험 <input type="checkbox"/> 기타시험 <i>*시험항목이 설정된 경우 <input checked="" type="checkbox"/>로 기재한다.</i> </p> |

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

- 해당없음

3.2. 완제의약품의 안정성

| 시험종류 | 시험조건 | 용기형태/재질 | 결과 |
|--------|-------------|-----------------|----|
| 장기보존시험 | 25°C/60% RH | HDPE 병, PP 캡 | 적합 |
| 가속시험 | 40°C/75% RH | | 적합 |

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 기밀용기, 실온(1~30°C) 보관, 제조일로부터 24개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 제출된 근거자료에 따라 신청 저장 방법 및 사용기간(제조일로부터 24개월)은 타당함.

4. 독성에 관한 자료

- 「의약품의 품목허가·신고·심사규정」(식약처고시) 제28조제6항에 따라 면제

4.1. 독성시험자료 개요

- 해당 없음

4.2. 독성시험자료 개별 요약 (신약만 해당)

4.2.1. 단회투여독성시험(CTD 4.2.3.1) (신약만 해당)

4.2.2. 반복투여독성시험(CTD 4.2.3.2) (신약만 해당)

4.2.3. 유전독성시험(CTD 4.2.3.3) (신약만 해당)

4.2.4. 생식·발생독성시험(CTD 4.2.3.5) (신약만 해당)

4.2.4.1. 수태능 및 초기배 발생시험 (신약만 해당)

4.2.4.2. 배·태자발생시험 (신약만 해당)

4.2.4.3. 출생전후발생 및 모체기능시험 (신약만 해당)

4.2.4.4. 발육기동물시험 및 기타 (신약만 해당)

4.2.5. 발암성시험(CTD 4.2.3.4) (신약만 해당)

4.2.6. 기타독성시험(CTD 4.2.3.7) (신약만 해당)

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 해당 없음

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

- 「의약품의 품목허가·신고·심사규정」(식약처고시) 제28조제6항에 따라 면제

5.2. 효력시험

- 해당 없음

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

- 해당 없음

5.4. 흡수·분포·대사·배설에 관한 시험

- 해당 없음

5.4.1. 흡수(CTD 4.2.2.2) (신약만 해당)

5.4.2. 분포(CTD 4.2.2.3) (신약만 해당)

5.4.3. 대사(CTD 4.2.2.4) (신약만 해당)

5.4.4. 배설(CTD 4.2.2.5) (신약만 해당)

5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- 해당 없음

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 2022.02.17. 품목허가(임상시험 포함) 접수 알림[㈜종근당, 딜라트렌에스알정64밀리그램]
(순환신경계약품과-428호)
- 2022.05.31. 품목허가 신청 의약품의 임상시험 평가 결과 알림[㈜종근당, 딜라트렌에스알정64밀리그램]
(임상정책과-6634호)
⇒ 실태조사 미대상

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적 자료 총 6건: 1상 6건(BE, 탐색적 임상 4건, 핵심 임상 2건)

| 시험 번호 | 임상시험제목 (번호/저널명) | 디자인 | 대상 환자 | 투여용량 및 방법 | 평가항목 | 결과 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|----------------------------------|---|-------------------|--|--|-------------------------|---|----------------------------------|-------------------|---------------------------------|--|-----------|----------------|-------------------------|--------------------------|----------------|-------------------------|----------------------------|--------|--------|--------|-----------------------------|-------|--------------------------|-------------------------|-------|--------|-----------------|--------------------------|----------------------------------|-------------------|-------------------------|--|----|--------|-----------------------------|------------------|----------------|-------------------------|----------------------------|--------|---------|--------|-----------------|-------|--------------------------|-------|-------|--------|-----------------|-------|
| 생물약제학 시험 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 업체 요청에 따른 비공개 | [A88_04BE1911P] 64mg, 식후 건강한 성인에서 CKD-385 고용량의 약동학적 특성 및 안전성을 확인하기 위한 무작위배정, 공개, 식후, 단회투여, 교차 임상시험 | | | | | <p>※ CKD-385(carvedilol 64mg) 서방정 formulation I, II vs 딜라트린SR캡슐 64mg (탐색시험)</p> <p>표 11:5 Carvedilol 의 치료군 간 1 차 약동학 평가변수 비교 결과 (시험약 1/대조약)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Pharmacokinetic Parameter (unit)</th> <th colspan="2">Geometric LS Mean</th> <th colspan="2">Geometric LS Mean Ratio (Test 1 / Reference)</th> <th rowspan="2">CV*(%)</th> </tr> <tr> <th>Test 1 (N=22)</th> <th>Reference (N=22)</th> <th>Point Estimate</th> <th>90% Confidence Interval</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AUC_t (h*ng/mL)</td> <td>622.39</td> <td>626.56</td> <td>0.9933</td> <td>0.9419 - 1.0476</td> <td>10.16</td> </tr> <tr> <td>C_{max} (ng/mL)</td> <td>78.68</td> <td>74.22</td> <td>1.0601</td> <td>0.9858 - 1.1400</td> <td>13.91</td> </tr> </tbody> </table> <p>Note: Test 1=CKD-385 64 mg formulation I 1 정 단회투여, Test 2=CKD-385 64 mg formulation II 1 정 단회투여, Reference=딜라트린에스알캡슐 64 밀리그램(카르베딜롤) 1 캡슐 단회투여; General linear mixed model with Sequence, Treatment, Period effect as fixed effect and sequence nested subject effect as random effect *CV: intra-subject coefficient of variation</p> <p>표 11:7 Carvedilol 의 치료군 간 1 차 약동학 평가변수 비교 결과 (시험약 2/대조약)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Pharmacokinetic Parameter (unit)</th> <th colspan="2">Geometric LS Mean</th> <th colspan="2">Geometric LS Mean Ratio (Test 2 / Reference)</th> <th rowspan="2">CV*(%)</th> </tr> <tr> <th>Test 2 (N=22)</th> <th>Reference (N=22)</th> <th>Point Estimate</th> <th>90% Confidence Interval</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AUC_t (h*ng/mL)</td> <td>610.54</td> <td>626.15</td> <td>0.9751</td> <td>0.9248 - 1.0281</td> <td>10.12</td> </tr> <tr> <td>C_{max} (ng/mL)</td> <td>70.07</td> <td>74.14</td> <td>0.9451</td> <td>0.8636 - 1.0342</td> <td>17.30</td> </tr> </tbody> </table> <p>Note: Test 1=CKD-385 64 mg formulation I 1 정 단회투여, Test 2=CKD-385 64 mg formulation II 1 정 단회투여, Reference=딜라트린에스알캡슐 64 밀리그램(카르베딜롤) 1 캡슐 단회투여; General linear mixed model with Sequence, Treatment, Period effect as fixed effect and sequence nested subject effect as random effect *CV: intra-subject coefficient of variation</p> | Pharmacokinetic Parameter (unit) | Geometric LS Mean | | Geometric LS Mean Ratio (Test 1 / Reference) | | CV*(%) | Test 1 (N=22) | Reference (N=22) | Point Estimate | 90% Confidence Interval | AUC _t (h*ng/mL) | 622.39 | 626.56 | 0.9933 | 0.9419 - 1.0476 | 10.16 | C _{max} (ng/mL) | 78.68 | 74.22 | 1.0601 | 0.9858 - 1.1400 | 13.91 | Pharmacokinetic Parameter (unit) | Geometric LS Mean | | Geometric LS Mean Ratio (Test 2 / Reference) | | CV*(%) | Test 2 (N=22) | Reference (N=22) | Point Estimate | 90% Confidence Interval | AUC _t (h*ng/mL) | 610.54 | 626.15 | 0.9751 | 0.9248 - 1.0281 | 10.12 | C _{max} (ng/mL) | 70.07 | 74.14 | 0.9451 | 0.8636 - 1.0342 | 17.30 |
| | Pharmacokinetic Parameter (unit) | Geometric LS Mean | | Geometric LS Mean Ratio (Test 1 / Reference) | | CV*(%) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | Test 1 (N=22) | Reference (N=22) | Point Estimate | 90% Confidence Interval | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| AUC _t (h*ng/mL) | 622.39 | 626.56 | 0.9933 | 0.9419 - 1.0476 | 10.16 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| C _{max} (ng/mL) | 78.68 | 74.22 | 1.0601 | 0.9858 - 1.1400 | 13.91 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Pharmacokinetic Parameter (unit) | Geometric LS Mean | | Geometric LS Mean Ratio (Test 2 / Reference) | | CV*(%) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Test 2 (N=22) | Reference (N=22) | Point Estimate | 90% Confidence Interval | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| AUC _t (h*ng/mL) | 610.54 | 626.15 | 0.9751 | 0.9248 - 1.0281 | 10.12 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| C _{max} (ng/mL) | 70.07 | 74.14 | 0.9451 | 0.8636 - 1.0342 | 17.30 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 업체 요청에 따른 비공개 | [A88_05BE1912P] 64mg, 공복 건강한 성인에서 CKD-385 고용량의 약동학적 특성 및 안전성을 확인하기 위한 무작위배정, 공개, 공복, 단회투여, 교차 임상시험 | | | | | <p>※ CKD-385(carvedilol 64mg) 서방정 formulation I vs 딜라트린SR캡슐 64mg (탐색시험) ⇒ 시험약 1에서 비등등(AUC_t, C_{max} 낮음)</p> <p>표 11:5 Carvedilol 의 치료군 간 1 차 약동학 평가변수 비교 결과</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Pharmacokinetic Parameter (unit)</th> <th colspan="2">Geometric LS Mean</th> <th colspan="2">Geometric LS Mean Ratio (Test / Reference)</th> <th rowspan="2">CV*(%)</th> </tr> <tr> <th>Test (N=13)</th> <th>Reference (N=13)</th> <th>Point Estimate</th> <th>90% Confidence Interval</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AUC_t (h*ng/mL)</td> <td>282.80</td> <td>284.02</td> <td>0.9957</td> <td>0.7840 - 1.2646</td> <td>34.83</td> </tr> <tr> <td>C_{max} (ng/mL)</td> <td>36.65</td> <td>53.00</td> <td>0.6914</td> <td>0.5362 - 0.8917</td> <td>37.20</td> </tr> </tbody> </table> <p>Note: Test=CKD-385 64 mg formulation I 1 정 단회투여, Reference=딜라트린에스알캡슐 64 밀리그램(카르베딜롤) 1 캡슐 단회투여; *CV: intra-subject coefficient of variation</p> | Pharmacokinetic Parameter (unit) | Geometric LS Mean | | Geometric LS Mean Ratio (Test / Reference) | | CV*(%) | Test (N=13) | Reference (N=13) | Point Estimate | 90% Confidence Interval | AUC _t (h*ng/mL) | 282.80 | 284.02 | 0.9957 | 0.7840 - 1.2646 | 34.83 | C _{max} (ng/mL) | 36.65 | 53.00 | 0.6914 | 0.5362 - 0.8917 | 37.20 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Pharmacokinetic Parameter (unit) | Geometric LS Mean | | Geometric LS Mean Ratio (Test / Reference) | | CV*(%) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | Test (N=13) | Reference (N=13) | Point Estimate | 90% Confidence Interval | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| AUC _t (h*ng/mL) | 282.80 | 284.02 | 0.9957 | 0.7840 - 1.2646 | 34.83 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| C _{max} (ng/mL) | 36.65 | 53.00 | 0.6914 | 0.5362 - 0.8917 | 37.20 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 업체 요청에 따른 비공개 | [A88_08BE2015P] 64mg, 공복 건강한 성인에서 CKD-385 고용량의 약동학적 특성 및 안전성을 확인하기 위한 무작위배정, 공개, 공복, 단회투여, 교차 임상시험 | | | | | <p>※ CKD-385(carvedilol 64mg) 서방정 formulation I, II vs 딜라트린SR캡슐 64mg (탐색시험) ⇒ 시험약 1에서 비등등(AUC_t 낮음)</p> <p>Table 11.4 Bioequivalence analysis of Carvedilol after oral administration</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Parameters (unit)</th> <th rowspan="2">LSMean</th> <th colspan="2">LSMean Ratio (Test / Reference)</th> <th rowspan="2">ANOVA-CV%</th> </tr> <tr> <th>Point Estimate</th> <th>90% confidence interval</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">C_{max} (ng/mL)</td> <td>R</td> <td>53.757</td> <td rowspan="2">0.9696 [0.8469, 1.1099]</td> <td rowspan="2">24.7%</td> </tr> <tr> <td>T1</td> <td>52.120</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">AUC_t (ng*hr/mL)</td> <td>R</td> <td>416.344</td> <td rowspan="2">0.8601 [0.7819, 0.9463]</td> <td rowspan="2">17.3%</td> </tr> <tr> <td>T1</td> <td>358.110</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">C_{max} (ng/mL)</td> <td>R</td> <td>53.639</td> <td rowspan="2">1.0127 [0.8965, 1.1440]</td> <td rowspan="2">22.4%</td> </tr> <tr> <td>T2</td> <td>54.321</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">AUC_t (ng*hr/mL)</td> <td>R</td> <td>417.677</td> <td rowspan="2">0.8826 [0.8270, 0.9420]</td> <td rowspan="2">11.8%</td> </tr> <tr> <td>T2</td> <td>368.656</td> </tr> </tbody> </table> <p>R: 딜라트린에스알캡슐 64 밀리그램(카르베딜롤) 1 캡슐 T1: CKD-385 64 mg formulation I (878mg) 1 정 T2: CKD-385 64 mg formulation II (878mg) 1 정</p> | Parameters (unit) | LSMean | LSMean Ratio (Test / Reference) | | ANOVA-CV% | Point Estimate | 90% confidence interval | C _{max} (ng/mL) | R | 53.757 | 0.9696 [0.8469, 1.1099] | 24.7% | T1 | 52.120 | AUC _t (ng*hr/mL) | R | 416.344 | 0.8601 [0.7819, 0.9463] | 17.3% | T1 | 358.110 | C _{max} (ng/mL) | R | 53.639 | 1.0127 [0.8965, 1.1440] | 22.4% | T2 | 54.321 | AUC _t (ng*hr/mL) | R | 417.677 | 0.8826 [0.8270, 0.9420] | 11.8% | T2 | 368.656 | | | | | | | | | |
| | Parameters (unit) | LSMean | LSMean Ratio (Test / Reference) | | ANOVA-CV% | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | Point Estimate | 90% confidence interval | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| C _{max} (ng/mL) | R | 53.757 | 0.9696 [0.8469, 1.1099] | 24.7% | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | T1 | 52.120 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| AUC _t (ng*hr/mL) | R | 416.344 | 0.8601 [0.7819, 0.9463] | 17.3% | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | T1 | 358.110 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| C _{max} (ng/mL) | R | 53.639 | 1.0127 [0.8965, 1.1440] | 22.4% | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | T2 | 54.321 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| AUC _t (ng*hr/mL) | R | 417.677 | 0.8826 [0.8270, 0.9420] | 11.8% | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | T2 | 368.656 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 업체 | [A88_09BE2016P] 64mg, 식후 | | | | | ※ CKD-385(carvedilol 64mg) 서방정 formulation I, II | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| 시험 번호 | 임상시험제목 (번호/저널명) | 디자인 | 대상 환자 | 투여용량 및 방법 | 평가항목 | 결과 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----------------------------|---|---------------------------------|-------------------------|-----------|---|-----|-----|-----|-----|-------|-------|-----|-----|-------|-----|--|-----|----|-------|-----------------------------|----------------------------|----------------------------|--------------------------|----------------------------|----------------------------|-----|-----|---|-------|-----|-------|-----|---|-----|-------|-------|--|--|--|-------------------|--------|---------------------------------|--|-----------|----------------|-------------------------|--------------------------|---|--------|-------------------------|-------|----|--------|-----------------------------|---|---------|-------------------------|------|----|---------|--------------------------|---|--------|-------------------------|-------|----|--------|-----------------------------|---|---------|-------------------------|------|----|
| 요청에 따른 비공개 | 건강한 성인에서 CKD-385 고용량의 약동학적 특성 및 안전성을 확인하기 위한 무작위배정, 공개, 식후, 단회투여, 교차 임상시험 • 시험디자인: 무작위배정, 공개, 식후, 단회투여, 6군, 3기 교차시험 임상시험설계표 | | | | vs 딜라트린SR캡슐 64mg (탐색시험) ⇒ 시험약 2에서 비동등(Cmax 낮음) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | <table border="1"> <thead> <tr> <th>순서군</th> <th>시험대상자 수</th> <th>1 기</th> <th>2 기</th> <th>3 기</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1 군</td> <td>4</td> <td>대조약</td> <td>시험약 1</td> <td>시험약 2</td> </tr> <tr> <td>2 군</td> <td>4</td> <td>시험약 2</td> <td>대조약</td> <td>시험약 1</td> </tr> <tr> <td>3 군</td> <td>4</td> <td>시험약 1</td> <td>시험약 2</td> <td>대조약</td> </tr> <tr> <td>4 군</td> <td>4</td> <td>시험약 2</td> <td>시험약 1</td> <td>대조약</td> </tr> <tr> <td>5 군</td> <td>4</td> <td>시험약 1</td> <td>대조약</td> <td>시험약 2</td> </tr> <tr> <td>6 군</td> <td>4</td> <td>대조약</td> <td>시험약 2</td> <td>시험약 1</td> </tr> </tbody> </table> <p>대조약: 딜라트렌에스알캡슐 64 밀리그램(카르베딜롤) 1 캡슐 단독투여 시험약 1: CKD-385 64 mg formulation I (878mg) 1 정 단독투여 시험약 2: CKD-385 64 mg formulation II (878mg) 1 정 단독투여</p> | 순서군 | 시험대상자 수 | 1 기 | 2 기 | 3 기 | 1 군 | 4 | 대조약 | 시험약 1 | 시험약 2 | 2 군 | 4 | 시험약 2 | 대조약 | 시험약 1 | 3 군 | 4 | 시험약 1 | 시험약 2 | 대조약 | 4 군 | 4 | 시험약 2 | 시험약 1 | 대조약 | 5 군 | 4 | 시험약 1 | 대조약 | 시험약 2 | 6 군 | 4 | 대조약 | 시험약 2 | 시험약 1 | | | <p>Table 11.4 Bioequivalence analysis of Carvedilol after oral administration</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Parameters (unit)</th> <th rowspan="2">LSMean</th> <th colspan="2">LSMean Ratio (Test / Reference)</th> <th rowspan="2">ANOVA-CV%</th> </tr> <tr> <th>Point Estimate</th> <th>90% confidence interval</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">C_{max} (ng/mL)</td> <td>R</td> <td>70.324</td> <td rowspan="2">0.9427 [0.8665, 1.0257]</td> <td rowspan="2">15.8%</td> </tr> <tr> <td>T1</td> <td>66.294</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">AUC_t (ng*hr/mL)</td> <td>R</td> <td>479.647</td> <td rowspan="2">0.8954 [0.8591, 0.9332]</td> <td rowspan="2">7.7%</td> </tr> <tr> <td>T1</td> <td>429.462</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">C_{max} (ng/mL)</td> <td>R</td> <td>70.506</td> <td rowspan="2">0.8585 [0.7661, 0.9620]</td> <td rowspan="2">21.1%</td> </tr> <tr> <td>T2</td> <td>60.528</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">AUC_t (ng*hr/mL)</td> <td>R</td> <td>480.645</td> <td rowspan="2">0.9341 [0.8929, 0.9772]</td> <td rowspan="2">8.3%</td> </tr> <tr> <td>T2</td> <td>448.969</td> </tr> </tbody> </table> <p>R: 딜라트렌에스알캡슐 64 밀리그램(카르베딜롤) 1 캡슐 T1: CKD-385 64 mg formulation I (878mg) 1 정 T2: CKD-385 64 mg formulation II (878mg) 1 정</p> | Parameters (unit) | LSMean | LSMean Ratio (Test / Reference) | | ANOVA-CV% | Point Estimate | 90% confidence interval | C _{max} (ng/mL) | R | 70.324 | 0.9427 [0.8665, 1.0257] | 15.8% | T1 | 66.294 | AUC _t (ng*hr/mL) | R | 479.647 | 0.8954 [0.8591, 0.9332] | 7.7% | T1 | 429.462 | C _{max} (ng/mL) | R | 70.506 | 0.8585 [0.7661, 0.9620] | 21.1% | T2 | 60.528 | AUC _t (ng*hr/mL) | R | 480.645 | 0.9341 [0.8929, 0.9772] | 8.3% | T2 |
| 순서군 | 시험대상자 수 | 1 기 | 2 기 | 3 기 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1 군 | 4 | 대조약 | 시험약 1 | 시험약 2 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 2 군 | 4 | 시험약 2 | 대조약 | 시험약 1 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 3 군 | 4 | 시험약 1 | 시험약 2 | 대조약 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 4 군 | 4 | 시험약 2 | 시험약 1 | 대조약 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 5 군 | 4 | 시험약 1 | 대조약 | 시험약 2 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 6 군 | 4 | 대조약 | 시험약 2 | 시험약 1 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Parameters (unit) | LSMean | LSMean Ratio (Test / Reference) | | ANOVA-CV% | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | Point Estimate | 90% confidence interval | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| C _{max} (ng/mL) | R | 70.324 | 0.9427 [0.8665, 1.0257] | 15.8% | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | T1 | 66.294 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| AUC _t (ng*hr/mL) | R | 479.647 | 0.8954 [0.8591, 0.9332] | 7.7% | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | T1 | 429.462 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| C _{max} (ng/mL) | R | 70.506 | 0.8585 [0.7661, 0.9620] | 21.1% | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | T2 | 60.528 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| AUC _t (ng*hr/mL) | R | 480.645 | 0.9341 [0.8929, 0.9772] | 8.3% | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | T2 | 448.969 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 5.6 (1상, BE) | [A88_10BE2109] 64mg, 공복 건강한 성인에서 CKD-385 고용량의 약동학적 특성 및 안전성을 평가하기 위한 무작위배정, 공개, 공복, 단회투여, 교차 임상시험 [A88_11BE2110] 64mg, 식후* 건강한 성인에서 CKD-385 고용량의 약동학적 특성 및 안전성을 평가하기 위한 무작위배정, 공개, 식후, 단회투여, 교차 임상시험 *고지방식이 • 시험대상자: 건강한 성인 52명(각 군당 26명) • 시험디자인: 무작위배정, 공개, 공복/식후, 단회투여, 교차설계 | | | | [약동학 결과] - 기허가 된 딜라트렌에스알캡슐 64mg과 비교 시, 카르베딜롤의 C _{max} 와 AUC _t 는 0.8-1.25 이내로 동등하였음 - 식이에 의한 영향은 없었음 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | <table border="1"> <thead> <tr> <th>순서군</th> <th>시험대상자 수</th> <th>1 기</th> <th>2 기</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1 군</td> <td>26</td> <td>대조약</td> <td>시험약</td> </tr> <tr> <td>2 군</td> <td>26</td> <td>시험약</td> <td>대조약</td> </tr> </tbody> </table> <p>• 시험약: CKD-385, 64mg, 1정 • 대조약: 딜라트렌에스알캡슐 64mg, 1정, (주)종근당 ※ 업계의 요청에 따른 비공개</p> | 순서군 | 시험대상자 수 | 1 기 | 2 기 | 1 군 | 26 | 대조약 | 시험약 | 2 군 | 26 | 시험약 | 대조약 | | | <table border="1"> <thead> <tr> <th>성분</th> <th>공복</th> <th>식후</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AUC_t(ng·hr/mL)</td> <td>0.8970 (0.8534, 0.9428)</td> <td>0.9528 (0.9513, 0.9907)</td> </tr> <tr> <td>C_{max}(ng/mL)</td> <td>0.9484 (0.8879, 1.0130)</td> <td>1.0407 (0.9587, 1.1296)</td> </tr> </tbody> </table> <p>[안전성] • 이상반응: 군간 유의적 차이 없었음 • SAE: 없음 • 가장 빈번한 ADR: - 공복: WBC urine positive 5명(9.6%), 어지러움, 오심 각 4명(7.7%), 두통 3명(5.8%), ALT 상승 2명(3.8%) 등 - 식후: WBC urine positive 4명(7.7%), 두통 2명(3.8%) 등</p> | 성분 | 공복 | 식후 | AUC _t (ng·hr/mL) | 0.8970 (0.8534, 0.9428) | 0.9528 (0.9513, 0.9907) | C _{max} (ng/mL) | 0.9484 (0.8879, 1.0130) | 1.0407 (0.9587, 1.1296) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 순서군 | 시험대상자 수 | 1 기 | 2 기 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1 군 | 26 | 대조약 | 시험약 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 2 군 | 26 | 시험약 | 대조약 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 성분 | 공복 | 식후 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| AUC _t (ng·hr/mL) | 0.8970 (0.8534, 0.9428) | 0.9528 (0.9513, 0.9907) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| C _{max} (ng/mL) | 0.9484 (0.8879, 1.0130) | 1.0407 (0.9587, 1.1296) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

6.3. 생물약제학시험

- [A88_10BE2109] 건강한 성인에서 CKD-385 고용량의 약동학적 특성 및 안전성을 평가하기 위한 무작위배정, 공개, 공복, 단회투여, 교차 임상시험
- [A88_11BE2110] 건강한 성인에서 CKD-385 고용량의 약동학적 특성 및 안전성을 평가하기 위한 무작위배정, 공개, 식후, 단회투여, 교차 임상시험
 - 시험대상자: 건강한 성인 52명(목표)/(완료) 공복 48명, 식후 49명
 - 시험디자인: 무작위배정, 공개, 공복/식후, 단회투여, 교차설계

| 순서군 | 시험대상자 수 | 1 기 | 2 기 |
|-----|---------|-----|-----|
| 1 군 | 26 | 대조약 | 시험약 |
| 2 군 | 26 | 시험약 | 대조약 |

- 시험군: CKD-385 64mg, 1정
- 대조군: 딜라트렌에스알캡슐64밀리그램(카르베딜롤), 1정

- 채혈시간:

업체 요청에 따른 비공개

- 유효성(약동학) 평가

• 1차 평가항목: 혈중 카르베딜롤의 AUC_t, C_{max}

• 참고 평가항목: 혈중 카르베딜롤의 AUC_{inf}, AUC_{inf}/AUC_t, T_{max}, t_{1/2}, CF/F, V_d/F

- 약동학 평가 결과, 공복과 식후의 카르베딜롤의 AUC_t와 C_{max}는 기하평균비 90% 신뢰구간이 동등성 평가 기준인 0.8~1.25 사이에 포함되어 두 제제는 약동학적으로 서로 동등하고, 식이에 의해 영향을 받지 않음

[공복]

표 11:5 Carvedilol 의 치료군 간 1 차 약동학 평가변수 비교 결과

| Pharmacokinetic Parameter (unit) | Geometric LS Mean | | Geometric LS Mean Ratio (Test / Reference) | | Intra CV ¹ (%) |
|----------------------------------|-------------------|------------------|--|-------------------------|---------------------------|
| | Test (N=48) | Reference (N=48) | Point Estimate | 90% Confidence Interval | |
| AUC _t (h*ng/mL) | 495.67 | 552.61 | 0.8970 | 0.8534 - 0.9428 | 14.61 |
| C _{max} (ng/mL) | 69.03 | 72.79 | 0.9484 | 0.8879 - 1.0130 | 19.39 |

Note: Test=CKD-385 64 mg 1 정 단독투여, Reference=딜라트렌에스알캡슐 64 밀리그램(카르베딜롤) 1 캡슐 단독투여

General linear mixed model with Sequence, Treatment, Period effect as fixed effect and sequence nested subject effect as random effect

¹ 개체내 변동계수=sqrt(exp(로그변환된 값의 개체내 표준편차)-1) X 100

요청에 따른 혈중 농도-시간 곡선 비공개

[식후]

표 11:5 Carvedilol 의 치료군 간 1 차 약동학 평가변수 비교 결과

| Pharmacokinetic Parameter (unit) | Geometric LS Mean | | Geometric LS Mean Ratio (Test / Reference) | | Intra CV ¹ (%) |
|----------------------------------|-------------------|------------------|--|-------------------------|---------------------------|
| | Test (N=49) | Reference (N=49) | Point Estimate | 90% Confidence Interval | |
| AUC _t (h*ng/mL) | 631.08 | 662.37 | 0.9528 | 0.9163 - 0.9907 | 11.54 |
| C _{max} (ng/mL) | 97.77 | 93.95 | 1.0407 | 0.9587 - 1.1296 | 24.55 |

Note: Test=CKD-385 64 mg 1 정 단독투여, Reference=딜라트렌에스알캡슐 64 밀리그램(카르베딜롤) 1 캡슐 단독투여

General linear mixed model with Sequence, Treatment, Period effect as fixed effect and sequence nested subject effect as random effect

¹ 개체내 변동계수=sqrt(exp(로그변환된 값의 개체내 표준편차)-1) X 100

요청에 따른 혈중 농도-시간 곡선 비공개

- 안전성 결과:

• 시험군간 이상반응 발현율에 유의한 차이가 없음

• 나타난 이상반응인 구토, 설사, 어지럼증, 감기 증상, AST 상승, 저혈압 및 고혈압의 경우, 대조약의 허가사항에 보고되어 있는 증상으로 예측 가능한 이상반응이었으나, WBC 상승, 뇨에서 WBC 증가, TG 증가는 대조약의 허가사항에 보고되어 있지 않으나, 경증이었으며, 추후 이상반응이 보고되지 않았음

[공복]

업체 요청에 따른 비공개

[식후]

업체 요청에 따른 비공개

- 저함량제제: 64mg 제제에 대하여 기허가 제제(딜라트렌에스알캡슐64밀리그램)와의 생물학적동등성을 입증하고, 저함량 제제(32mg)는 동 제제와의 함량고저 비교용출시험을 통하여 개발하였음

| 함량 | | 64 mg | 32 mg |
|--------|-------|--------------|-------------------|
| 동등성 시험 | | 생동 | 비교용출 |
| 제조 번호 | 시험약 | 업체요청에 따른 비공개 | 업체요청에 따른 비공개 |
| | 대조약 | 업체요청에 따른 비공개 | 업체요청에 따른 비공개 |
| 변경 수준 | 원료/제조 | - | A/동일 |
| 비고 | | | 자사기준 비교용출 <동등> |

6.4. 임상약리시험

- 해당 없음

6.4.1. 건강한 사람(및/또는 환자)에서의 약동학시험(PK)과 최초 내약성 (신약만 해당)

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

6.4.4. 집단 약동학시험 (신약만 해당)

6.4.5. 약력학시험(PD) (신약만 해당)

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성 · 안전성시험 개요

- 해당 없음

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

- 해당 없음

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies) (신약만 해당)

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies) (신약만 해당)

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서 (신약만 해당)

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서(CTD 5.3.6) (신약만 해당)

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6) (신약만 해당)

6.6. 가교자료

6.6.1 가교시험

- 해당 없음

6.6.2. ICH E5 부록 D에 따른 약물의 감수성 평가

6.6.3. 가교자료평가

- 해당 없음

6.6.4. 가교평가에 대한 심사자의견

- 해당 없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 약동학 평가 결과, 생물학적동등성 비교평가항목인 AUCt와 Cmax의 로그변환한 값이 대조약(딜라트렌에스알캡슐64밀리그램)에 대한 시험약(딜라트렌에스알정64밀리그램)의 평균치 차의 90% 신뢰구간이 공복 및 식후 모두에서 생물학적 동등성을 인정하는 범위 내($\log 0.8 \sim \log 1.25$)에 포함되어, 두 군간 생물학적으로 동등함을 입증한 것으로 판단됨
- 시험군간 이상반응 발현율에 유의한 차이가 없었고, 대부분 경증으로 회복되었음. 중대한 이상반응은 관찰되지 않았으며, 그 외 임상적으로 유의한 소견이나 변화는 관찰되지 않았음

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 해당 없음

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 딜라트렌에스알정 32mg, 64mg vs 딜라트렌에스알캡슐 32mg, 64mg

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

품목 개요

| | | | |
|----------|--|------------------------|--|
| 회사명 | | 허가일 | |
| 제품명 | | 위해성관리계획 번호 (버전, 날짜) | |
| 주성분 및 함량 | | | |
| 효능·효과 | | | |

안전성 검토항목 및 조치계획

| 안전성 검토항목 | 의약품 감시계획 | 위해성 완화 조치방법* |
|----------------|----------|------------------|
| 1. 중요한 규명된 위해성 | | |
| 000 | 조사계획명/일정 | 종류 해당자료 붙임 첨부 |
| 2. 중요한 잠재적 위해성 | | |
| 000 | 조사계획명/일정 | 종류 해당자료 붙임 첨부 |
| 3. 중요한 부족정보 | | |
| 000 | 조사계획명/일정 | 종류 해당자료 붙임 첨부 |

* 첨부문서, 환자용 사용설명서, 의·약사 등 전문가용 설명자료, 안전사용보장조치 (해당 의약품을 사용하는 환자에 대한 교육자료, 해당 의약품을 진단·처방 하는 의사 및 조제·복약지도 하는 약사에 대한 교육자료 등)

[첨 부] 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 이 약 또는 이 약의 구성성분에 과민반응 병력 환자
- 2) 심장성쇼크 환자(순환 부전증이 악화될 우려가 있다.)
- 3) 중증의 서맥(50회/분 미만), 방실차단(2, 3도), 동방차단, 동기능부전증후군(sick-sinus syndrome) 등 심장전도가 특히 흥분되어 있거나 차단된 환자
- 4) 폐심장증(Cor pulmonale)환자 (폐고혈압에 의한 우심부전이 있는 환자에서 심박출량이 억제되어 증상이 악화될 우려가 있다.)
- 5) 당뇨병에 의한 케톤산증, 대사산증 환자(심근 수축력 억제작용이 커질 수 있다.)
- 6) NYHA (New York Heart Association) Class IV의 심기능 보상기전상실 환자 등 심근력이 쇠약한 자 혹은 불안정심부전 환자
- 7) 천식환자, 만성폐쇄 폐질환 등 기관지 경련이 있는 호흡기 질환자 혹은 그 병력 환자(기관지 근육을 수축시킬 수 있으므로 증상을 유발, 악화시킬 수 있다. 일반 정제에서 천식지속상태에 의한 사망이 보고된 바 있다.)
- 8) 이차고혈압 환자
- 9) 프린츠메탈협심증 환자(홍통을 유발할 수 있다.)
- 10) 급성 폐동맥 색전증 환자
- 11) 크롬친화세포종 환자(이 약의 단독투여에 의해 급격하게 혈압이 상승할 우려가 있다.)
- 12) MAO 억제제 복용자(MAO-B 억제제 제외)
- 13) 수축기 혈압 90 mmHg 이하의 심한 저혈압 환자
- 14) 중증 간기능 손상 환자
- 15) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성 및 수유부
- 16) 말초순환장애(예, 레이노증후군, 간헐파행 등) 환자 (말초혈관확장을 억제하고 혈류장애증상을 악화시킬 수 있다.)
- 17) 성문부종 환자
- 18) 합병증을 동반한 심장발작 환자
- 19) 정맥내 근육수축제를 필요로 하는 현저한 체액저류 환자 혹은 과부하 환자
- 20) 알레르기 비염 환자

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 1) 당뇨병 환자
- 2) 심한 과민반응 병력자나 민감성을 줄이는 치료를 받는(hyposensitization therapy) 환자(베타차단제는 알레르기항원에 대한 민감성과 과민반응을 증가시킨다.)
- 3) 베타차단제에 의한 건선 병력이 있는 환자 또는 이러한 가족력이 있는 환자
- 4) 저혈압(수축기혈압 100 mmHg 이하)과 함께 허혈성질환의 범발성 혈관질환, 또는 신기능 부전 등이 있는 환자(이 약을 투여시 가역적인 신기능 장애가 나타날 수 있다.)
- 5) 불안정협심증 환자(임상경험이 적으므로 이러한 징후나 증상을 보이는 환자에게 이 약을 투여시 주의한다.)
- 6) 만성 울혈심부전 환자(울혈심부전 환자에게 이 약을 증량할 때 심부전이 악화되거나 체액 저류가 나

타날 수 있다.)

- 7) 중증의 신장애 환자(이 약의 혈중농도 증가가 보고된 바 있다.)
- 8) 1도 방실차단 환자(방실전도 시간이 연장되고 증상을 악화시킬 우려가 있다.)
- 9) 경증에서 중등도 서맥환자
- 10) 안약형태의 베타차단제 투여중인 환자
- 11) 고령자
- 12) 자세변화시 혈압강하하는 경향이 있는 환자
- 13) 급성 염증성 심장병, 심장판막 혹은 심혈관의 변화 환자
- 14) α 1-수용체 길항제 혹은 α 2-수용체 작용제와 병용하는 환자
- 15) 염분 혹은 수분 결핍 환자(예, 고용량의 이뇨제 투여)
- 16) 강심배당체 동시 투여중인 환자
- 17) 베라파밀, 딜티아젬 등 비-디하이드로피리딘계 칼슘채널차단제 혹은 항부정맥제 동시 복용중인 환자
- 18) 금식 환자
- 19) 갑상샘기능항진환자
- 20) 콘택트렌즈 사용 환자
- 21) 18세 미만의 소아 및 청소년
- 22) 급성심근경색 발병환자 중 혈액학적 불안정 환자
- 23) 관상동맥심장질환이 있는 고혈압 환자

3. 이상반응

- 1) 중추신경계: 때때로 어지럼, 두통, 피로, 드물게 무력이 나타나는데 이런 증상은 보통 경증이며 특히 치료초기에 발생한다. 드물게 환각, 착란, 우울, 수면장애, 악몽, 정신병 등이 나타날 수 있다.
- 2) 심혈관계
 - (1) 고도의 서맥, 쇼크, 완전한 방실차단, 심부전(급성을 포함), 심장정지 등과 같은 중대한 이상반응이 일어날 수 있으므로 심기능검사를 정기적으로 실시하고 그러한 증상이 나타나면 감량 또는 투여중지 등 적절한 조치를 취한다.
 - (2) 때때로, 특히 이 약을 처음 복용하거나 증량할 때 또는 갑자기 일어설 때 어지럼, 눈앞이 캄캄함 등의 증상과 함께 혈압이 현저히 낮아질 수 있으며, 드물게 의식을 상실할 수 있다.
 - (3) 때때로 맥박수가 감소할 수 있으며, 드물게 사지냉감이 나타난다. 이러한 증상은 간헐파행, 레이노병, 협심증, 부종 환자의 경우 악화될 수 있다.
 - (4) 심부전 환자는 어지럼이 나타날 수 있고, 때때로 다양한 병소와 크기의 부종이, 드물게(특히 용량 증가시) 방실차단, 심부전의 악화가 나타날 수 있다.
- 3) 신장: 전신적인 혈관장애가 있거나 신기능이 손상된 자는 신기능이 악화되거나 드물게 신부전이 나타날 수 있다.
- 4) 호흡기계: 호흡기도의 저항성이 증가될 수 있다.
- 5) 소화기계: 때때로 구역, 설사, 복통, 구토가 드물게 변비가 나타날 수 있다.
- 6) 피부: 두드러기, 가려움, 편평태선 유사반응(lichen planus-like reaction) 등이 보고되었으며, 드물게 알레르기 발진이 나타날 수 있다. 베타차단작용을 가지는 약물은 심상성 건선을 유발하거나, 이 질병의 증상을 악화시키거나, 건선양 발진을 나타낼 수 있다.

7) 혈액계: 혈청 아미노전달효소 등 간기능지표의 변화, 혈소판감소증, 백혈구감소증이 드물게 보고되었다.

8) 내분비계: 베타차단제의 특성상 잠복기의 당뇨병이 발현될 수 있으며, 발현된 증상이 악화되거나 혈당 조절이 억제될 수 있고 저혈당이나 갑상선의 과다기능(높은 심박수 등)이 은폐될 수 있다. 심기능부전환자는 고혈당, 체중증가, 혈중 콜레스테롤치의 증가(이미 당뇨병을 앓고 있는 경우)가 나타날 수 있다.

9) 순환기계: 서맥, 저혈압, 숨참, 어지럼이 나타날 수 있고(0.1~5% 미만), 드물게 협심증 환자에서 고혈압이 나타날 수 있다.

10) 간장: AST, ALT, γ -GTP의 상승 등을 수반하는 간기능장애 및 황달이 나타날 수 있다. 간기능장애 증상(예, 짙은 소변색, 지속적 식욕부진, 황달, 오른쪽 상부의 압박 통증, 설명할 수 없는 독감증세 등)이 나타나면, 신중히 검사해야 하며 간손상이나 황달이 확실하다면 이 약의 사용을 중단해야 한다.

11) 기타: 때때로 사지의 통증, 눈물감소, 드물게 감각장애(착각각증, 감각이상), 시각장애, 눈의 자극, 구강건조, 배뇨장애(요실금 포함), 성기능장애, 알레르기 반응이 나타날 수 있다.

12) 국내 시판후 조사결과(울혈심부전: 721례, 만성안정협심증: 661례) 보고된 이상반응: 다음 이상반응 모두 0.1% 미만으로 드물게 발현되었으며, 이 약과의 관련 여부는 확실하지 않다.

(1) 울혈심부전: 뇌혈관장애, 객담증가, 빈맥, 과혈당증, 흉조, 백혈구증가증, 혈뇨

(2) 만성안정협심증: 심근경색, 고칼륨혈증

13) 국내 본태성고혈압 환자 238명을 대상으로 이 약을 8주간 투여한 무작위배정, 활성대조(카르베딜롤 일반정) 임상시험에서 이상반응은 총 42명(17.65%, 62건)에서 발생하였다. 이 중 이 약 투여군은 18명(14.88%, 24건), 대조약 투여군은 24명(20.51%, 38건)에서 발생하였고, 투여군간 유의한 차이는 없었다. 보고된 이상반응은 대부분 경증 및 중등증이었다. 1% 이상의 빈도로 보고된 이상반응은 이 약 투여군에서 중성지방증가(2.48%, 3건), 두통(1.65%, 3건), 설사(1.65%, 2건)이었고, 대조약 투여군에서 어지러움(3.42%, 4건), 혈당증가(1.71%, 2건)이었다. 중대한 이상반응은 총 5건(얼굴마비, 자궁섬유종, 거미막하출혈, 갈비뼈골절, 다리골절)이었고, 모두 시험약과 관련이 없는 것으로 판단되었다. 시험약과의 인과관계를 배제할 수 없는 이상약물반응은 총 6명(2.52%, 8건)에서 보고되었고, 아래 표에 발현기관별로 구분하여 나타내었다. 보고된 약물이상반응은 모두 경증이었다.

[표] 이 약과의 인과관계를 배제할 수 없는 이상약물 반응 발현율

| | 이 약 (N=121) | | | 카르베딜롤 일반정 (N=117) | | |
|---------------|----------------|------|----|----------------------|------|----|
| | 명 | (%) | 건수 | 명 | (%) | 건수 |
| 중추 및 말초신경계 이상 | 0 | 0.00 | 0 | 2 | 1.71 | 2 |
| 어지러움 | 0 | 0.00 | 0 | 2 | 1.71 | 2 |
| 대사 및 영양 이상 | 1 | 0.83 | 2 | 1 | 0.85 | 1 |
| 혈당 증가 | 1 | 0.83 | 1 | 1 | 0.85 | 1 |
| 저칼륨혈증 | 1 | 0.83 | 1 | 0 | 0.00 | 0 |
| 전신이상 | 0 | 0.00 | 0 | 1 | 0.85 | 1 |
| 피로 | 0 | 0.00 | 0 | 1 | 0.85 | 1 |
| 위장관계 이상 | 0 | 0.00 | 0 | 1 | 0.85 | 1 |
| 소화불량 | 0 | 0.00 | 0 | 1 | 0.85 | 1 |
| 정신신경계 이상 | 0 | 0.00 | 0 | 1 | 0.85 | 1 |
| 기억이상 | 0 | 0.00 | 0 | 1 | 0.85 | 1 |
| 합계 | 1 | 0.83 | 2 | 5 | 4.27 | 6 |

14) 카르베딜롤 서방성제제의 국내 시판 후 조사결과

국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 본태성 고혈압 환자 684명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 12.43%(85/684명, 99건)로 보고되었다. 이 중 인과관계와 상관없는 중대한 이상사례를 발현 빈도에 따라 아래 표에 나열하였으며, 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응은 보고되지 않았다.

| 발현빈도 | 기관계명 | 인과관계와 상관없는 중대한 이상사례 0.58%(4/684명, 4건) |
|-----------------------|--------------------|--|
| 흔하지 않게 (0.1~1% 미만) | 심근, 심내막, 심막, 판막 질환 | 불안정협심증 |
| | 비뇨기계 질환 | 신우신염 |
| | 위장관계 장애 | 음식과 관련있는 명치 통증 |
| | 전신질환 | 가슴통증 |

또한, 인과관계와 상관없는 예상하지 못한 이상사례와 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물 이상반응은 발현 빈도에 따라 다음의 표에 나열하였다.

| 발현빈도 | 기관계명 | 인과관계와 상관없는 예상하지 못한 이상사례 5.85% (40/684명, 46건) | 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응 1.46% (10/684명, 10건) |
|-----------------------|--------------------|---|---|
| 흔하지 않게 (0.1~1% 미만) | 전신 질환 | 가슴불편함, 다리부종, 가슴통증, 등통증, 발목부종, 열, 통증, 팔다리 부종 | 가슴불편함, 다리부종 |
| | 호흡기계 질환 | 감기, 계절성비염, 건성기침, 기침, 부비동염, 비염, 상기도감염, 알레르기성아토피성비염 | 감기, 건성기침, 기침 |
| | 위장관계 장애 | 역류성식도염, 급성위염, 위염, 위장염, 음식과 관련 있는 명치통증 | 위염 |
| | 중추 및 말초 신경계 장애 | 편두통 | - |
| | 일반 심혈관 질환 | 혈압변동, 혈압조절부전 | 혈압변동, 혈압조절부전 |
| | 기타 용어 | 인대복구 | - |
| | 중독 관련 용어 | 쏘임 | - |
| | 신생물 | 지방종 | - |
| | 심근, 심내막, 심막, 판막 질환 | 불안정협심증 | - |
| | 비뇨기계 질환 | 신우신염 | - |

4. 일반적 주의

- 1) 장기투여시는 심기능검사(맥박, 혈압, 심전도, X선 등)를 정기적으로 한다. 특히 서맥 및 저혈압을 일으킨 경우에는 감량하거나 투여를 중지한다. 또한 간기능, 신기능, 혈액상 등에 주의한다.
- 2) 베타차단제(프로프라놀롤염산염)을 투여중인 협심증 환자로서 갑자기 투여를 중지했을 때 증상이 악화되거나 심근경색을 일으킨 증례가 보고되어 있으므로 휴약이 필요한 경우에는 천천히 감량하면서 관찰을 충분히 한다. 의사의 지시없이 중단하지 않으며, 고령자에게서 특히 주의한다.
- 3) 염류 및(또는) 체액이 부족한 자(이뇨제 고용량 투여 등), 70세 이상 고령자, 초기 수축기 혈압 100

mmHg이하의 저혈압환자에게 처음투여 및 용량증가시 혈압강하효과가 증폭될 수 있으므로 투여 후 2시간까지 주의하여 관찰한다.

4) 클로니딘과 병용투여를 중단해야 할 때에는 이 약을 일단 중단한 후 수일동안 클로니딘의 용량을 점차적으로 줄여야 한다. 또한 클로니딘에서 이 약으로 변경하는 경우 클로니딘을 중단하고 며칠 후부터 이 약을 투여할 것이 권장된다.

5) 급격하게 투여를 중단하여서는 안되며(특히 만성안정협심증, 허혈심질환이 있는 환자는 협심증 발작의 빈도와 통증이 심해질 수 있으며, 드물게 심근경색 또는 일시적인 혈압상승이 일어날 수 있다.), 2주간 점차적으로 중단한다. 협심증 악화를 막기위해 필요할 때 항협심증약을 투여한다.

6) 심박수가 분당 55회 이하로 떨어지는 경우 용량을 점차 줄이고 분당 50회 이하로 떨어지는 경우 이 약 치료가 중단되어야 하며, 1도 방실차단이 있는 경우 주의하여 투약한다.

7) 다른 베타차단제와 마찬가지로 갑상샘기능항진증 증상을 은폐할 수 있다. 또한 갑상샘기능항진증 환자는 갑자기 투여를 중단하면 증상을 악화(예, 갑상샘항진증상 악화, 갑상샘독성발작 등) 시킬 수 있으므로 중단이 필요한 경우 환자의 상태를 충분히 관찰하며 1~2주간에 걸쳐 단계적으로 감량해야 한다. 또한 감량시 환자에게 신체적 활동을 줄이도록 한다.

8) 콘택트렌즈를 사용하는 자는 눈물이 감소될 수 있다.

9) 한국인을 대상으로 한 연구결과 CYP2D6 extensive metabolizer 보다 poor metabolizer 환자에서 카르베딜롤의 체내 동태가 높게 관찰되었는 바, CYP2D6 poor metabolizer 환자에서 주의하여 사용한다.

10) 수술 전 48시간은 투여하지 않는 것이 바람직하다. 심근기능을 감소시키는 마취제 투여시 매우 신중해야 한다.

11) 이 약의 복용량 적정 단계 동안 심근 수축력 감소로 심부전증의 악화를 초래할 수 있다.

12) 이 약의 첫 복용후, 치료 첫 주, 그리고 용량 증가시 혈압과 심전도를 주기적으로 검사할 것이 권장되며 유효용량에 도달하면 신장기능의 주기적인 검사도 실시할 것을 권장한다. 실신 혹은 과도한 혈압 강하를 줄이기 위해 이 약은 낮은 용량에서 시작해서 점차적으로 증량하며, 음식과 함께 복용할 것을 권장된다. 치료 시작시 환자는 운전 혹은 위험한 작업을 수행하지 않아야 한다.

13) 이 약은 도핑검사 시 실시되는 테스트들에서 양성 반응을 초래할 수 있는 유효성분을 포함하고 있다.

14) 심부전의 경우, 이 약의 치료가 2주 이상 중단되면 치료 용량은 다시 1일 2회 3.125mg (서방성 제제의 경우 1일 1회 8mg)이 권장되며 위의 용량 증량에 맞춰 용량을 증량시킬 것이 권장된다.

15) 이 약은 당뇨병환자에게 투여시 급격한 혈당강하가 은폐되거나 적게 나타날 수 있고, 혈당조절이 어려워질 수 있으므로 복용을 시작할 때, 혹은 혈당강하요법을 조절할 때 규칙적으로 혈당을 모니터링 해야 한다.

16) 이 약을 투여시 가역적인 신기능 장애가 나타날 수 있으므로 투여시작, 증량할 때 신기능을 모니터링 해야하며, 신기능이 악화되는 경우 이 약의 용량을 줄이거나 복용을 중지한다.

17) 울혈심부전 환자에게 이 약을 증량할 때 심부전이 악화되거나 체액 저류가 나타날 수 있다. 이러한 증상이 나타나면 이뇨제 용량을 조절해야 하고 임상적으로 안정될 때까지 이 약을 증량해서는 안 된다. 때때로 이 약을 감량하거나 중단할 필요가 있다.

18) 환자에 따라 어지럼, 졸음 등이 나타날 수 있으며 각성상태에 영향을 미치므로 운전, 기계조작 등에 주의하며, 특히 이 약의 투여시작, 용량변화, 치료변화, 알코올복용 시 주의한다.

19) 본제 투여 중에 매우 드물게 독성표피괴사증후군 (Toxic Epidermal Necrolysis) 및 스티븐스-존슨증후군 (Stevens-Johnson Syndrome)과 같은 중증 피부 이상반응이 보고되었으며, 본제에 기인할 가능성이 있는 중증 피부 이상반응을 경험한 환자에서 영구적으로 본제 투약을 중단해야 한다.

5. 상호작용

1) 이 약은 P-당단백질의 기질이면서 억제제이기 때문에 P-당단백질을 통해 운반되는 약물들의 생체이용률은 이 약을 병용투여하게 되면 증가할 수 있다. 그리고 이 약의 생체이용률은 P-당단백질의 유도제 또는 억제제에 따라 변할 수 있다.

2) CYP2D6와 CYP2C9의 억제제와 유도제는 입체선택적으로 이 약의 대사를 변화시켜 R-과 S-이성질체의 혈장 농도를 증가시키거나 감소시킬 수 있다.

3) 다른 혈압강화작용이 있는 약물이나 이상반응 중 혈압강화가 있는 약물(예, 바르비투르산염, 페노티아진 등의 진정제, 항우울제, 혈관확장제, 알코올 등)의 작용이 증가될 수 있으며, 레세르핀, 구아네티딘, 메틸도파, 클로니딘, 구안파신, MAO억제제 등과 병용시 심박수가 더욱 감소, 중증의 서맥이 나타날 수 있다.

4) 딜티아젬과 병용하여 경구투여시 심장의 전도장애(드물게 혈액학적 손상과 함께)가 보고되었다. 베라파밀, 딜티아젬 등 칼슘채널차단제, 아미오다론 등 부정맥치료제와 병용투여시 심박이 느려질 수 있고, 과도한 심기능 억제가 나타날 수 있으며, 방실전도장애의 위험을 높일 수 있으므로 심전도와 혈압을 주의깊게 모니터링해야 하며, 병용하여 정맥주사하여서는 안된다.

5) 고혈압환자에게 디곡신과 병용투여시 디곡신의 혈중농도가 약 15 %(최대 60 %) 상승되었다는 보고가 있으므로, 이 약의 복용을 시작, 중단할 때 및 용량을 조절할 때 디곡신 농도를 모니터링해야 한다. 또한 강심배당체와 병용시 심박수가 현저히 적어지고 방실전도가 지연될 수 있다.

6) 시클로옥시게나제 억제제(예, 아세틸살리실산, 코르티코스테로이드 등)는 이 약의 혈압강화효과를 낮출 수 있다.

7) 인슐린 또는 경구혈당강하제의 효과를 증강시킬 수 있으며, 저혈당증상(특히 심박수의 증가)이 은폐될 수 있다. 인슐린 또는 경구혈당강하제를 복용하는 환자의 경우 정기적으로 혈당을 모니터링 해야 한다.

8) Mixed function oxidase를 유도시키는 물질(예, 리팜피신 등)은 이 약의 혈장농도를 감소시키며, 상기 효소의 억제제(예, 시메티딘 등)는 간대사를 낮추어 이 약의 혈장농도를 증가시킬 수 있다.

9) 이 약을 마취제, 마약과 함께 복용 시 각각의 수축력 감소 효과와 혈압강화 효과를 상승시킬 수 있으므로 마취하는 동안 활력징후를 주의깊게 모니터링해야 한다.

10) 경구용 시클로스포린 제제를 복용하는 신장이식환자와 심장이식환자를 대상으로 실시한 두 개의 임상시험에서 이 약을 복용하기 시작한 후 시클로스포린의 혈장농도가 상승하였다. 이 약은 장에서 P-당단백질 활성을 저해하여 시클로스포린의 경우 흡수를 증가시키는 것으로 나타났다. 시클로스포린의 치료학적 농도를 유지하기 위해 시클로스포린의 용량을 평균 10 ~ 20 % 감량하는 것이 필요하다. 시클로스포린 농도의 개인간 변이가 크기 때문에 이 약을 투약하기 시작한 후 시클로스포린의 농도를 모니터링 해야 한다.

11) 12명의 건강한 피험자를 대상으로 한 임상시험에서 리팜피신의 투여는 주로 P-당단백질의 유도를 통해 이 약의 혈장농도를 감소시켜 이 약의 장 흡수를 감소시키고 항고혈압 효과를 감소시켰다.

12) CYP2C9의 억제제인 아미오다론은 카르베딜롤의 S-이성질체의 혈장농도를 2배 이상 증가시켰다. 따라서 아미오다론과 같은 CYP2C9의 억제제를 병용하는 경우 베타차단효과가 증가될 위험이 있으므로 서

맥 또는 심정지 등의 징후를 관찰해야 한다.

13) 베타차단제와 카테콜아민을 소실시키는 약물(예, 레세르핀, MAO억제제)을 복용하는 환자는 저혈압 그리고/또는 중증의 서맥 증상을 신중히 관찰해야 한다.

14) 비스테로이드소염진통제(NSAID)와 베타차단제를 병용투여시 혈압이 증가하고 혈압이 잘 조절되지 않을 수 있다.

15) 심장 비선택적인 베타차단제는 베타효능 기관지확장제의 기관지확장효과를 방해하므로 기관지확장제를 복용하는 천식환자의 경우 신중히 모니터링 해야 한다.

16) 항콜린에스터라제와 병용시 지나친 서맥이 위험이 있다.

17) 바클로펜과 병용시 혈압강하효과가 커지고 특히 기립저혈압의 위험이 있다.

18) 삼환계 항우울제 및 신경이완제와 병용시 혈관확장작용 및 기립저혈압의 위험 증가의 위험이 있다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부 및 임신하고 있을 가능성이 있는 여성에게는 안전성이 확립되어 있지 않기 때문에 투여하지 않는다. 베타차단제는 태반관류를 막아서 태아의 자궁 내 사망 혹은 기형아 출산, 조산 출산이 일어날 수 있다. 또한 신생아에게도 저혈당증, 서맥, 호흡저하, 그리고 고열 등을 일으킬 수 있다. 또한 급성폐부종 혹은 입원을 필요로 하는 심부전까지 나타날 수 있다.

2) 이 약의 대사물은 모유로 이행되므로, 이 약 복용 시 수유하지 않는다. 수유하는 여성에게는 이 약을 투여하지 않는다.

7. 소아에 대한 투여

18세 미만 소아 및 청소년에 대한 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않다. 중증 심부전이 있는 유아 및 소아에서 이 약의 투여에 의해 심한 저혈당 증상이 나타나 사망에 이른 예도 보고된 바 있다.

8. 고령자에 대한 투여

이 약은 주로 간에서 대사되는 약물이며, 중증 간장애 환자에서 혈중 농도 상승이 보고된 바 있다. 일반적으로 고령자는 간기능이 저하되어 있는 경우가 많기 때문에 혈중 농도가 상승할 우려가 있으며, 고령자에게서 과도한 혈압강하는 뇌경색 등이 일어날 우려가 있어 바람직하지 않다. 따라서 고령자에게 투여시 낮은 용량에서 투여를 시작하는 등 환자의 상태를 충분히 관찰하며 신중히 투여할 것이 권장된다.

9. 과량투여시의 처치

과량투여시 혈압의 뚜렷한 강하, 심박이 느려짐, 심근약화, 심장성 쇼크, 심장정지, 호흡곤란, 기관지경련, 구토, 의식장애, 전신발작 등이 일어날 수 있다. 이러한 증상이 발생하면 즉시 의사에게 보고하여 적절한 조치를 취한다. 과량 투여시 환자는 바로누운자세를 취하도록 하고 위세척, 구토유도 등으로 약을 제거한다. 이 약은 혈액 투석에 의해 제거되기 어렵다.

쇼크 증상과 함께 중증 중독의 경우, 이 약의 제거 반감기가 꽤 길기 때문에, 해독제와 함께 보조적 치료가 충분히 오랫동안 지속되어야 한다. 해독제 치료 기간은 과잉 투여의 위중도에 따라 달라진다. 보조 치료는 환자의 회복때까지 지속되어야 한다.

10. 적용상의 주의

1) 이 약은 좌심실박출률 45% 이하, 휴식시 심박수가 분당 65회 이상이며 기본적인 심부전 치료가 최소 4주 이전에 안정된 환자(NYHA Class나 기본 치료에 변동이 없으며 증상악화로 입원하는 경우가 발생하지 않는 경우)에게 투여한다.

2) 증량 시마다 의사는 반드시 환자의 심부전 증상의 악화, 혈관확장으로 인한 이상반응(혈압강하, 어지

림)이 나타나는지 확인하며, 정기적인 검진(심기능, 체중, 혈압, 심박수 등)을 실시해야 한다. 일시적으로 심부전 증상이 악화되거나 체액이 저류되는 경우에는 이노제의 용량을 높여 치료하며, 때때로 이 약의 용량을 줄이거나 일시적으로 투약을 중단한다. 2주 이상 휴약하였다가 다시 복용하기 시작할 경우에는 초기용량(1일 2회 3.125mg (서방성 제제의 경우 1일 1회 8mg)) 부터 시작하며 '용법·용량'에 따른다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 어린이의 손이 닿지 않도록 주의한다.
- 2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.

12. 전문가를 위한 정보

가. 약동학적 정보

1) 시험약 딜라트렌에스알정64밀리그램(카르베딜롤)과 대조약 딜라트렌에스알캡슐64밀리그램(카르베딜롤)의 2x2 교차시험으로 각 1정, 1캡슐씩 건강한 성인에게 공복 및 식후 시 단회 경구투여하여 48명(공복) 및 49명(식후)의 혈중 카르베딜롤을 측정된 결과, 비교평가항목치(AUCt, Cmax)를 로그변환하여 통계처리하였을 때, 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였다.

<공복>

| 구분 | 비교평가항목 | 참고평가항목 | | | |
|---------------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------|-----------------------|-----------------------|
| | | AUC _{0~48} (hr · ng/mL) | C _{max} (ng/mL) | T _{max} (hr) | t _{1/2} (hr) |
| 대 조 약 | 딜라트렌에스알캡슐64밀리그램(카르베딜롤) [(주)중근당] | 594.2±236.8 | 76.75±25.04 | 0.75 (0.50~6.00) | 11.5±9.02 |
| 시 험 약 | 딜라트렌에스알정64밀리그램(카르베딜롤) [(주)중근당] | 537.1±245.5 | 73.71±28.83 | 1.50 (0.50~5.00) | 11.8±7.77 |
| 90% 신뢰구간* (기준: log 0.8 ~ log 1.25) | | log 0.8534 ~ 0.9428 | log 0.8879 ~ 1.0130 | - | - |

(AUCt, Cmax, t1/2 ; 평균값 ± 표준편차, Tmax ; 중앙값(범위), n = 48)
AUCt : 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 t까지의 혈중농도-시간곡선하면적
Cmax : 최고혈중농도
Tmax : 최고혈중농도 도달시간
t1/2 : 말단 소실 반감기
* 비교평가항목치를 로그변환한 평균치 차의 90%신뢰구간

<식후>

| 구분 | 비교평가항목 | 참고평가항목 | | | |
|-----|-----------------|-------------------------------------|-----------------------------|-----------------------|-----------------------|
| | | AUC _{0~48} (hr · ng/mL) | C _{max} (ng/mL) | T _{max} (hr) | t _{1/2} (hr) |
| 대 조 | 딜라트렌에스알캡슐64밀리그램 | 736.0±334.5 | 102.0±41.10 | 6.00 | 6.39±1.87 |

| | | | | | |
|--|---------------------------------------|------------------------|------------------------|---------------------|-----------|
| 약 | 램(카르베딜롤) [(주)종근당] | | | (3.00~12.00) | |
| 시 험 약 | 딜라트렌에스알정64밀리그램 (카르베딜롤) [(주)종근당] | 702.0±331.3 | 105.6±42.17 | 4.50 (2.00~6.50) | 6.99±2.36 |
| 90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25) | | log 0.9163 ~ 0.9907 | log 0.9587 ~ 1.1296 | - | - |
| (AUCt, Cmax, t1/2 ; 평균값 ± 표준편차, Tmax ; 중앙값(범위), n = 49) AUCt : 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 t까지의 혈중농도-시간곡선하면적 Cmax : 최고혈중농도 Tmax : 최고혈중농도 도달시간 t1/2 : 말단 소실 반감기 * 비교평가항목치를 로그변환한 평균치 차의 90%신뢰구간 | | | | | |

2) 의약품동등성시험기준 제7조제2항에 따라, 시험약 딜라트렌에스알정32밀리그램(주종근당)은 대조약 딜라트렌에스알정64밀리그램(주종근당)과의 비교용출시험자료를 제출하였으며, 대조약과 용출양상이 동등하다. 이에 따라 해당 자료로서 생물학적동등성을 입증하였다.