

안전성 · 유효성 검토서

(■ 최초, □ 변경)

2009. . .

의약품수입품목허가신청(신약)

담당자	연구관	과 장
왕소영	고용석	최기환

① 신청자	(주)한국세르비에	② 문서번호	20080078005, 20080078001 (2008.7.11.)														
③ 제품명	프로코라란 5밀리그램, 7.5밀리그램 (이바브라딘염산염)		④ 분류번호	의약품, 수입, 전문 분류번호 : 219													
⑤ 원료약품 분량 (주성분)	이 약 1정 (102mg) 중 <table border="1"><thead><tr><th rowspan="2">배합 목적</th><th rowspan="2">원료명</th><th colspan="2">분 량</th><th rowspan="2">단 위</th></tr><tr><th>5mg 정</th><th>7.5mg 정</th></tr></thead><tbody><tr><td>주성분</td><td>이바브라딘 염산염 (이바브라딘으로서)</td><td>5.39 (5.0)</td><td>8.085 (7.5)</td><td>밀리그램</td></tr></tbody></table>					배합 목적	원료명	분 량		단 위	5mg 정	7.5mg 정	주성분	이바브라딘 염산염 (이바브라딘으로서)	5.39 (5.0)	8.085 (7.5)	밀리그램
배합 목적	원료명	분 량		단 위													
		5mg 정	7.5mg 정														
주성분	이바브라딘 염산염 (이바브라딘으로서)	5.39 (5.0)	8.085 (7.5)	밀리그램													
⑥ 성 상	한 면에  모양, 다른 면에 “5”/“7.5”가 새겨진 연어살색의 장방형 (삼각형) 필름코팅정																
⑥ 신청효능·효과	만성 안정형 협심증 -정상적인 동(sinus)리듬을 가지고 있고 베타 차단제에 대하여 금기이 거나 내성이 없는 환자에서의 증상적 치료 -(EMA 허가사항) symptomatic treatment of chronic stable angina pectoris in patients with normal sinus rhythm, who have a contra-indication or intolerance for beta-blockers.																
⑦ 신청용법·용량	이 약의 권장 초회량은 5mg이며, 1일 2회 투여한다. 치료를 시작한 지 3~4주 후에 치료 효과에 따라 이 약 7.5mg을 1일 2회 투여하여 증량할 수 있다. 투약 중 안정시 심박수가 50회/분 이하로 지속적으로 감소하거나 환 자가 어지러움, 피로 또는 저혈압과 같은 서맥과 관련된 증상을 경험 하는 경우, 이 약 2.5mg을 1일 2회 투여(5mg 정제를 반으로 나누어 1일 2회 투여)하는 등 감량하도록 용량을 조절한다. 심박수가 50회/분 이하이거나 서맥 증상이 지속되는 경우, 치료를 중 단한다(사용상의 주의사항 1. 경고항 참조).																

	<p>이 약은 아침과 저녁, 1일 2회 식사 후 바로 복용한다.</p> <p>고령자에 대한 투여 이 약은 75세 이상의 고령 환자들에 대해서는 제한된 수에서 연구되었기 때문에, 필요하다면 고용량으로 증량하기 전에 저용량으로 치료를 시작하는 것(2.5mg 1일 2회 투여, 예로 5mg 정제를 반 알 나누어 1일 2회 투여)을 고려한다.</p> <p>신부전 환자 신부전이 있거나 크레아티닌 청소율이 15mL/분 이상인 환자에서는 용량 조절이 필요하지 않다. 크레아틴 청소율이 15mL/분 이하인 환자에 대한 자료가 없으므로, 이러한 환자군에서는 주의하여 사용한다.</p> <p>간장애 환자 경증의 간 장애가 있는 환자에서는 용량 조절이 필요하지 않다. 이 약을 중증도의 간 장애 환자에게 투여 시 주의해야 한다. 중증의 간 부전 환자를 대상으로 한 연구가 수행되지 않았고 전신 노출의 큰 증가가 예상되므로 중증의 간 부전 환자에게 이 약을 투여해서는 안 된다(사용상의 주의사항 2. 다음 환자에는 투여하지 말 것 참조).</p> <p>소아 및 청소년 소아 및 청소년을 대상으로 이 약의 안전성 및 유효성이 연구되지 않았으므로 소아 및 청소년에서 이 약의 복용은 권장되지 않는다.(EMA 허가사항)</p>
⑧ 저장방법 및 유효기간	밀폐용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 36개월
⑨ 기원 및 개발의 경위	benzocycloalkane유도체로 이바브라딘 염산염(S-isomer). 심장의 동방결절의 심장조율자인 I _f 전류에 대한 선택적 및 특이적 저해제로 순수 심박수를 감소시켜 안정형 협심증에 사용
⑩ 약리작용 기전	동방결절의 I _f 전류 선택적 특이적 저해
⑪ 국내외사용현황	◦ EMA 허가 : Les Laboratoires Servier – Procoralan 7.5mg, 5mg film-coated tablets (허가일, 2005.10.25)

붙임 1. 검토의견서 (시정사항)

○ 효능·효과, 용법·용량, 사용상의 주의사항, 저장방법 및 사용(유효)기간을 다음과 같이 시정하였습니다.

가. 효능·효과

만성 안정형 협심증 - 정상 동리듬 (normal sinus rhythm)을 가지고 있으며, 베타차단제를 투여할 수 없거나, 내약성이 좋지 않은 환자에서의 증상적 치료

나. 용법·용량

이 약의 권장 초회용량은 1일 2회, 1회 5밀리그램으로, 아침과 저녁 식사 후 바로 복용한다. 치료 시작 3~4주 후 치료효과에 따라 1일 2회, 1회 7.5밀리그램까지 증량할 수 있다.

이 약 투여 중 분당 50회 이하의 심박수 또는 서맥 증상(예 : 어지러움, 피로 또는 저혈압 등)이 나타나는 경우, 감량 투여 또는 투여 중단을 고려한다(사용상의 주의사항 중 4. 일반적 주의 항 참조).

간장애 환자

경증의 간장애 환자에서는 용량 조절이 필요하지 않으나, 중등증의 간장애 환자에서는 이 약을 주의해서 투여해야 한다. 중증 간장애 환자의 경우 사용경험이 없으며, 전신 노출의 많은 증가가 예상되므로 이 약을 투여해서는 안 된다(사용상의 주의사항 중 1. 다음 환자에는 투여하지 말 것 및 2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것 항 참조).

신장애 환자

경증 및 중등증의 신장애 환자(크레아티닌 청소율 : 15mL/분 이상)에서는 용량 조절이 필요하지 않다. 중증의 신장애 환자(크레아틴 청소율 : 15mL/분 미만)에 대한 사용경험이 제한적이므로 이 약의 투여가 권장되지 않는다.

고령자

75세 이상의 고령자에 대한 사용경험이 제한적이므로 이 약의 투여가 권장되지 않는다.

소아 및 청소년

만 18세 미만의 소아 및 청소년 환자에 대한 안전성·유효성이 확립되어 있지 않으므로 이 약의 투여가 권장되지 않는다.

다. 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것.

- 1) 이 약의 구성성분에 대해 과민증이 있는 환자
- 2) 투여 전 안정시 심박수가 분당 60회 이하인 환자
- 3) 심인성 쇼크 환자
- 4) 급성 심근 경색 환자
- 5) 중증의 저혈압(90/50 mmHg 미만) 환자
- 6) 중증의 간장애 환자
- 7) 동기능 부전 증후군(Sick sinus syndrome) 환자
- 8) 동방 차단(Sino-atrial block) 환자
- 9) NYHA 기능 분류 III-IV 등급에 해당하는 심부전 환자(충분한 자료가 확보되어 있지 않음)
- 10) 심장박동조절장치(Pacemaker) 의존하는 환자
- 11) 불안정형 협심증인 환자
- 12) 3도의 방실 차단(AV-block) 환자
- 13) 아졸계 항진균제(케토코나졸, 이트라코나졸), 마크로라이드계 항생제(클래리스로마이신, 에리스로마이신, 조사마이신, 텔리스로마이신), HIV 단백질분해효소 저해제(넬피나비르, 리토나비르)과 같은 강력한 CYP3A4 억제제 및 네파조돈을 병용투여하는 환자 (5. 상호작용 항 참조)
- 14) 임부 및 수유부(6. 임부 및 수유부 항 참조)
- 15) 유전적 원인이 있는 갈락토스 불내성, 유당-갈락토스 흡수장애 또는 Lapp 유당결핍 환자 (이 약은 유당을 함유하고 있다.)

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.

- 1) 중등증의 간장애 환자
- 2) 이 약 투여 중 심박수가 분당 50회 이하로 감소하거나 서맥과 관련된 증상(예 : 어지러움, 피로, 저혈압 등)을 경험한 환자 (4. 일반적 주의 항 참조)
- 3) NYHA 기능 분류 II 등급에 해당하는 심부전 환자 및 자각증상이 없는 좌심실 부전 환자 (4. 일반적 주의 항 참조)
- 4) 경증 또는 중등증의 저혈압 환자 (4. 일반적 주의 항 참조)

3. 이상반응

이 약은 약 5,000명의 피험자를 대상으로 임상시험을 실시하였으며, 치료적 탐색 및 치료적 확증 임상시험(2상 및 3상)에서 약 2,900명의 환자가 이 약을 투여 받았다.

이 약의 가장 흔한 이상반응은 용량-의존적이며 약물의 약리효과와 관련이 있다.

다음의 이상반응은 임상시험동안 보고된 것으로 발현 부위 및 발생 빈도에 따라 다음과 같이

분류하였다: 매우 흔함(>1/10); 흔함 (>1/100, <1/10); 흔하지 않음(>1/1000, <1/100); 드묾(>1/10000, <1/1000); 매우 드묾 (<1/10000). 알려지지 않음(가용할 수 있는 자료로부터는 추정할 수 없다.)

1) 심혈관 이상

가. 흔함

① 서맥 : 환자의 3.3%가 특히 투여시작 후 2개월 내지 3개월 이내에 서맥을 보고하였다. 환자의 0.5%에서 40회/분 이하의 중증의 서맥을 경험하였다.

② 1도 방실차단(AV-block)

③ 심실 주기외수축

나. 흔하지 않음

① 빈맥, 심실위 주기외수축

임상시험 중 보고된 다음의 이상반응들은 대조약과 유사한 발생율 또는 다음과 같은 기저 질환과의 관련성을 보였다; 동 부정맥(sinus arrhythmia), 불안정형 협심증, 협심증 악화, 심방세동, 심근허혈, 심근경색 및 심실성 빈맥

2) 시각 이상

가. 매우 흔함

① 발광 현상(안내 섬광): 환자의 14.5%에서 보고되었으며, 시야의 한정된 영역이 일시적으로 강화된 밝음으로 설명된다. 이러한 현상은 보통 빛 강도의 갑작스러운 변동에 의해서 유발된다. 안내 섬광의 발현은 일반적으로 투여 후 2개월 이내에 발생하며 이후 반복적으로 발생할 수 있다. 안내 섬광의 강도는 일반적으로 경증 내지 중등도였다. 모든 안내 섬광은 투여 중 또는 투여 종료 후 회복되었으며, 대부분(77.5%)의 경우 투약 기간 중 회복되었다. 안내 섬광과 관련하여 일상 생활의 변화를 경험하거나 투여를 중단한 환자는 1% 미만이었다.

나. 흔함

① 시야 흐림

3) 위장관 이상

가. 흔하지 않음

① 구역

② 변비

③ 설사

4) 일반적 이상

가. 흔함

- ① 두통, 일반적으로 투약 후 1개월 이내 발생
- ② 어지러움, 서맥과 관련 가능성이 있음

나. 흔하지 않음

- ① 현기증
- ② 호흡곤란
- ③ 근육 경련

5) 검사실 검사

가. 흔하지 않음

- ① 고뇨산혈증
- ② 호산구증가증
- ③ 혈중 크레아티닌 상승

4. 일반적 주의

1) 부정맥 환자

이 약은 부정맥의 치료 또는 예방에는 효과적이지 않으며, 빈맥이 발생할 경우 이 약의 유효성이 소실될 가능성도 있다(심실 또는 심실위 빈맥). 따라서, 심방 세동이 있거나 동결절(sinus node)의 기능을 저해하는 부정맥이 있는 환자에게 이 약은 권장되지 않는다.

이 약을 투여받은 환자에게는(지속성 또는 발작성) 심방 세동 발생에 대하여 정기적인 임상 모니터링을 받을 것을 권장하며, 임상적 징후(협심증의 악화, 가슴 두근거림, 불규칙적인 맥박)가 보이는 경우 심전도 모니터링도 실시한다.

2) 2도 방실차단(AV-block) 환자

2도 방실차단 환자에게 이 약이 권장되지 않는다.

3) 심박수가 낮은 환자

이 약을 투여하기 전 안정시 심박수가 분당 60회 이하인 환자에게 이 약을 투여해서는 안 된다. (1. 다음 환자에는 투여하지 말 것 항 참조).

이 약 투여 중 심박수가 분당 50회 이하로 감소하거나 서맥과 관련된 증상(예 : 어지러움, 피로, 저혈압 등)이 나타나는 경우 감량(예 : 1일 2회, 1회 2.5밀리그램(5밀리그램 정제의 1/2정))투여가 고려될 수 있다. 만약 분당 50회 미만의 심박수 또는 서맥 증상이 지속된다면 이 약의 투여를 중단해야 한다(용법·용량 항 참조).

4) 다른 항협심증 치료제와의 병용투여

이 약과 베라파밀 또는 딜티아젬 등 심박수를 감소시키는 칼슘채널차단제의 병용투여는 권장하지 않는다. 이 약과 니트레이트 및 아미노디핀 등의 디히드로피리딘계 칼슘채

널 차단제와 병용투여시 안전성 관련 문제가 보고된 바 없다. 디히드로피리딘계 칼슘채널 차단제와 병용투여시 이 약의 상가효과는 입증되지 않았다.

5) 만성 심부전 환자

이 약의 투여를 고려하기 전에 심부전은 적절히 조절되어야 한다. 임상적 유효성 및 안전성에 대한 자료가 부족하므로 NYHA 기능 분류 III-IV등급에 해당하는 심부전 환자에게는 이 약을 투여해서는 안 된다(2. 다음 환자에는 투여하지 말 것 항 참조). NYHA 기능 분류 II등급에 해당하는 심부전 환자 및 자각증상이 없는 좌심실 부전 환자에서도 사용경험이 제한적이므로 이 약을 주의해서 투여한다.

6) 뇌졸중 환자

뇌졸중에 대한 유용한 자료가 없으므로, 뇌졸중이 일어난 직후 이 약을 투여하는 것은 권장하지 않는다.

7) 시각기능

이 약은 망막 기능에 영향을 미친다. 아직 이 약의 망막에 대한 독성 작용을 입증하는 증거는 없으나 이 약으로 1년 이상 장기 투여 시 망막 기능에 대한 작용은 현재까지 알려져 있지 않다. 예상하지 못한 시각 기능 저하가 발생할 경우 투여 중단을 고려한다. 이 약을 망막색소변성이 있는 환자에게 투여시 주의하여야 한다.

8) 저혈압 환자

경증 또는 중등증의 저혈압 환자에 대한 연구 자료가 제한적이므로, 이 약을 주의하여 투여해야 한다. 중증의 저혈압 환자(혈압이 90/50mmHg 미만)에 이 약을 투여해서는 안 된다 (1. 다음 환자에는 투여하지 말 것 항 참조).

9) 심방 세동-부정맥 환자

이 약을 투여 받은 환자에서 약리학적 심장율동전환(cardioversion)가 시작되었을 때 동리듬(sinus rhythm) 회복 시 (과다한) 서맥의 위험에 관한 증거는 없다. 광범위한 자료는 없으나, 이 약의 최종 투여 후 24시간 동안 긴급하지 않은 직접적인 전류의 심장율동전환(non urgent DC-cardioversion)이 발생하는 것을 고려한다.

10) 선천성 QT 증후군(Congenital QT Syndrome)이 있거나 QT 연장 약물(QT prolonging medical products)을 투여하는 환자

이 약은 선천성 QT 증후군이 있거나 QT 연장 약물을 투여하는 환자에게는 사용하지 않는다(5. 상호작용 항 참조). 병용투여가 필요한 경우, 면밀한 심장 모니터링이 필요하다.

5. 상호작용

1) 약력학적 상호작용

가. 병용투여가 권장되지 않는 약물

① QT를 연장시키는 약물

- 심혈관성 QT 연장 약물(예: 퀴니딘, 디소피라미드, 베프리딜, 소타롤, 이부틸라이드,

아미오다론)

- 비 심혈관성 QT 연장 약물(예: 피모지드, 지프라시돈, 세틴돌, 메플로퀸, 할로판드린, 펜타미딘, 시사프라이드, 정주용 에리스로마이신)

심박수 감소로 QT 연장이 악화될 수 있으므로 심혈관성 및 비심혈관성 QT 연장 약물과 이 약의 병용 투여를 피한다. 병용 투여가 필요한 경우에는 정밀한 심장 모니터링이 필요하다(3. 이상반응 항 참조).

2) 약동학적 상호작용

가. 사이토크롬 P450 3A4 (CYP3A4)

이 약은 CYP3A4에 의해서만 대사되며, 이 효소의 매우 약한 저해제이다. 이 약은 CYP3A4의 다른 기질 약물들(경미하거나, 중등도 및 강력한 저해제 모두 포함)의 대사 및 혈장농도에 영향을 미치지 않았다. CYP3A4 저해제 및 유도제들은 이 약과 임상적으로 유의한 수준의 상호작용을 나타내어 이 약의 대사 및 약동학에 영향을 미친다. 약물상호작용에 대한 연구는 CYP3A4 저해제가 이 약의 혈장농도를 증가시키고 CYP3A4 유도제들은 이 약의 혈중농도를 감소시키는 것으로 보고되었다. 이바브라딘의 증가된 혈중 농도는 과도한 서맥의 위험과 관련될 수 있다(3. 이상반응 항 참조).

3) 병용 투여 금기인 약물

이 약은 아졸계 항진균제(케토코나졸, 이트라코나졸), 마크로라이드계 항생제(클래리스로마이신, 에리스로마이신, 조사마이신, 텔리스로마이신), HIV 단백질분해효소 저해제(넬피나비르, 리토나비르)와 같은 강력한 CYP3A4 억제제 및 네파조돈과 병용 투여해서는 안 된다(2. 다음 환자에는 투여하지 말 것 참조). 강력한 CYP3A4 저해제인 케토코나졸(1일 1회 200 밀리그램 투여) 및 조사마이신(1일 2회 1 그램 투여)은 이바브라딘의 평균 혈장 농도를 7~8배 증가시켰다.

4) 병용 투여가 권장되지 않는 약물

중등도의 CYP3A4 저해제 : 건강한 피험자 및 환자를 대상으로 약물상호작용 연구한 결과, 심박수를 감소시키는 약물인 딜티아젬 또는 베라파밀과 이 약의 병용투여는 이 약의 혈중 약물량을 증가시켰고(AUC의 2~3배 증가), 심박수 5 bpm을 추가로 감소시켰다. 따라서, 이러한 약물들과 이 약의 병용투여는 권장되지 않는다(1. 다음 환자에 투여하지 말 것 참조).

5) 주의를 요하는 병용 투여

가. 중등도의 CYP3A4 저해제: 다른 중등도의 CYP3A4 저해제(예를 들면, 플루코나졸)와 이 약의 병용 투여는 이 약 초회량 2.5mg을 1일 2회 투여시 고려할 수 있고, 안정시 심박수가 60회/분 이상인 경우에는 심박수를 모니터링 하면서 병용 투여하는 것을 고려할 수 있다.

나. 자몽주스: 이 약을 자몽주스와 동시에 복용 시 이 약의 노출이 2배 증가하였다. 따라서 이 약을 투여 하는 동안 자몽주스의 섭취를 제한하여야 한다.

다. CYP3A4 유도제 : CYP3A4 유도제(예: 리팜피신, 바르비탈산, 페니토인, 세인트존스 워트 (St. John's Wort, Hypericum perforatum))는 이 약의 노출 및 활성을 감소시킬 수 있다. CYP3A4를 유도하는 약물과 병용 투여하는 경우 이 약의 용량 조절이 요구될 수 있다. 세인트존스 워트(St. John's Wort)와 이 약 10 밀리그램을 1일 2회의 병용 투여는 이바브라딘의 AUC를 반으로 감소시켰다. 이 약 투여 중에는 세인트존스 워트(St. John's Wort) 섭취를 제한하여야 한다.

6) 기타의 병용투여

약물 상호 작용을 연구한 결과, 다음의 약물들이 이 약의 약력학 및 약동학에 미치는 영향은 임상적으로 유의하지 않았음을 보여주었다: 프로톤 펌프 저해제(오메프라졸, 란소프라졸), 실데나필, HMG CoA 환원효소 저해제(심바스타틴), 디히드로피린계 칼슘 채널차단제(암로디핀, 라시디핀), 디곡신 및 와파린. 또한, 이 약은 심바스타틴, 암로디핀, 라시디핀의 약동학, 디곡신 및 와파린의 약동학 및 약력학, 아스피린의 약동학에 임상적으로 유의한 효과를 나타내지 않았다.

주요 3상 임상시험에서 다음의 약물들은 제한되지 않았고 안전성 문제에 대한 증거없이 이 약과 일상적으로 병용되었다. : 안지오텐신전환효소저해제, 안지오텐신II 길항제, 이뇨제, 속효성 및 지속성 니트레이트, HMG CoA 환원효소 저해제, 피브레이트, 프로톤 펌프 저해제, 경구 당뇨병제제, 아스피린 및 기타 항혈소판제제

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

임부에서 이 약의 사용에 대한 적절한 자료는 없다. 동물 생식시험 결과 배 태자 독성 및 최기형성 효과가 나타났다. 사람에서의 잠재적인 위험은 알 수 없으므로 이 약은 임신부에게 투여해서는 안 된다.

동물시험 결과, 이 약은 유즙으로 분비되었다. 따라서 이 약은 수유부에게 투여해서는 안 된다.

7. 과량 투여시의 처치

이 약의 과량 투여는 중증의 지속적인 서맥을 유발할 수 있다(3. 이상반응 항 참조).

중증의 서맥은 전문가에 의해 대증 요법으로 치료한다. 혈액학적 내성이 적은 서맥인 경우, 이소프레날린(isoprenaline)과 같은 베타 흥분제를 정맥주사하는 등의 대증 요법을 고려할 수 있다. 필요하다면 일시적인 심전기조율(cardiac electrical pacing)로 대체할 수 있다.

8. 운전 및 기계 조작에 대한 영향

건강한 피험자를 대상으로 이 약이 운전에 대하여 미칠 수 있는 영향을 평가한 결과, 이 약은 운전 행위에 어떠한 변화도 일으키지 않는다는 것이 입증되었다. 또한, 이 약은 운전 및 기계조작 능력에 대해서도 영향을 미치지 않았다. 그러나 이 약은 주로 안내 섬광을 포함한 일시적인 발광 현상을 일으킬 수 있다(3. 이상반응 항 참조). 따라서 빛의 강도의

갑작스러운 변화가 일어날 수 있는 환경, 특히 야간 운전 시 이러한 발광 현상이 발생할 수 있음을 고려한다.

9. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
- 2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고 원인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의해야 한다.

라. 저장방법 및 사용(유효)기간 : 기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 36개월