

안 전 성 유효 성 검 토 서

(■ 최초, □ 변경)

2012년 11월 16일

담당자	연구관	과 장

① 회 사 명	보령제약(주)	② 문서번호	접수 : 20120106311, 20120106322 (2012.7.31.)
③ 제 품 명	카나브플러스정 60/12.5mg 카나브플러스정 120/12.5mg	④ 구분	의약품, 수입, 전문 분류번호 : 214 (혈압강 하제)
⑤ 원료약품분량	<ul style="list-style-type: none"> ◦ 카나브플러스정 60/12.5mg: 이 약 1정 (171mg) 중 피마살탄칼륨삼수화물 66.01mg, 히드로클로로티아지드 12.50mg ◦ 카나브플러스정 120/12.5mg: 이 약 1정 (342mg) 중 피마살탄칼륨삼수화물 132.02mg, 히드로클로로티아지드 12.50mg 		
⑥ 성 상	<ul style="list-style-type: none"> ◦ 카나브플러스정 60/12.5mg: 연한 황색의 타원형 필름코팅정 ◦ 카나브플러스정 120/12.5mg: 주황색의 타원형 필름코팅정 		
⑦ 신청효능·효과	◦ 본태성 고혈압		
⑧ 신청용법·용량	<ul style="list-style-type: none"> ◦ 성인 이 약의 권장 용량은 1일 1회 카나브플러스정60/12.5밀리그램 1정으 로 식사와 관계없이 투여한다. 이 용량에서 혈압이 적절히 조절되지 않는 경우 1일 1회 카나브플러스정120/12.5밀리그램으로 증량할 수 있 다. 가능하면 매일 같은 시간(예 : 아침)에 복용하는 것이 권장된다. ◦ 소아 만 18세 이하의 소아 및 청소년 환자에 대한 안전성·유효성은 확립되 어 있지 않다. 		
⑨ 신청저장방법 및 사용기간	<ul style="list-style-type: none"> ◦ 차광기밀용기, 1~30℃ 보관 ◦ 사용기간 : 제조일로부터 12개월 		

⑩ 기원 및 개발경위	◦ 피마살탄과 히드로클로로티아지드의 복합제															
⑪ 약리작용기전	◦ 피마사탄 : Angiotensin Receptor Blocker ◦ 히드로클로로티아지드 : 이뇨제															
⑫ 국내외 사용현황	◦ 단일제 국내 허가현황															
	<table border="1" data-bbox="416 510 1254 741"> <thead> <tr> <th data-bbox="416 510 536 566">성분명</th> <th data-bbox="536 510 924 566">피마살탄칼륨삼수화물</th> <th data-bbox="924 510 1254 566">히드로클로로티아지드</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="416 566 536 613">제조사</td> <td data-bbox="536 566 924 613">보령제약(주)</td> <td data-bbox="924 566 1254 613">유한양행(주)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="416 613 536 651">제품명</td> <td data-bbox="536 613 924 651">카나브정</td> <td data-bbox="924 613 1254 651">다이크로질정</td> </tr> <tr> <td data-bbox="416 651 536 698">용 량</td> <td data-bbox="536 651 924 698">60mg, 120mg</td> <td data-bbox="924 651 1254 698">25mg</td> </tr> <tr> <td data-bbox="416 698 536 741">허가일</td> <td data-bbox="536 698 924 741">2010.9.9</td> <td data-bbox="924 698 1254 741">1960.4.29</td> </tr> </tbody> </table>	성분명	피마살탄칼륨삼수화물	히드로클로로티아지드	제조사	보령제약(주)	유한양행(주)	제품명	카나브정	다이크로질정	용 량	60mg, 120mg	25mg	허가일	2010.9.9	1960.4.29
	성분명	피마살탄칼륨삼수화물	히드로클로로티아지드													
	제조사	보령제약(주)	유한양행(주)													
	제품명	카나브정	다이크로질정													
용 량	60mg, 120mg	25mg														
허가일	2010.9.9	1960.4.29														
⑬ 관련조항	◦ 의약품의 품목허가신고심사 규정(식품의약품안전청고시 제2011-28호, 2011.6.30.) 별표1의 Ⅱ. 자료제출의약품 3. 유효성분의 새로운 조성 (단일제 근거 새로운 조성 복합제)															
⑭ 검토결과	시정적합 시정사항 ○ 효능·효과, 용법·용량, 사용상의주의사항을 붙임과 같이 시정하였음.															
붙임1. 시정사항 1부 붙임2. 안전성·유효성 검토요약																

<붙임 1> 시정사항[보령제약(주)-카나브플러스정60/12.5mg, 120/12.5mg]

○ 효능·효과, 용법·용량, 사용상의주의사항을 다음과 같이 시정하였음.

□ 효능·효과

피마살탄 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 본태성 고혈압

□ 용법·용량

◦ 성인

이 약의 권장용량은 1일 1회 1정으로, 식사와 관계없이 물과 함께 복용한다. 가능하면 매일 같은 시간(예: 아침)에 복용할 것이 권장된다.

이 약을 투여하기 전에 피마살탄 단독으로 용량 조절할 것이 권장된다. 피마살탄 60밀리그램으로 혈압이 적절히 조절되지 않는 경우 다음의 용법·용량에 따라 이 약으로 전환하는 것을 고려할 수 있다.

- 카나브플러스정 60/12.5밀리그램 : 피마살탄 60밀리그램 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에 투여한다.
- 카나브플러스정 120/12.5밀리그램 : 카나브플러스정 60/12.5밀리그램 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에 투여한다.

◦ 고령자

만 70세 이하의 고령자에 대해 초기 용량 조절이 필요하지 않다. (사용상의 주의사항 중 10. 고령자에 대한 투여 항 참조)

◦ 신장애 환자

경증 내지 중등증의 신장애 환자(creatinine clearance 30 ~ 80 mL/min)에서 용량 조절이 필요하지 않으나, 중증의 신장애 환자(creatinine clearance < 30 mL/min)의 경우 이 약을 투여하지 않는다(사용상의 주의사항 중 2. 다음 환자에는 투여하지 말 것 항 참조).

◦ 간장애 환자

경증의 간장애 환자에서 용량 조절이 필요하지 않으나, 중등증 내지 중증의 간장애 환자의 경우 이 약을 투여하지 않는다 (사용상의 주의사항 중 2. 다음 환자에는 투여하지 말 것 항 참조).

◦ 소아

만 18세 이하의 소아 및 청소년 환자에 대한 안전성·유효성은 확립되어 있지 않다.

□ 사용상의 주의사항

1. 경고

이 약과 같이 레닌-안지오텐신계에 직접 작용하는 약물을 임부(임신 제2~3기)에 투여시, 태아 및 신생아 손상 및 사망이 일어날 수 있으므로, 이 약 복용하는 동안 임신이 확인될 경우 이 약의 투여를 즉시 중단해야 한다. (7. 임부에 대한 투여 및 8. 수유부에 대한 투여 항 참조)

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 이 약 또는 이 약에 함유된 성분에 대하여 과민증이 있는 환자
- 2) 티아지드계 이뇨제 및 설폰아미드 계열 약물에 과민증 또는 그 병력이 있는 환자
- 3) 임부 또는 수유부 (7. 임부에 대한 투여 및 8. 수유부에 대한 투여 항 참조)
- 4) 급성 또는 중증의 신부전 환자, 신장투석 환자, 무뇨 환자
- 5) 중등증 내지 중증의 간장애 환자
- 5) 담도폐쇄 환자
- 6) 저나트륨혈증, 저칼륨혈증, 고칼슘혈증 환자
- 7) 에디슨병 환자
- 8) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해 효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다.

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 1) 혈액량이나 염이 감소된 환자
혈액량이나 염이 감소된 환자 (예: 고용량의 이뇨제를 투여중인 경우)와 같이 레닌-안지오텐신계가 활성화된 환자에게 이 약 초기 투여시 및 용량 증량시 저혈압 증상이 나타날 수 있으므로, 이러한 환자는 상태를 충분히 관찰하면서 치료를 시작해야 한다. (5. 일반적 주의 항 참조)
- 2) 신기능 손상자
레닌-안지오텐신계를 저해하는 약물에 민감한 환자에서 신기능 변화가 나타날 수 있다. 신기능이 레닌-안지오텐신-알도스테론계의 활성화에 의존적인 환자(예 : 중증의 울혈성 심부전 환자)에게 안지오텐신 전환효소 저해제나 안지오텐신 II 수용체 길항제 투여시 소변감소증, 진행성 고질소혈증, 드물게 급성 신부전 또는 사망이 나타날 수 있다.
- 3) 신혈관성 고혈압 환자
단측성 또는 양측성 신동맥협착증 환자에게 레닌-안지오텐신계에 영향을 미치는 약물 투여시 중증의 저혈압이나 신부전의 위험이 증가된다. (5. 일반적 주의 항 참조)
- 4) 대동맥 및 승모관 협착, 폐색·비후성 심근 질환자 : 다른 혈관확장제와 마찬가지로 대동맥이나 승모관 협착증 환자 또는 폐색·비후성 심근증 환자에게는 특별한 주의가 필요하다.
- 5) 원발성 알도스테론증 환자 : 원발성 알도스테론증 환자의 경우, 일반적으로 레닌-안지오텐신계를 저해하는 혈압강하제는 효과가 없으므로 이 약의 투여가 권장되지 않는다.
- 6) 이 약을 연용하는 환자
- 7) 디기탈리스, 당질부신피질호르몬 또는 부신피질자극호르몬의 투여를 받고 있는 환자
- 8) 간질환·경증의 간기능장애 환자

- 9) 진행성 간경변 환자(간성 혼수가 나타날 수 있다.)
- 10) 심한 관동맥경화증 또는 뇌동맥경화증 환자(급격한 이뇨가 나타날 경우, 급속한 혈장량 감소로 혈액농축을 일으켜 혈전색전증이 나타날 수 있다.)
- 11) 부갑상선기능항진증 환자
- 12) 염제한요법 환자
- 13) 교감신경절제후의 환자(이 약의 혈압강하작용이 증가할 수 있다.)
- 14) 설사, 구토 환자
- 15) 고령자
- 16) 영아(전해질평형실조가 나타나기 쉽다.)
- 17) 본인 또는 양친이나 형제에 통풍이나 당뇨병이 있는 환자
- 18) 이 약은 황색4호(타르트라진)를 함유하고 있으므로 이 성분에 과민하거나 알레르기 병력이 있는 환자에는 신중히 투여한다.

4. 이상반응

○피마살탄/히드로클로로티아지드의 이상반응

263명의 본태성 고혈압 환자를 이 약(피마살탄/히드로클로로티아지드 복합제) 투여군(175명)과 피마살탄 단독 투여군(88명)으로 무작위 배정한 임상시험 결과, 이 약과 인과관계가 있는 것으로 판단된 이상반응은 대부분 경증 또는 중등증이었으며, 중증의 이상반응은 보고되지 않았다. 이 약 투여 후 가장 많이 보고된 이상반응은 어지러움과 두통을 포함한 신경계 이상반응으로, 임상시험에서 피마살탄/히드로클로로티아지드 복합제를 투여받은 환자에서 보고된 이상약물반응은 아래 표와 같다. 이상반응의 발현빈도는 다음과 같이 정의한다.: 매우 흔하게(≥ 1/10); 흔하게 (≥ 1/100, < 1/10); 흔하지 않게 (≥ 1/1,000, < 1/100); 드물게 (≥ 1/10,000, < 1/1,000); 매우 드물게(< 1/10,000), 빈도 불명(활용한 정보로부터 추산이 불가능함)

< 이 약과 관련된 이상반응¹⁾ >

발현부위	발현빈도	발현증상
신경계	흔하게	두통, 어지러움, 체위성 어지러움
	흔하지 않게	졸음
실험실검사의 이상	흔하게	ALT 상승
	흔하지 않게	AST 상승, 혈중중성지방상승, 혈중염소감소, 혈중칼륨상승, 혈중나트륨감소
골격근 및 결합 조직	흔하지 않게	골격근의경직
전신적 증세 및 국소적 이상반응	흔하지 않게	흉부불편감 무력증
피부 및 피하조직	흔하지 않게	가려움증
혈관	흔하지 않게	홍조
생식계 및 가슴	흔하지 않게	발기기능 장애

주1) 임상시험에 참여한 피험자에서 보고된 이상반응 중 연구자가 약물과 명확히 관련이 있거나, 상당히 관련이 있거나, 관련이 있을 가능성이 있다고 판단한 이상반응

○ 피마살탄의 이상반응

총 852명의 본태성 고혈압 환자를 대상으로 실시한 임상시험 중 이 약60~120mg을 4~12주간 투여받은 406명을 대상으로 안전성을 평가하였다. 이 중 85명의 환자가 6개월 동안 투여받았다. 이상반응은 대부분 경증 내지 중등증으로 일시적이었으며, 발현율은 투여용량과 무관하였다. 가장 많이 보고된 이상반응은 두통과 어지러움으로, 본태성 고혈압 환자를 대상으로 실시한 임상시험에서 보고된 이상반응은 아래 표와 같다. 이상반응의 발현빈도는 다음과 같이 정의한다.: 매우 흔하게($\geq 1/10$); 흔하게 ($\geq 1/100, < 1/10$); 흔하지 않게 ($\geq 1/1,000, < 1/100$); 드물게 ($\geq 1/10,000, < 1/1,000$); 매우 드물게($< 1/10,000$), 빈도 불명(활용한 정보로부터 추산이 불가능함)

< 피마살탄과 관련된 이상반응¹⁾ >

발현부위	발현빈도	발현증상
신경계	흔하게	두통, 어지러움
	흔하지 않게	실신, 진정, 편두통
위장관계	흔하지 않게	소화불량, 구토, 구역, 상복부 통증
전신적 증세 및 국소 반응	흔하지 않게	무력증, 이물감
실험실검사의 이상	흔하지 않게	간 효소수치 (ALT, AST) 상승, 혈소판 수 감소, 혈청크레아틴인산혈성효소증가
호흡기, 흉부 및 중격동	흔하지 않게	기침
골격근 및 결합 조직	흔하지 않게	근육수축, 근육골격 경직
피부 및 피하조직	흔하지 않게	가려움증, 국소 두드러기
혈관계	흔하지 않게	얼굴홍조, 홍조
생식계 및 가슴	흔하지 않게	발기기능 장애

주1) 임상시험에 참여한 피험자에서 보고된 이상반응 중 연구자가 약물과 명확히 관련이 있거나, 상당히 관련이 있거나, 관련이 있을 가능성이 있다고 판단한 이상반응

○ 히드로클로로티아지드의 이상반응

- 1) 대사 : 저칼륨혈증, 저나트륨혈증, 저마그네슘혈증, 저염소혈증성 알칼리증, 고칼슘혈증 등의 전해질평형실조가 나타날 수 있으므로 신중히 투여한다. 또한 고요산혈증, 고혈당증이 나타날 수 있으므로 충분히 관찰하고 이상이 인정될 경우에는 감량 또는 휴약 등의 적절한 처치를 한다. 또한 통풍, 콜레스테롤·중성지방상승이 나타날 수 있다.
- 2) 혈액 : 드물게 혈소판감소, 백혈구감소, 재생불량성 빈혈, 용혈성 빈혈, 자반 등의 혈액장애가 나타날 수 있으므로 충분히 관찰하고 이상이 인정될 경우에는 투여를 중지한다.
- 3) 소화기계 : 때때로 식욕부진, 구역, 구토, 구갈, 복부불쾌감, 변비, 복부선통, 췌장염, 설사, 타액선염, 구강건조, 변비 드물게 위통 등이 나타날 수 있다.
- 4) 정신신경계 : 어지러움, 두통, 피로, 졸음, 감정둔마 등이 나타날 수 있다.
- 5) 호흡기계 : 드물게 간질성 폐렴, 폐부종이 나타날 수 있으므로 이러한 경우에는 투여를 중지한다.
- 6) 순환기계 : 심계항진, 때때로 기립성 저혈압, 드물게 부정맥 등이 나타날 수 있다.
- 7) 눈 : 드물게 일시적 시력불선명, 황시 등의 시력장애가 나타날 수 있다.
- 8) 간장 : 드물게 황달, 간염, 급성 담낭염이 나타날 수 있다.

- 9) 과민증 : 피사성 혈관염, 호흡곤란, 발진, 두드러기, 안면홍조, 광과민증, 아나필락시스 등이 나타날 수 있으므로 이러한 경우에는 투여를 중지한다.
- 10) 신장 : BUN·크레아티닌상승, 급성 신부전, 간질성 신염 등이 나타날 수 있다.
- 11) 기타 : 때때로 권태감, 코막힘, 발기부전, 드물게 전신성 홍반성 루푸스(SLE)의 악화, 고칼슘혈증 등을 수반하는 부갑상선장애, 근경련이 나타날 수 있다. 또한 감각이상도 나타날 수 있다.

5. 일반적 주의

- 1) 저혈압 및 전해질/체액 불균형 : 고용량의 이노제, 식이성 염분제한, 설사 및 구토 등에 의해 혈액량 및/또는 나트륨이 고갈된 환자의 경우, 특히 초회 투여 또는 용량 증량시 저혈압 증상이 나타날 수 있다. 이런 증상, 특히 혈액량 및/또는 나트륨의 고갈은 이 약 투여 전에 교정하거나 낮은 용량에서 투여를 시작해야 하며, 용량 증량시 환자 상태를 충분히 관찰하면서 서서히 증량한다. 만약 저혈압이 발생하면, 환자를 반듯이 눕히고 필요시 생리식염수를 정맥투여한다. 혈압이 안정된 후 약물 투여를 계속할 수 있다.
- 2) 고칼슘혈증 : 이 약과 같이 레닌-안지오텐신계에 작용하는 약물 투여시, 특히 심부전이나 신장에 환자에서 고칼슘혈증이 나타날 수 있다. 이러한 위험인자가 있는 환자에게 이 약 투여시 혈청 칼슘치에 대한 주기적인 모니터링이 권장된다.
- 3) 신혈관성 고혈압 : 단측성 또는 양측성 신동맥협착증 환자에게 이 약과 같은 안지오텐신 II 수용체 길항제 투여시 혈청크레아티닌 또는 혈중요소(BUN)의 증가가 보고되었다. 이 약을 단측성 또는 양측성 신동맥협착증 환자에게 투여한 경험은 없으나 유사한 영향이 나타날 수 있다.
- 4) 레닌-안지오텐신계의 이중차단 : 레닌-안지오텐신계 저해 결과, 이러한 약물에 감수성이 있는 환자에서 신기능 변화(급성 신부전증 포함)가 보고되었으며 특히, 레닌-안지오텐신계에 영향을 미치는 다른 약물과 병용 투여시 이러한 현상이 더 증가한다. 따라서 레닌-안지오텐신계의 이중저해(안지오텐신 II 수용체 길항제에 안지오텐신 전환효소 저해제 추가투여)는 권장되지 않으며, 개별적으로 검증된 사례에 대해 신기능을 면밀히 관찰하면서 제한적으로 투여해야 한다.
- 5) 이 약 투여에 의해 일과성의 혈압저하(속 증상, 의식상실, 호흡곤란 등을 동반)가 나타날 수 있다. 이러한 경우에는 이 약의 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.
- 6) 안지오텐신 II 수용체 길항제를 투여받고 있는 환자인 경우, 레닌-안지오텐신계 저해로 인하여 마취 및 수술시 저혈압이 발생할 수 있다. 매우 드물게 중증의 저혈압이 유발되어 수액 또는 혈관수축제의 정맥투여가 필요할 수 있다.
- 7) 다른 혈압 강하제와 마찬가지로 허혈성 심질환이나 허혈성 뇌혈관 질환을 갖고 있는 환자에서 과도한 혈압강하는 기저질환을 악화시킬 수 있으므로 주의한다.
- 8) 이 약의 이노효과는 급격히 나타날 수 있으므로 전해질평형실조, 탈수에 특히 주의하고 저용량에서 투여를 시작하여 천천히 증량한다.
- 9) 연용하는 경우에는 전해질평형실조가 나타날 수 있으므로 정기적으로 검사한다.
- 10) 운전 및 기계조작에 대한 영향 : 이 약이 운전 및 기계조작에 미치는 영향에 대한 연구는 실시되지 않았으나, 혈압강하제 복용시 때때로 졸음, 어지러움이 나타날 수 있으므로 이 약을 투여중인 환자는 자동차 운전 또는 위험이 수반되는 기계 조작시 주의해야 한다.

6. 상호작용

○ 피마살탄과 관련된 상호작용

- 1) 칼륨 보충제 및 칼륨 보존 이뇨제: 이 약과 같은 레닌-안지오텐신계에 작용하는 약물과 칼륨-보존성 이뇨제(예, 스피로노락톤 등), 칼륨 보충제, 칼륨을 함유한 염분 대용제 또는 혈청 칼륨치를 증가시킬 수 있는 약물(예 : 헤파린 등)과 병용 투여시 혈청칼륨치가 상승할 수 있다.
- 2) 이뇨제를 포함한 다른 항고혈압제와 병용 투여시 이 약의 혈압 강하 효과가 증가될 수 있다. 이 약 투여 전에 고용량의 이뇨제를 사용한 경우 이 약 투여 시작시 혈류량의 손실로 인한 과도한 혈압 강하의 위험성이 나타날 수 있다.
- 3) 리튬 : 안지오텐신 전환효소 저해제와 리튬의 병용 투여시 혈청 리튬의 가역적인 증가 및 독성이 보고되었으며, 매우 드물게 안지오텐신 II 수용체 길항제 투여시 보고되었다. 일반적으로 이 약과 리튬의 병용투여는 권장되지 않으나, 만일, 병용투여가 요구된다면 혈청 리튬치를 주기적으로 모니터링 해야 한다.
- 4) 비스테로이드성 소염진통제 : 비스테로이드성 소염진통제 (예 : 항염증요법으로서 아스피린, COX-2 저해제 등)와 안지오텐신 II 수용체 길항제의 병용투여시 혈압강하효과가 감소될 수 있다. 또한 신기능이 손상된 일부 환자(예 : 탈수환자, 신기능이 손상된 노인 환자)에서 안지오텐신 II 수용체 길항제와 COX 저해제의 병용투여시 급성신부전(일반적으로 가역적임)을 포함한 신기능 손상 악화가 보고되었다. 따라서 이 약과 비스테로이드성 소염진통제의 병용투여시 주의하여야 하며, 특히 노인 환자인 경우 더 많은 주의가 요구된다. 또한 두 약물을 병용 투여받는 환자에게 충분한 수분을 공급해 주어야 하며 병용투여 시작 후 신기능에 대해 주기적으로 모니터링 해야 한다.
- 5) 히드로클로로티아지드 : 피마살탄과 히드로클로로티아지드의 병용 투여시 히드로클로로티아지드 및 피마살탄의 약동학에 유의한 영향이 없었다.
- 6) 암로디핀 : 피마살탄과 암로디핀의 병용투여시 암로디핀 및 피마살탄의 약동학에 유의한 영향이 없었다.

<다른 약물들이 피마살탄에 미치는 영향>

- 7) 케토코나졸 : 이 약과 케토코나졸의 병용 투여시 피마살탄의 체내 노출(AUC)이 약 2배 증가하였으므로, 병용 투여시 주의하여야 한다.
- 8) 리팜피신 또는 OATP1B1 수송체 저해제 : 이 약은 OAT1 및 OATP1B1 수송체의 기질이다. 이 약과 리팜피신(OATP1B1 수송체 저해제)의 병용투여시 피마살탄의 체내 노출(AUC)이 약 4.6배 증가하였다. 그러므로, 이 약과 리팜피신의 병용투여는 권장되지 않으며, 다른 OATP1B1 수송체 억제제(예: 사이클로스포린 등)와 병용 투여시 이 약의 체내 노출이 증가될 수 있으므로 주의하여야 한다.

<피마살탄이 다른 약물들에 미치는 영향>

- 9) 와파린 : 이 약과 와파린의 병용 투여시 와파린의 약동학 및 약력학에 유의한 영향을 주지 않았다.
- 10) 아토르바스타틴 : 이 약과 아토르바스타틴의 병용 투여시 아토르바스타틴 및 그 활성대사체의 체내 노출(AUC)에는 유의한 영향이 없었으나, 아토르바스타틴의 최고 혈중농도(Cmax)가 약 1.9배, 활성대사체의 최고 혈중농도(Cmax)가 약 2.5배 증가하였다.

- 11) 디곡신 : 이 약과 디곡신의 병용투여시 디곡신의 약동학 및 크레아티닌 청소율에 유의한 영향을 주지 않았으나, 디곡신의 최고 혈중 농도(Cmax)가 30% 증가하였다. 디곡신 투여 환자의 경우 적절한 모니터링이 요구될 수 있다.
- 12) 기타 : 이 약은 CYP450 효소를 억제하거나 유도시키지 않는다.

○ 히드로클로로티아지드와 관련된 상호작용

- 1) 다른 이뇨제(푸로세미드)와 테르페나딘의 병용투여시 QT 연장, 심실성 부정맥을 일으켰다는 보고가 있으므로 이 약과 테르페나딘을 병용투여 하지 않는다. 또한, 이 약과 아스테미졸의 병용투여시 QT 연장, 심실성 부정맥을 일으킬 수 있으므로 병용투여 하지 않는다.
- 2) 이 약은 노르에피네프린 등의 혈압상승성 아민에 대한 혈관벽의 반응성을 감소시키고 투보쿠라린 및 그 유사화합물의 마비작용을 증가시킨다는 보고가 있으므로 수술전의 환자에게 이 약을 투여하고 있을 경우에는 일시적으로 투여를 중지하는 등 주의한다.
- 3) 바르비탈계 약물, 아편 알칼로이드계 마약과의 병용 또는 음주에 의해 기립성 저혈압이 증가되었다는 보고가 있다.
- 4) 혈압강하제(다른 이뇨제, 마취제, 알코올)등의 작용을 증가 시킬 수 있다. 또한 ACE 저해제와 병용투여하는 경우에는 혈압강하작용을 증가시킬 수 있으므로 주의한다.
- 5) 당질부신피질호르몬 또는 부신피질자극호르몬을 병용투여하는 경우에는 칼륨의 방출이 증가될 수 있으므로 신중히 투여한다.
- 6) 이 약 투여중 혈압강하제의 작용이 현저히 감소될 수 있으므로 주의한다.
- 7) 디기탈리스의 심장에 대한 작용을 증가시킬 수 있으므로 병용투여하는 경우에는 신중히 투여한다.
- 8) 신장을 통한 리튬 배설이 감소되어 리튬에 의한 심독성 및 신경독성이 증가될 수 있으므로 신중히 모니터 하고 용량을 조절한다.
- 9) 콜레스티라민, 콜레스티폴을 병용투여하는 경우에는 티아지드계 이뇨제의 흡수가 저해될 수 있다.
- 10) 비스테로이드성 소염진통제(인도메타신 등)와 병용투여하는 경우에는 티아지드계 이뇨제의 작용이 감소될 수 있다.
- 11) 염화칼륨을 병용투여하는 경우에는 이 약에 의해 소장궤양 또는 협착이 나타날 수 있으므로 주의한다.
- 12) 고용량의 살리실산계 약물과 병용투여하는 경우에는 중추신경계에 대한 살리실산계 약물의 작용이 증가될 수 있다.
- 13) 하제와 병용투여하는 경우에는 칼륨방출을 증가시킬 수 있다
- 14) 부정맥용제인 퀴니딘과 병용투여하는 경우에는 퀴니딘의 배설이 감소될 수 있다.
- 15) 빈카민, 에리트로마이신IV, 설토프라미드와 병용투여하는 경우에는 중증의 저칼륨혈증과 서맥이 나타날 수 있으므로 병용 투여를 피한다.
- 16) 메트포르민에 의한 젖산혈증의 위험이 있으므로 혈중크레아티닌치가 남성 1.5mg/dl이상, 여성 1.2mg/dl 이상일 경우에는 메트포르민과 이 약을 병용투여하지 않는다.
- 17) 이뇨제에 의한 체액감소 환자에게 요오드함유물질을 병용투여하는 경우에는 투여전에 수분을 공급한다.

7. 임부에 대한 투여

- 1) 이 약과 같이 레닌-안지오텐신계에 직접적으로 작용하는 약물을 임부에 투여 시 태아 또는 신생아에게 병적 상태 및 사망을 일으킬 수 있다. 특히 임신 2, 3기에 레닌-안지오텐신계에 직접 작용하는 약물 투여시, 태아 및 신생아에 저혈압, 신생아 두개골 형성저하증, 무뇨증, 가역적 또는 비가역적 신부전을 포함한 손상 및 사망까지도 유발되었다. 태아의 신기능의 저하가 원인 일 것으로 추정되는 양수과소증이 보고된 바 있으며, 양수과소증은 태아의 사지연축, 두개안면 기형, 폐의 형성저하증과 관련성이 있다. 미숙, 자궁내 성장 지연, 동맥관열림증이 보고된 바 있으나, 이러한 이상반응 발현이 약물의 투여에 의한 것인지 여부는 분명하지 않다. 임신이 진단된 경우에는 가능한 빨리 이 약의 투여를 중단해야 한다. 이러한 이상반응은 임신 1기에만 국한되는 자궁내에서의 약물 노출에 의해 발생하는 것 같지는 않다. 배아와 태아가 임신 1기에 한해 안지오텐신 II 수용체 길항제에 노출된 경우 임부에게 반드시 위의 사항(잠재적 위험성)을 알려야 한다. 그러나 환자가 임신했을 때에는 가능한 한 빨리 이 약의 복용을 중단토록 해야 한다. 만약, 신생아가 자궁 내에서 이 약에 노출되었을 경우 충분한 배뇨, 고칼륨혈증, 혈압을 면밀히 조사해야 한다.
- 2) 티아지드계 이뇨제는 신생아 또는 영아에서 고빌리루빈혈증, 혈소판감소 등을 일으킬 수 있다. 또한, 이뇨효과에 의해 혈장량 감소, 혈액농축, 자궁·태반혈류량 감소가 나타날 수 있으므로 임신 후기에는 치료상의 유의성이 위험성을 상회한다고 판단되는 경우에만 투여한다.

8. 수유부에 대한 투여

- 1) 피마살탄이 사람의 모유로 이행되는지 여부는 알려져 있지 않으나, 랫드에 대한 시험에서 모유 중에 이 약의 분비가 확인되었으므로, 수유부에게 이 약을 투여하는 것은 바람직하지 않다. 따라서 수유부에 대한 이 약의 필요성을 고려하여 수유를 중지하거나 이 약 투여를 중지하여야 한다.
- 2) 히드로클로로티아지드는 모유 생성을 억제하고 모유중으로의 이행이 보고되어 있으므로 수유중에는 투여를 피하고 부득이한 경우에는 수유를 중단한다.

9. 소아에 대한 투여

만 18세 이하의 소아에 대한 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않다.

10. 고령자에 대한 투여

만 70세 이하의 고령자에 대해 초기 용량 조절이 필요하지 않다. 일반적으로 고령자에서는 가장 낮은 용량으로 투여를 시작하며, 고령자에게 빈발하는 간, 신장 및 심장의 기능저하와 동반질환 또는 병용약물 등을 고려하여야 한다.

11. 과량 투여시의 처치

이 약은 과량투여에 대한 경험이 없다. 피마살탄 과다복용으로 인해 가장 빈번히 나타날 수 있는 증상은 저혈압, 저혈압, 가슴 두근거림 등이며, 부교감흥분성 자극이 일어나는 경우는 서맥이 발생할 수 있다. 히드로클로로티아지드 과량투여시 사람에게 나타날 수 있는 가장 흔한 증상과 징후는 과도한 이뇨작용으로 인해 생기는 전해질 결핍(저칼륨혈증, 저염소혈증, 저나트륨혈증)과 탈수이다. 과량 투여시 가장 일반적인 증후 및 증상은 오심과 기면이다. 만약 디기탈리스 또한 투여했다

면, 저칼륨혈증은 심부정맥이 심화될 수 있다. 피마살탄이 혈액 투석에 의해 제거되는지는 알려지지 않았다. 혈액투석으로 히드로클로로티아지드가 어느 정도 제거되는지는 알려지지 않았다. 이 약의 과량투여시 환자를 면밀히 관찰하고 증상이 나타난 경우 적절히 조치한다. 구토를 유도하거나 위세척을 하는것도 하나의 방법이 될 수 있으며 활성탄을 사용하는 것도 유용할 수 있다. 혈청 전해질과 크레아티닌은 자주 모니터링해야 하며 만약 저혈압이 발생할 경우 환자를 바로 눕히고 염과 체액 대용제를 빨리 공급하여야한다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
- 2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.

13. 기타

야간에 휴식이 필요한 환자는 야간에 배뇨를 피하기 위하여 오전중에 투여하는 것이 바람직하다.

<붙임 2> 안전성·유효성 검토요약

<안전성·유효성 심사관련 제출자료목록>

- 관련규정 : 의약품의 품목허가신고·심사규정(식품의약품안전청고시 제2011-28호, 2011.6.30) 제5조제2항 [별표1] 유효성분의 새로운 조성 (단일제 근거 새로운 조성 (복합제))

자료번호	기원	구조결정, 물리화학적 성질	안정성				독성							약리			임상		의사현황	국내사용현황	
			원료		완제		단회	반복	유전	생식	발암성	기타			효력	안전성	ADME	임상			가교
			장기	가혹	장기	가혹						국소	의존성	항원성등							
자료범위	○	-	×	×	○	×	* ○	* △	×	×	×	* △	×	×	* ○	×	×	○	×	○	○
제출여부	○	-	×	×	○	×	○	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	○	○

<안전성 유효성 검토 요약>

<심사자 종합적 검토의견> 시정적합

- 제출된 임상시험결과를 근거로 효능·효과, 용법·용량, 사용상의주의사항을 붙임과 같이 시정함.

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

- 개발경위 : 고혈압 치료제 2제 복합제
- 작용기전 :
 - 피마사탄 : Angiotensin Receptor Blocker
 - 히드로클로로티아지드 : 이뇨제
- 국내현황 : 동일 조성의 복합제 기허가 없음.

2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료 : 기시담당자 검토

3. 안정성시험자료

3.1 완제 안정성시험 (장기보존시험 및 가속시험자료)

- 자료의 종류 : 국내시험자료
- 시험기관 : 보령제약주식회사 품질보증부
- 제품명 : 카나브플러스정 60/12.5, 120/12.5mg
- 안정성 시험항목 : 색상, 확인시험, 제제균일성, 유연물질, 용출시험, 함량, 잔류용매, 기밀도
- 신청사항 : 차광기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 12개월

3.2. 검토의견 : 적합

4. 독성에 관한 자료

4.1 단회투여독성시험자료

① 피마살탄/히드로클로로티아지드의 Sprague-Dawley 랫드를 이용한 단회 경구투여 독성시험

4.2 반복투여독성시험자료

- ① 피마살탄/히드로클로로티아지드의 Sprague-Dawley 랫드를 이용한 4주 반복 경구투여 독성시험, 4주 회복시험 및 독성동태시험
- ② 피마살탄/히드로클로로티아지드의 Sprague-Dawley 랫드를 이용한 13주 반복 경구투여 독성시험, 4주 회복시험 및 독성동태시험

5. 약리시험자료

- 검토의견 : 동규정 제28조제4항에 의거하여 면제함.

6. 임상시험성적에 관한 자료

- 제출자료 : 3상 임상시험 1건 제출

6.1 1상 임상시험자료

- ① 피마살탄 60mg 단일요법 치료에 적절히 반응하지 않는 본태성 고혈압 환자를 대상으로 피마살탄 단일제와 피마살탄 히드로클로로티아지드 복합제의 혈압강하 효과와 안전성을 비교하기 위한 무작위배정, 양측눈가림, 다기관 임상시험 (제3상)(BR-FHC-CT-301)
- ② 신기능 장애 환자와 건강한 자원자에서 피마살탄의 약동학적 특성과 안전성을 비교, 평가하기 위한 임상시험 (제1상)*
- ③ 간기능 장애 환자와 건강한 자원자에서 피마살탄의 약동학적 특성과 안전성을 비교, 평가하기 위한 임상시험 (제1상)*

(*신기능장애, 간기능 장애 관련 제출자료는 카나브정 60mg, 120mg 허가(용법·용량) 변경시 기검토하여 이미 허가사항 변경됨)

※ 3상 임상시험자료 요약

시험번호/ 저널명	디자인	선정기준	투여군		
			Period I	Period II	Perion III
BR-FHC-CT-301	다기관 무작위 이중맹검	①만 18세 이상 ②스크리닝선정기준 90mmHg≤DBP≤109(단, 혈압약을 복용하고 있는 환자는 <110mmHg ③무작위배정선정기준 90mmHg≤DBP≤109	피마살탄 60mg 단일제군 (n=256)	피마살탄60mg/HCTZ12.5mg <비반응자군> (n=168)	피마살탄120mg/HCTZ12.5mg <비반응자군>(n=74)
					피마살탄60mg/HCTZ12.5mg <반응자군>(n=94)
				피마살탄60mg 단일제군 <비반응자군> (n=88)	피마살탄120mg <비반응자군>(n=47)
					피마살탄60mg <반응자군>(n=41)

7. 외국사용현황 등에 관한 자료

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료