



타프콤® 점안액(1회용)

TAPCOM® ophthalmic solution (single use)



■원료약품 및 그 분량

이 약 1mL 중
 유효성분 : 타플루프로스트(별규) 0.015mg
 유효성분 : 티몰롤말레산염(EP) 6.84mg
 (티몰롤로서 5mg)
 첨가제 : 폴리소르베이트80, 인산수소이나트륨십이수화물, 에데트산나트륨, 글리세린, 수산화나트륨, 묽은연산, 주사용수

■성상 : 무색투명한 액이 무색투명한 플리스틱용기에 든 점안제

■효능·효과

국소베타차단제 또는 프로스타글란딘유도체에 불충분하게 반응하는 개방각 녹내장환자·고안압환자에서의 안압감소

■용법·용량

1회 1방울, 1일 1회 점안합니다.
 여러 번 투여 시 안압하강 효과가 감소될 가능성이 있으므로, 1일 1회를 초과하여 투여하지 않습니다. 이 약을 다른 점안제와 병용 투여할 경우에는 최소 5분 이상의 간격을 두고 투여합니다.
 점안 후 남은 액과 용기는 바로 버립니다.

■사용상의 주의사항

- 경고
 - 티몰롤
 티몰롤은 전신흡수될 수 있어 전신 투여된 베타차단제와 동일한 부작용이 나타날 수 있습니다. 예로 이 약을 적용한 후 전신환자에게서 기관지 경축에 의한 사망이나 드물게 심부전과 관련된 사망을 포함한 호흡기반응 및 심장반응이 보고된 바 있습니다.
 - 심장질환
 - 심근수축력이 감소된 환자에게 혈액순환을 유지하기 위해 교감신경자극은 필수적이므로 베타차단제에 의한 교감신경역제는 위험한 결과를 초래할 수 있습니다.
 - 심부전 병력이 없는 경우에도 베타차단제를 일정기간 투여하여 심근역제를 지속하면 심부전을 초래할 수 있으므로 심부전의 증상이 나타날 경우에는 즉시 이 약의 적용을 중지합니다.
 - 폐쇄성 폐질환
 만성기관지염, 폐기종 등의 경·중등도 만성폐쇄성 폐질환 환자, 기관지경축 질환 또는 그 병력이 있는 환자는 일반적으로 이 약을 포함해서 베타차단제를 투여하지 않습니다. 다만, 이러한 환자들에게 이 약의 적용이 필요한 경우 이 약의 내인성, 외인성 카테콜아민, 수용체 자극에 의해 유발된 기관지 확장을 방해할 수 있으므로 주의하여 투여합니다.
 - 대수술
 대수술전 베타차단제 투여중지에 대해서는 아직 논란의 여지가 있습니다. 베타차단제는 베타 아드레날린성 반사자극에 대한 심장의 반응을 손상시켜 수술중 전신마취의 위험성을 증가시킬 수 있으며 또한 베타차단제 투여환자의 마취도중 심각한 저혈압을 유발하여 심장박동의 재작성 및 유지가 어렵다는 보고가 있어 선택적 수술을 받는 환자는 베타차단제 투여를 점진적으로 중지하는 것이 바람직합니다. 수술도중 필요하다면 이소프로테레놀, 도파민, 도부타민 또는 레바테롤롤 등 충분한 양의 아드레날린 효능약 투여로 베타차단제의 효과가 반전될 수 있습니다.
 - 당뇨병
 인슐린이나 경구혈당 강하제를 투여받는 당뇨병 환자(특히 불안정한 당뇨병환자) 또는 자발적 저혈당증 환자에게는 베타차단제를 신중히 투여합니다. 베타차단제는 급성저혈당의 징후 및 증상을 은폐할 수 있습니다.
 - 감상선 기능항진증
 베타차단제는 빈맥같은 감상선 기능항진증의 임상증상을 은폐하므로 감상선 기능항진증이 의심되는 환자들의 감상선종독 급성발작을 방지하기 위해 베타차단제 투여중지는 천천히 합니다.
 - 타플루프로스트
 - 이 약은 착색조직에 변화를 일으키는 것으로 보고 되었습니다. 이것은 홍채와 눈꺼풀의 색소침착 증가와 속눈썹의 성장 및 색소침착 증가를 포함합니다. 이 변화는 영구적일 수도 있습니다.
 - 이 약은 멜라닌 세포내 멜라노솜(색소 과립)의 증가에 의해서 홍채의 갈색 색소를 증가시켜, 눈의 색깔을 점진적으로 변화시킬 수도 있습니다. 멜라닌 세포에 대한 장기간 효과, 눈의 다른 부위에서 색소과립 침착이나 멜라닌 세포 손상의 결과는 현재까지 밝혀진 바 없습니다. 홍채 색깔의 변화는 매우 서서히 나타나므로 수개월 또는 수년 동안 자각하지 못할 수도 있습니다. 이 약으로 홍채의 색깔이 변할 수도 있다는 사실을 환자에게 알려줘야 합니다.
 - 이 약의 사용과 관련하여 눈꺼풀의 피부가 검게되는 것도 보고되었습니다.
 - 이 약은 점진적으로 속눈썹의 길이, 굵기, 색소침착 및 수의 증가를 일으킬 수도 있습니다.
 - 편측성 치료 시 홍채, 눈꺼풀, 속눈썹의 갈색 색소 증가를 일으켜 두 눈 사이에 이색증이 나타날 수 있으며, 두 눈 사이에 속눈썹의 길이, 굵기, 수 등에 불균형이 일어날 수도 있다는 사실을 환자에게 알려줘야 합니다.
- 다음 환자에는 투여하지 마십시오.
 - 기관지 천식 또는 그 병력이 있는 환자, 기관지 경련, 중대한 만성 폐쇄성 폐질환이 있는 환자 (베타수용체 차단에 따른 기관지 평활근 수축작용에 의해, 천식발작의 유발·악화가 나타날 우려가 있습니다.)
 - 조절이 불충분한 심부전, 동성서맥, 방실차단(Ⅱ, Ⅲ도), 심원성 쇼크가 있는 환자 (베타수용체 차단에 의한 심박동 및 수축력감소에 의해, 이러한 증상을 악화시킬 우려가 있습니다.)
 - 본 품목의 성분에 과민증 병력이 있는 환자
 - 오메데네파이소프로필을 투여 중인 환자
- 다음 환자에는 신중히 투여하십시오.
 - 폐쇄성 고혈압에 의한 우심실부전이 있는 환자(베타수용체 차단에 의한 심박동 및 수축력감소에 의해, 증상을 악화시킬 우려가 있습니다.)
 - 울혈성 심부전이 있는 환자(베타수용체 차단에 의한 심박동 및 수축력감소에 의해, 증상을 악화시킬 우려가 있습니다.)
 - 당뇨병성 케토산증 및 대사성 산증이 있는 환자(산증에 의한 심근 수축력의 역제를 증가시킬 우려가 있습니다.)
 - 조절이 불충분한 당뇨병이 있는 환자(저혈당 증상을 은폐하는 경우가 있으므로 혈당치에 주의해야 합니다.)
 - 무수정체안 또는 안구내 렌즈 삽입 환자(유사약제로 낭포성 황반부종을 포함하는 황반부종 및 이에 동반되는 시력저하를 일으킨다는 보고가 있습니다.)
 - 안내염(홍채염, 포도막염)이 있는 환자(유사약제로 안압상승이 나타나는 보고가 있습니다.)
 - 중증의 말초순환장애가 있는 환자(중증의 레이노병 또는 레이노증후군)
 - 각막질환이 있는 환자(안과용 베타차단제는 안구건조증을 유발할 수 있습니다.)
 - 임부, 수유부 등 (하기) 임부 및 수유부에 대한 투여 참고
- 이상반응
 - 일본에서 실시된 임상시험의 총 중재 379례 중, 이상반응(실험실적 검사 비정상치를 포함)의 중재는 94례(24.8%)로 보고 되었습니다. 가장 흔하게 보고된 이상반응은 속눈썹의 이상 35건(9.2%), 결막충혈 32건(8.4%), 점상각막염 등의 각막상피 장애 21건(5.5%), 안검 색소침착 9건(2.4%), 눈자극감 8건(2.1%) 등이었습니다.
 - 중대한 이상반응
 - 홍채색소침착(빈도불명^{*)}) : 환자를 정기적으로 진찰하고, 홍채색소 침착이 나타난 경우에는 임상증상에 따라 투여를 중지합니다.
 - 눈의 천포창(빈도불명^{*)}) : 결막충혈, 각막상피장애, 건성각결막염, 결막위축, 속눈썹 내반(속말림), 안검 안구 유착 등의 증상이 나타난 경우에는 투여를 중지하고, 적절한 처치를 실시합니다.
 - 기관지 경련, 호흡곤란, 호흡부전(모두 빈도불명^{*)}) : 증상이 나타난 경우에는 투여를 중지하고, 적절한 조치를 취합니다. 처치를 실시합니다.
 - 심장차단, 울혈성 심부전, 뇌허혈, 심정지, 뇌혈관 장애(빈도불명^{*)}) : 증상이 나타난 경우에는 투여를 중지하고, 적절한 조치를 취합니다.
 - 전신 홍반성 루푸스(빈도불명^{*)}) : 증상이 나타난 경우에는 투여를 중지하고, 적절한 조치를 취합니다.
 - 그 외의 이상반응
 이상반응이 나타난 경우에는 투여를 중지하는 등 적절한 조치를 취합니다.
 - 눈
 - 5% 이상 : 속눈썹의 이상(길이, 굵기, 수 등의 증가), 결막충혈, 점상각막염 등의 각막상피장애
 - 1~5% : 안검 색소침착, 눈자극감, 소양감, 안검염(안검 발적·부종 등), 건성 각결막염
 - 0.1~1% : 눈꺼풀의 다모증, 결막 출혈, 결막염, 이물감, 눈의 통증, 뺨 눈꺼풀 고랑 깊어짐, 홍채염
 - 빈도불명^{*)} : 각막자극 저하, 복시, 결막부종, 눈의 이상감(불편감, 끈적이는 느낌, 건조감 등), 시력저하 등의 시력장애, 황반 부종·혼탁^{*)}, 안검하수, 눈꼽, 눈부시, 눈피로, 눈물 흘림, 시야 흐림
 - 순환기계
 - 빈도불명^{*)} : 실신, 부종, 레이노현상, 손발자극용, 심계항진, 서맥 등의 부정맥, 저혈압
 - 정신신경계
 - 0.1~1% : 두통
 - 빈도불명^{*)} : 우울증, 중증 근육력증의 악화, 악몽, 감각이상, 현기증, 불면
 - 소화기계
 - 빈도불명^{*)} : 설사, 소화불량, 오심, 구갈, 복통
 - 과민증
 - 0.1~1% : 발진
 - 빈도불명^{*)} : 안검 피부염, 홍반

- 기타
 - 0.1~1% : 뇨당 양성, 백혈구수 감소
 - 빈도불명^{*)} : 무기력, 이명, 불쾌감, 흉부압박감, 권태감, 기침, 근육통, 뇨단백 양성, 혈청칼륨 상승, AST(GOT) 상승, ALT(GPT) 상승, γ-GTP 상승, 호산구 증가, 뇨산 상승
 - * 주1 : 타플루프로스트 또는 티몰롤말레산염에 대한 보고가 있는 이상반응
 - * 주2 : 무수정체안 또는 안저에 병변이 있는 환자 등에 장기 사용한 경우(정기적으로 시력 측정, 안저 검사 실시 등, 관찰을 충분히 실시할 것)
- (3) 첨가제 : 이 약은 인산염을 포함하고 있습니다.
 - 상당한 각막 손상이 있는 일부 환자에서 인산염 함유 점안액의 사용과 연관되어 각막 석회화의 사례가 매우 드물게(0.01% 미만) 보고된 바 있습니다.
- 2) 유럽에서 실시된 임상시험의 중재 484례 중, 가장 흔하게 보고된 이상반응은 결막/안구 충혈(7%)이었습니다. 대부분 경중이었으며, 환자의 1.2%가 해당 이상반응으로 투여를 중단하였습니다.
 - 이 약 임상시험에서 다음과 같은 이상반응이 보고되었으며, 다음의 기준에 따라 분류되었습니다.
 - : 매우 흔하게 (≥ 1/10), 흔하게 (≥ 1/100에서 <1/10), 흔하지 않게 (≥1/1,000에서 <1/100), 드물게 (≥1/10,000에서 <1/1,000) 및 매우 드물게 (<1/10,000)
 - 눈
 - 흔하게 : 결막/안구 충혈, 소양감, 눈의 통증, 속눈썹의 이상(길이, 굵기, 수 등의 증가), 속눈썹 변색, 눈자극감, 이물감, 시야 흐림, 눈부시
 - 흔하지 않게 : 눈의 이상감, 건조감, 불편감, 결막염, 안검 홍반, 눈 알레르기, 안검 부종, 표층점상각막염, 눈물흘림 증가, 전방 염증, 눈 피로, 안검염
 - 신경계
 - 흔하지 않게 : 두통
 - 국내 시판 후 조사 결과
 국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 619명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 20.52%(127/619명, 153건)로 보고 되었습니다. 이 중 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물 이상반응은 보고되지 않았습니다. 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응은 발현빈도에 따라 아래 표에 나열하였습니다.

| 발현빈도 | 기관계 | 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응 2.58%(16/619명, 16건) |
|--------------------|---------------|---|
| 흔하지 않게 (0.1~1% 미만) | 각종 눈 장애 | 결막 자극, 눈민 다크루즈, 각막 색소 침착, 결막 장애, 눈꺼풀 소양증, 눈꺼풀 통증, 안외 주위 불편감 |
| | 피부 및 피하 조직 장애 | 피부 변색, 색소 침착 장애, 소양증 |

5. 일반적 주의

- 이 약의 주성분인 타플루프로스트와 티몰롤말레산염 각각의 부작용이 발현될 우려가 있으므로, 이 약의 사용에 주의합니다.
- 전신으로 흡수될 가능성이 있으며, 베타차단제 전신 투여 시와 동일한 부작용이 나타날 수 있으므로 주의합니다.
- 이 약의 투여에 의해 홍채나 눈꺼풀에 색소침착(멜라닌의 증가)에 의한 색깔변화 또는 눈주위의 다모증이 나타날 수 있습니다. 이는 투여를 지속함에 따라 서서히 진행되며, 투여를 중지할 경우 정지됩니다. 눈꺼풀의 색깔변화 및 눈 주위의 다모증에 대해서는 투여 후 서서히 소실 또는 경감될 가능성이 있지만, 홍채의 색깔변화는 투여 중지 후에도 소실되지 않는 것으로 보고되어 있습니다. 혼합색 홍채를 가진 환자에서 홍채의 색깔변화는 명확히 나타나지만, 암갈색의 단색 홍채의 환자에서도 변화는 확인되고 있습니다. 특히 편측성 투여의 경우, 좌우 눈에서 홍채의 색깔이 차이가 생길 가능성이 있습니다. 이러한 증상에 대해서는 장기적인 정보가 충분히 얻어져 있지 않으므로, 환자를 정기적으로 진찰하고, 충분히 관찰해야 합니다. 투여 시에는 이러한 증상에 대해 환자에게 충분히 설명하고 눈꺼풀의 색깔변화, 눈주위의 다모증의 예방 또는 경감을 위해, 투여 시 액이 눈꺼풀 피부 등에 묻은 경우, 잘 닦아내거나 세안하도록 환자를 지도합니다.
- 이 약을 투여하는 중에 각막상피장애(점상표층각막염, 실모양각막염, 각막미란)가 나타날 수 있으므로, 따가움, 소양감, 안통 등의 자각증상이 지속될 경우에는 즉시 진찰을 받도록 환자를 지도해야 합니다.
- 이 약을 폐쇄각 녹내장 환자에게 투여하는 경우, 사용경험이 없으므로 신중하게 투여해야 합니다.
 - 축동제에서 티몰롤말레산염 제제로 전환한 경우, 축동작용의 소실에 따라 굴절조정이 필요할 수 있으므로, 이 약 투여 시에도 주의합니다.
 - 이 약을 점안한 후, 일시적으로 시야가 흐려질 수 있기 때문에 그 증상이 회복될 때까지 기계류의 조작이나 자동차 운전은 하지 않도록 주의합니다.
 - 과다흡수 후 방수생성 억제제(예: 티몰롤, 아세타졸라미드)의 투여로 맥락막 박리 가 보고된 바 있습니다.
- 베타차단제를 투여하는 동안 아토피 병력 또는 중증의 아나필락시 반응 병력자는 알레르기 항원에 대해 더욱 민감한 반응을 보일 수 있습니다. 이러한 환자는 아나필락시 반응을 치료하기 위해 사용하는 에피네프린의 상용량에는 반응을 보이지 않는 경우도 있습니다.

6. 상호작용

- 이 약은 티몰롤말레산염을 배합하고 있으므로, 다음의 약제와의 병용 투여에 주의해야 합니다.
 - 아드레날린, 디피베프린염산염 : 티몰롤말레산염 점안제와의 병용투여로 산동작용이 보고된 바 있습니다.
 - 카테콜아민 고갈제(예, 레세루핀 등) : 카테콜아민의 고갈을 일으키는 약제는 베타차단 작용을 상가적으로 증강시킬 가능성이 있습니다. 이로 인해, 교감신경계에 과민 역제를 초래할 수 있고, 저혈압, 서맥을 발생시키며, 현훈, 실신, 기립성 저혈압을 일으킬 수 있습니다.
 - 베타차단제(전신투여)(예, 아테놀롤, 프로프라놀롤염산염, 메토프롤롤수산화물) : 안압하강 또는 베타 차단제의 전신적 작용이 증강되는 경우가 있습니다.
 - 칼슘길항제(예, 베라파밀염산염, 딜티아젬염산염 등) : 이 약과 병용투여 시 심방심실 전도장애, 좌심실부전, 저혈압이 유발될 우려가 있습니다.
 - 디기탈리시제(예, 디곡신, 디기톡신) : 이 약과 병용투여 시 심자극 전도 억제작용이 상가적으로 증가되어 심자극 전도장애를 일으킬 우려가 있습니다.
 - CYP2D6 억제제(예, 퀴닌단황산염수화물, SSRI) : 이 약제는 티몰롤의 대사 효소인 P450(CYP2D6)를 저해하고 티몰롤의 혈중농도를 상승시킬 가능성이 있습니다. 이와 같은 작용으로 베타차단작용(예, 심박동수 감소, 서맥)의 강도가 보고 되었습니다.
- 이 약과 오메데네파이소프로필이 함유된 점안제와 병용 투여 시 중등도 이상의 눈부시, 홍채염 등의 안염증이 유발될 우려가 있으므로 병용 투여하지 않습니다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

- 임신 중의 투여에 관한 안전성이 확립되어 있지 않으므로 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성에는 치료 상의 유익성이 위험성을 상회한다고 판단되는 경우에만 신중히 투여합니다.
- 티몰롤은 경구 및 점안 투여시 모유중으로 이행합니다. 타플루프로스트는 젖에 점안투여시 이 약이 유즙중으로 이행되는 것이 보고 되었습니다. 따라서, 수유 중인 여성은 투여를 피하고, 부득이하게 투여하는 경우에는 수유를 중단합니다.

8. 소아에 대한 투여

저체중 출생아, 신생아, 수유아, 유아 또는 소아에 대한 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않습니다(사용경험이 없습니다).

9. 고령자에 대한 투여

일반적으로 고령자는 생리기능이 저하되어 있으므로 주의하여 투여합니다.

10. 과량투여시의 처치

타플루프로스트의 과소 과량 투여로 인한 독성 발생 가능성은 거의 없습니다. 티몰롤의 우발적인 과량투여로 어지러움, 두통, 숨참, 서맥, 기관지연축 및 심정지 등의 전신 베타 아드레날린 차단제에서 발생한 것과 유사한 전신적인 영향이 야기된 보고가 있습니다. 과량투여의 경우 대증요법을 실시합니다. 티몰롤은 투석으로 쉽게 제거되지 않습니다.

11. 적용상의 주의

- 점안용에만 사용해야 합니다.
- 약액 오염방지를 위해, 점안 시 용기의 끝부분이 눈에 직접 닿거나 외부 포장재에 의해 오염되지 않도록 주의합니다.
- 점안 시에는 원칙적으로 환자는 누워서 질환이 있는 쪽의 눈꺼풀을 들고 결막낭 내에 점안하며, 1~5분 간 눈을 감고 눈물주머니 부위를 압박시킨 후 눈을 뜹니다.
- 점안 시 약액이 눈꺼풀 피부 등에 묻은 경우에는 즉시 닦아내거나 세안합니다.
- 다른 점안액과 병용할 경우에는 적어도 5분 이상의 간격을 두고 점안합니다.
- 콘택트렌즈를 착용한 상태에서는 사용하지 않아야 하며, 이 약의 투여 후 적어도 15분이 경과한 후 렌즈를 착용해야 합니다.
- 개봉한 후에는 1회만 즉시 사용하고 남은 액과 용기는 바로 버립니다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항

- 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관합니다.
- 이 약은 차광 보관해야 합니다.
- 오용을 막고 품질의 보전을 위하여 다른 용기에 바꾸어 넣지 않습니다.
- 호일 파우치를 개봉한 후에는 일회용 용기를 원래의 호일 파우치에 넣어 25°C 이하에서 보관합니다. 파우치를 개봉한 후에는 1개월이 초과하는 경우 사용하지 않습니다.

13. 전문가를 위한 정보

- 약리작용
 이 약은 티몰롤과 타플루프로스트의 복합제로, 티몰롤은 비선택적 베타 아드레날린 수용체 길항제로 방수의 생성을 감소시키고 타플루프로스트는 프로스타글란딘 PGF_{2α} 유사체로 프로스타노이드 FP 수용체의 선택적 효능제로 작용해 포도막 공막 경로를 통하여 방수 배출을 증가시켜, 안압감소 효과를 나타냅니다.

2) 약동학적 정보

① 흡수

이 약을 건강한 성인에게 8일 동안 1일 1회 점안 시, 타플루프로스트와 티몰롤의 최고혈중농도(C_{max})은 18.74pg/mL, 837.9pg/mL이고, 최고혈중농도 도달시간(T_{max})은 각각 10분, 37.5분입니다. 혈중농도-시간곡선하면적(AUC)는 각각 3.6pg/mL×h, 4555.0pg/mL×h 입니다.

② 대사 및 소실

이 약을 8일 동안 1일 1회 점안 시, 타플루프로스트는 10분 후에 T_{max}에 도달하였고 30분 이내에 소실되었습니다. 또한 혈장에서의 축적은 거의 관찰되지 않았습니다. 티몰롤의 경우 투약 후 약 30분 후에 T_{max}에 도달하였고 소실 반감기는 약 4시간이었습니다.

3) 임상시험 정보

① 제 3상 연구 : 시험약과 대조약 (타플루프로스트와 티몰롤 단일 제제의 동시적 투여)간의 유효성 및 안전성 비교시험

이 약과 대조약(타플루프로스트와 티몰롤 단일 제제의 동시적 투여) 간의 비열등성을 입증하기 위해, 개방각 녹내장 환자 또는 고안압 환자 400명을 대상으로 실시하였습니다. 일중 안압은 8시, 10시, 16시에서 측정되었으며, 6개월까지 안압을 측정하였습니다. 6개월 동안 모든 투여군에서 안압 감소를 보였습니다.

| 투여한 약물 | 측정시간 | 평균 안압 (mmHg) | | | | 기저선 안압에서 6개월 후* 평균 안압(IOP) 변화량 (mmHg) |
|--------|-------|--------------|-------|-------|--------|--|
| | | 기저선 | 6주 후 | 3개월 후 | 6개월 후* | |
| 시험약 | 8:00 | 26.12 | 17.21 | 17.05 | 17.75 | -8.39 |
| | 10:00 | 25.03 | 16.53 | 16.48 | 16.82 | -8.17 |
| | 16:00 | 24.16 | 16.44 | 16.63 | 16.92 | -7.14 |
| 대조약 | 8:00 | 26.11 | 16.72 | 16.59 | 17.10 | -8.93 |
| | 10:00 | 25.05 | 16.13 | 16.15 | 16.52 | -8.46 |
| | 16:00 | 24.14 | 16.14 | 16.12 | 16.61 | -7.47 |

6개월 후를 일차 종결점으로 하여, 투여군 간의 일중 평균 안압(IOP)의 차이를 확인하였습니다.

PP(per protocol)분석 결과, 시험약과 대조약 간의 비열등성이 입증되었습니다.

| 투여군 간 6개월 후 일중 평균안압(IOP) 차이 (시험약에서 대조약 값의 차이) | 0.308 |
|--|---------------|
| 95% 신뢰구간 | -0.194; 0.810 |

② 제 3상 연구: 시험약과 대조약(타플루프로스트 또는 티몰롤 단일제제)간의 유효성 및 안전성 비교시험

이 약과 대조약(타플루프로스트 또는 티몰롤 단일제제)을 비교하여 이 약의 유효성을 입증하기 위해, 개방각 녹내장 환자 또는 고안압 환자 총 564명을 대상으로 비교 시험을 시행하였습니다. 이 중 189명의 환자가 이 약 (95명) 또는 티몰롤 단일제제 (94명) 투여군으로 무작위 배정되었습니다. 또한 375명의 환자가 이 약 (188명) 또는 타플루프로스트 단일제제 (187명) 투여군으로 무작위 배정되었습니다. 일중 안압은 8시, 10시, 16시, 20시에서 측정되었으며, 6개월까지 안압을 측정하였습니다. 6개월 동안 모든 투여군에서 안압 감소를 보였으며, 3개월 후를 일차 종결점으로 하여 투여군 간의 일중 평균 안압(IOP)의 차이를 확인하였습니다. PP 분석 결과, 대조약과 비교하여 시험약의 안압 감소 효과에 대한 우월성이 입증되었습니다.

| 구분 | 1) 시험약-티몰롤 단일제제 | 2) 시험약-타플루프로스트 단일제제 |
|---|-----------------|---------------------|
| 투여군 간 3개월 후 일중 평균안압(IOP) 차이 (시험약에서 대조약 값의 차이) | -0.968 | -1.476 |
| 95% 신뢰구간 | -1.689; -0.246 | -1.965; -0.987 |

4) 독성시험 정보

(1) 반복투여 독성시험 : 원숭이를 이용하여, 0.001% BAK를 함유한 타플루프로스트-티몰롤을 13주 동안 하루 2회씩 투여하였습니다. 각 성분의 농도를 달리 하여 5개의 그룹으로 나누어 투여하였을 때, 육안 평가 및 조직 병리학적 평가에서 변화를 보인 항목은 없었으나 타플루프로스트가 포함된 모든 그룹에서, 5마리 원숭이의 총채 착색이 관찰되었습니다.

(2) 생식발생 독성시험

(타플루프로스트)

① 랫드에게 이 약 10, 30 및 100 µg/kg/day를 정맥투여한 경우, 암컷의 수태 능력 및 초기 배발생에 대한 영향은 나타나지 않았습니다.

② 임신한 랫드에 이 약을 정맥투여한 경우, 30 µg/kg/day(임상용량의 2,000 배)에서는 초기 형성 및 착상 후 배자사망률의 증가가 확인되었고, 10 µg/kg/day(임상용량의 약 670배)에서는 태자 발육에 대한 영향(태자체중의 저하 및 흉골 미성숙)이 확인되었습니다. 임신한 토끼에 이 약을 정맥투여한 경우, 0.1 µg/kg/day(임상용량의 약 6.7배)에서는 유산, 착상후 사망률의 증가, 황체수 · 착상수의 감소 등이 관찰되었고, 0.03 µg/kg/day(임상용량의 약 2 배)에서는 초기형성이 확인되었습니다.

③ 임신 · 수유중인 랫드에 이 약을 정맥투여한 경우, 1 µg/kg/day(임상용량의 약 67배)에서 어미의 포육불량 및 출생자의 4일 생존율의 저하가 확인되었습니다.

④ 랫드의 적출자궁을 이용한 실험에서는 임상용량(이 약 0.0015%를 환자의 양쪽 눈에 1회 1방울(30 µL) 점안한 경우의 투여량(0.015 µg/kg/day)) 점안 투여시의 추정 혈장중 농도(30 pg/mL 미만)의 약 3.3배, 단백질함플로 환산한 추정 혈장중 비결합형 약물 농도(0.24 pg/mL 미만)의 약 420배에서 자궁수축 작용이 확인되었습니다.

(티몰롤말레산염)

티몰롤말레산염의 동물실험에서, 기관형성기의 랫드에 500mg/kg/day를 경구 투여한 시험에서 골화 지연이, 마우스에 1000mg/kg/day, 토끼에 200mg/kg/day를 경구 투여한 시험에서 태자 사망 증가가 나타났습니다.

■ **저장방법** : 기밀용기, 냉장(2~8°C)차광보관

■ **포장단위** : 0.3mL/튜브X30개

■ **사용기한** : 본 제품의 사용기한은 직접용기 혹은 외부포장에 기재되어 있습니다.

※ 구입시 사용기한이 경과되었거나 변질, 변패 또는 오손된 제품은 구입처를 통하여 교환해 드립니다.

※ 의사 또는 약사의 지시에 따라 사용하십시오.

※ 이 첨부문서 작성일자 이후 개정된 내용은 홈페이지(www.santen.co.kr)나 전화로 문의하시면 확인할 수 있습니다.

※ 부작용 피해구제 신청 : 한국약품안전관리원 (1644-6223)

제조의뢰자

SANTEN Oy

Niittyhaankatu 20, 33720 Tampere, Finland

제조사

Laboratoire Unither

1 Rue De L Arquerie, Coutances, 50200, France

수입판매원

한국산텐제약(주)

서울 강남구 테헤란로 203, 15층 (역삼동, 에스아이타워) (TEL : 1522-1430)

※ 첨부문서작성일 : 2022년 10월 1일