

Fimasartan Potassium

Kanarb

โปรดอ่านเอกสารกำกับยาอย่างละเอียดก่อนใช้

ในกรณีที่ต้องการรายละเอียดเพิ่มเติมโปรดปรึกษาแพทย์

สำหรับจ่ายเฉพาะกรณีมีใบสั่งแพทย์เท่านั้น โปรดเก็บให้พ้นจากมือเด็ก

ชื่อยาหรือผลิตภัณฑ์

คานาบ[®] ชนิดเม็ดขนาด 60 มิลลิกรัม และ 120 มิลลิกรัม

ชื่อและความแรงของตัวยาสําคัญ

ฟิมามาแทนขนาด 60 มิลลิกรัมประกอบด้วย ฟิมามาแทน โฟแทสเซียม ไตรไฮเดรตขนาด 66.01 มิลลิกรัม (หรือ 60 มิลลิกรัมในรูปฟิมามาแทน โฟแทสเซียม)

ฟิมามาแทนขนาด 120 มิลลิกรัมประกอบด้วย ฟิมามาแทน โฟแทสเซียม ไตรไฮเดรตขนาด 132.02 มิลลิกรัม (หรือ 120 มิลลิกรัมในรูปฟิมามาแทน โฟแทสเซียม)

รายละเอียดของผลิตภัณฑ์

ยาคานาบ ชนิดเม็ดขนาด 60 มิลลิกรัม เป็นยาเม็ดเคลือบฟิล์มสีเหลืองรูปทรงหกเหลี่ยม ด้านหน้ามีตัวพิมพ์สัญลักษณ์ "FMS6" ด้านหลังเม็ดยา มีตัวพิมพ์สัญลักษณ์ "B | R"

ยาคานาบ ชนิดเม็ดขนาด 120 มิลลิกรัม เป็นยาเม็ดเคลือบฟิล์มสีส้มรูปทรงหกเหลี่ยม ด้านหน้ามีตัวพิมพ์สัญลักษณ์ "FMS12" ด้านหลังเม็ดยา มีตัวพิมพ์สัญลักษณ์ "B | R"

เภสัชพลศาสตร์/เภสัชจลนศาสตร์

ลักษณะทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาฟิมามาแทน

การดูดซึม

ระยะเวลาที่ยาในเลือดถึงระดับสูงสุด (Tmax) หลังจากการให้ตัวยาฟิมามาแทนแบบรับประทานครั้งเดียวในขนาด 20 – 480 มิลลิกรัมในอาสาสมัครสุขภาพดีอยู่ในช่วง 0.5 – 3 ชั่วโมง มีค่าครึ่งชีวิตสุดท้าย (terminal half life) เท่ากับ 5 – 16

ชั่วโมง ซึ่งให้ผลที่เหมือนกันกับในผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูง นั่นคือ ระยะเวลาที่ยาในเลือดถึงระดับสูงสุด (Tmax) อยู่ใน ช่วง 0.5 – 1.3 ชั่วโมงและค่าครึ่งชีวิตของยาเท่ากับ 7 – 10 ชั่วโมงหลังจากการให้ยาฟิมามาแทนแบบรับประทานใน ขนาด 20 – 180 มิลลิกรัม โดยสามารถพบระดับยาที่ขึ้นสูงสุดในเลือดครั้งที่สอง (second peak) ในอาสาสมัครหลายคน และปริมาณยาที่ร่างกายได้รับทั้งหมด (total systemic exposure) ซึ่งประเมินโดยการวัดพื้นที่ใต้กราฟความสัมพันธ์ ระหว่างระดับยาในเลือดกับเวลา (AUC) ออกมาอยู่ในรูปเส้นตรง (linear) (นั่นคือมีความสัมพันธ์กับขนาดของยา) ค่า Accumulation index เท่ากับ 1.20 – 1.26 ในอาสาสมัครสุขภาพดีและเท่ากับ 1.02 – 1.08 ในผู้ป่วยตามลำดับ ค่าชีว ปริมาณออกฤทธิ์สัมบูรณ์ (absolute bioavailability) ของฟิมามาแทนในอาสาสมัครสุขภาพดีหลังจากการให้ยาแบบ รับประทานในขนาด 60 มิลลิกรัมเทียบกับการให้ยาแบบหยดเข้าหลอดเลือดดำในขนาด 30 มิลลิกรัมมีค่าโดยประมาณ เท่ากับ 19%

ค่าเหล่านี้สนับสนุนข้อมูลที่ว่ายาฟิมามาแทนสามารถดูดซึมได้อย่างรวดเร็วจากการให้ยาแบบรับประทาน มีเภสัช จลนศาสตร์แบบเส้นตรงสำหรับยาในขนาดยา 20 – 480 มิลลิกรัม และการสะสมของยาลดลงเมื่อให้ยาแบบวันละหนึ่งครั้ง ดังนั้นการนำขนาดยาทั้งหมดที่ร่างกายได้รับ (total systemic exposure) ในการให้ยาแต่ละครั้งจึงสามารถทำได้ โดยง่าย ซึ่งช่วยเพิ่มความมั่นใจทั้งในข้อมูลด้านความปลอดภัยและประสิทธิผลของยาในทางคลินิก

การกระจายตัวของยาและการจับกับโปรตีน

การศึกษาในหลอดทดลอง (*in vitro*) พบว่ายาจับกับโปรตีนในเลือดมนุษย์อยู่ในช่วง 95.6 – 97.2% ที่ความเข้มข้นของตัว ยาฟิมามาแทนเท่ากับ 0.01 – 100 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร ซึ่งไม่ขึ้นกับขนาดของยา ซึ่งผลที่ได้เหล่านี้มีความคล้ายคลึงกับที่ ได้จากการศึกษาแบบ *in vitro* and *ex vivo* ในสุนัขและหนู

เมตาบอลิซึม

การศึกษาในหลอดทดลอง (*In vitro*) แสดงให้เห็นว่ายาฟิมามาแทนถูกเมตาบอลิซึมผ่านเอนไซม์ CYP3A4 เป็นหลัก ไม่ พบว่าฟิมามาแทนแสดงฤทธิ์ในการเหนี่ยวนำหรือยับยั้งเอนไซม์ CYP นอกจากนี้ยังพบว่ามี ฟิมามาแทนในรูปเดิม $\geq 85\%$ ในเลือดของมนุษย์และตรวจพบเมตาบอลิท์ของยาในปริมาณน้อย ซึ่งสนับสนุนข้อมูลที่ว่าฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของฟิมามา แทนนั้นมาจากในรูปเดิม เป็นหลัก สำหรับเมตาบอลิท์ของยาฟิมามาแทนชนิดที่พบมากที่สุดในการเสาะเลือดของ อาสาสมัครสุขภาพดีได้แก่ ดีซัลโฟ ฟิมามาแทน (desulfo-fimasartan) และ ฟิมามาแทน-เอส-ออกไซด์ (fimasartan-S-oxide) ซึ่งเมตาบอลิท์เหล่านี้รวมแล้วคิดเป็น 14% (ชนิดละ 7%) ของยาที่ได้รับทั้งหมด ตรวจไม่พบยาในรูปเดิม และเม ตาบอลิท์ในอุจจาระของมนุษย์ อย่างไรก็ตามกระบวนการเมตาบอลิซึมของยาฟิมามาแทนในร่างกาย มีแนวโน้มว่าจะเกิด น้อยส่งผลให้ขนาดยาฟิมามาแทนทั้งหมดที่ร่างกายได้รับ (systemic exposure) เพิ่มขึ้นเล็กน้อยจากยาที่มีฤทธิ์ยับยั้งการ ทำงานของเอนไซม์ CYP3A4 (CYP3A4 inhibitors) ทำให้ฟิมามาแทนค่อนข้างปลอดภัยในด้านอันตรกิริยาระหว่างยา

การกำจัดยา

พบยาฟิมามาแทนน้อยกว่า 3 % ในปัสสาวะ 24 ชั่วโมงหลังจากการให้ยาแบบรับประทานในอาสาสมัครสุขภาพดีและ ผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูงเพศชาย ดังนั้นในกรณีนี้ไตจึงมีส่วนเกี่ยวข้องน้อยในการกำจัดยาฟิมามาแทน

ผลของอาหาร

การวิเคราะห์ข้อมูลเบื้องต้นเชิงอนุมาน (preliminary exploration) ในเฟสที่หนึ่งซึ่งดำเนินการศึกษาในสหราชอาณาจักรถึง ผลของอาหารที่มีต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยาฟิมามาแทน และผลการวิเคราะห์ไม่พบว่าอาหารมีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ ของยา ซึ่งผลของอาหารที่มีต่อยาได้มีการศึกษาแบบเป็นทางการในเกาหลีใต้ ซึ่งการประมาณค่าแบบจุด (Point Estimation) ของอัตราส่วนค่าเฉลี่ยเรขาคณิต (geometric mean ratios) ของค่า AUC_{0-∞} และ C_{max} แบบที่มีและไม่มี

อาหารร่วมด้วยมีค่าเท่ากับ 0.6371 และ 0.3481 ตามลำดับ บ่งบอกว่าอาหารมีผลต่อการดูดซึมของยาฟิมาซาแทน อย่างไรก็ตามความสัมพันธ์ระหว่างการได้รับยาและการตอบสนองต่อยาฟิมาซาแทนในการลดความดันโลหิตได้มีข้อมูลที่มี การศึกษามาเป็นอย่างดีและหลังจากการได้รับการรักษาด้วยยาในขนาดแนะนำที่ 60 - 120 มิลลิกรัมและใช้เวลา 2-4 สัปดาห์จึงจะได้ผลการรักษาที่ดี ผลของอาหารที่มีต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยาที่สังเกตได้ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติมาก พอที่จะทำให้ตัดสินใจปรับเปลี่ยนขนาดยาเมื่อรับประทานร่วมกับอาหาร

ลักษณะทางเภสัชจลนศาสตร์ในประชากรกลุ่มพิเศษ

ผู้สูงอายุ

ผู้ป่วยสูงอายุ (อายุ ≥ 65 ปี) ปริมาณยาที่ร่างกายได้รับ (systemic exposure) สูงกว่าผู้ป่วยวัยกลางคนคิดเป็น 1.69 เท่า อย่างไรก็ตามเนื่องจากการทำงานของระบบ renin-angiotensin (RAS) ในผู้สูงอายุต่ำกว่าในวัยหนุ่มสาว การที่ผู้สูงอายุมี ปริมาณยาที่ร่างกายได้รับเพิ่มขึ้น ก็ยังมีโอกาสน้อยที่จะส่งผลให้ความดันโลหิตลดลงอย่างมาก ข้อสมมติฐานนี้ได้รับการ ยืนยันบ่อยครั้งในยาอื่นๆ ในกลุ่ม angiotensin receptor blockers ในความเป็นจริงแล้วความดันโลหิตในผู้ป่วยสูงอายุที่ ถูกคัดเลือกเข้ามาในการศึกษาทางคลินิกของฟิมาซาแทนลดลงน้อยกว่าการลดของความดันโลหิตที่พบในผู้ป่วยอายุน้อย กว่า 65 ปี นอกจากนี้ ยังไม่พบความแตกต่างในด้านข้อมูลความปลอดภัยของยาในผู้ป่วยสูงอายุและคนหนุ่มสาว จาก ข้อมูลเหล่านี้ช่วยสนับสนุนแนวคิดที่ว่าการศึกษาที่กลุ่มผู้ป่วยสูงอายุมีปริมาณยาที่ร่างกายได้รับเพิ่มขึ้นนั้นมีความสำคัญทางคลินิก ค่อนข้างน้อย และไม่มีควมจำเป็นต้องมีการปรับขนาดยาในผู้ป่วยกลุ่มนี้

อันตรกิริยาระหว่างยา

โอกาสในการเกิดอันตรกิริยาทางเภสัชจลนศาสตร์กับตัวยาฟิมาซาแทนได้มีการศึกษาโดยใช้ยาที่มีโอกาสใช้ร่วมกับยาฟิมา ซาแทนทางคลินิกในหลากหลายสถานที่ ยาลดความดันโลหิต เช่น hydrochlorothiazide และ amlodipine ไม่พบว่ามี อันตรกิริยาทางเภสัชจลนศาสตร์ที่มีนัยสำคัญกับยาฟิมาซาแทน ดังนั้นยาฟิมาซาแทนสามารถให้ร่วมกับยา hydrochlorothiazide และ amlodipine ได้อย่างปลอดภัยโดยไม่ต้องมีการปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีความจำเป็นต้องลด ระดับความดันโลหิตให้ได้มากขึ้นในกรณีที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาลดความดันโลหิตเพียงชนิดเดียว เช่นเดียวกัน กับในยา atorvastatin, digoxin และ warfarin ซึ่งมีการใช้บ่อยในผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูง ไม่พบว่ามีอันตรกิริยา ทางเภสัชจลนศาสตร์ร่วมกับยาฟิมาซาแทน ทำให้เกิดความมั่นใจว่าเมื่อมีการใช้ยาพร้อมกันไม่มีความจำเป็นต้องปรับขนาด ยา

สำหรับยา Ketoconazole ซึ่งมีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ CYP3A4 จะทำให้ปริมาณฟิมาซาแทนที่ร่างกายได้รับเพิ่มขึ้นสอง เท่า ซึ่งจัดว่าเป็นการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาในระดับที่น้อย และการเกิดอันตรกิริยาในระดับนี้ไม่มีความจำเป็นต้องปรับ ขนาดยาเมื่อใช้ร่วมกัน แต่แนะนำให้ควรมีการเฝ้าติดตามผู้ป่วยอย่างใกล้ชิด นอกจากนี้ยา rifampicin ซึ่งมีฤทธิ์ยับยั้ง OATP1B1 อย่างแรง ก็ทำให้ปริมาณฟิมาซาแทนที่ร่างกายได้รับเพิ่ม 4.6 เท่าเมื่อประเมินจากค่า AUC เนื่องจากเป็นที่ ทราบกันว่า OATP1B1 มีบทบาทสำคัญต่อการขนส่งยาฟิมาซาแทนเข้าสู่เซลล์ตับและ rifampicin ยังสามารถเหนี่ยวนำ เอนไซม์ CYP3A4 ได้อีกด้วย ดังนั้นจึงไม่แนะนำให้ยาฟิมาซาแทนร่วมกับยา rifampicin

เภสัชจลนศาสตร์ในกลุ่มประชากร

ในกลุ่มประชากรที่มีการศึกษาแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์-เภสัชพลศาสตร์อย่างเป็นทางการโดยได้รับข้อมูลจากการ การศึกษาในเฟสที่หนึ่งสองการศึกษา (ในอาสาสมัครสุขภาพดี) ดำเนินการศึกษาในสหราชอาณาจักร และการศึกษาใน เฟสที่สองในระยะเริ่มต้น (ในผู้ป่วยความดันโลหิตสูงในระดับน้อยถึงปานกลาง) ซึ่งทำการศึกษาในเกาหลีใต้ นอกจากนี้

การวิเคราะห์ค่าทางเภสัชจลนศาสตร์โดยการคำนวณแบบ back-of-the-envelope ได้วิเคราะห์ขึ้นโดยใช้ค่าความเข้มข้นที่เก็บได้จากการศึกษาแบบที่ใช้เครื่องวัดความดันโลหิตชนิดติดตามตัว (ABPM study)

ข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาฟิมาซาแทนของกลุ่มประชากรที่ได้รับจากการวิเคราะห์แบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์-เภสัชพลศาสตร์ของกลุ่มประชากรอย่างเป็นทางการ มีความใกล้เคียงกับค่าที่ประเมินได้จากการวิเคราะห์แบบ non-compartment analysis ค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาฟิมาซาแทนในกลุ่มประชากรไม่ได้รับผลกระทบจากปัจจัยทางด้านเชื้อชาติ เพศ หรืออัตราการกรองของไต (GFR) อย่างมีนัยสำคัญ ในขณะที่น้ำหนักตัว ค่าบิลิรูบิน และอายุถือเป็นปัจจัยร่วมที่มีนัยสำคัญ เมื่อพิจารณาในแง่ของค่าความแปรปรวนในระหว่างบุคคลต่อความเข้มข้นของตัวยาฟิมาซาแทนที่จะส่งผลให้ลดความดันโลหิตลงได้ 50% จากค่าความดันโลหิตที่สามารถลดได้ทั้งหมด (EC50) ถือว่าค่อนข้างสูง (นั่นคือ 130 – 140%) ปัจจัยร่วมที่ผลมีนัยสำคัญ (significant covariates) ต่อค่าทางเภสัชจลนศาสตร์มีแนวโน้มที่จะส่งผลน้อยต่อความสามารถในการลดความดันโลหิตของตัวยาฟิมาซาแทน ดังนั้นเมื่อยึดตามค่าปัจจัยร่วม จึงไม่มีความจำเป็นที่ต้องมีการปรับขนาดยาฟิมาซาแทน มีผลการศึกษาคู่คล้ายคลึงกันซึ่งได้จากการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ในกลุ่มประชากรจากการวิเคราะห์แบบ back-of-the-envelope พบว่าความสูงได้รับการประเมินว่าเป็นปัจจัยร่วม ที่มีนัยสำคัญ แต่ไม่มีความจำเป็นต้องมีการปรับขนาดยาโดยยึดตามความสูงของกราฟ

ข้อมูลเหล่านี้สนับสนุนแนวคิดที่ว่าไม่มีความจำเป็นต้องมีการปรับขนาดยาฟิมาซาแทนเมื่อพิจารณาจากปัจจัยภายนอก และปัจจัยภายในของแต่ละบุคคล (extrinsic and intrinsic factors) ในการรักษาผู้ป่วยความดันโลหิตสูง แต่สิ่งที่สำคัญควรมีการปรับขนาดยาตามการตอบสนองต่อการรักษา (ในที่นี้คือความดันโลหิตสูง) ถือเป็นแนวทางที่เป็นประโยชน์ในทางคลินิก

ลักษณะเภสัชพลศาสตร์ของยาฟิมาซาแทน

ในระหว่างการศึกษาในหลอดทดลอง (*in vitro* study) พบว่ายาฟิมาซาแทนสามารถจับกับตัวรับชนิด AT₁ ได้อย่างจำเพาะเจาะจง และยังสามารถแสดงผลให้เห็นในการศึกษานินทรีย์ non-clinical อีกด้วย ข้อมูลเหล่านี้ได้รับการยืนยันจากการศึกษาทางคลินิกทั้งในเฟส 1 และเฟส 2 ซึ่งมีการเปลี่ยนแปลงที่เป็นลักษณะเฉพาะต่อยาในกลุ่ม ARB (ARB-specific changes) เช่นมีการเพิ่มขึ้นของการทำงานของเรนินในเลือด (PRA) มีการตรวจพบถึงการเพิ่มขึ้นของความเข้มข้นของ Angiotensin I และ Angiotensin II (AI และ AII) และนอกจากนี้ยังมีข้อมูลที่ได้จากผลการศึกษาทางคลินิกในเฟส 2 และ 3 ว่ากลไกการออกฤทธิ์มีความสัมพันธ์กับฤทธิ์ในการลดความดันโลหิต

ข้อบ่งใช้

ยา Kanarb® ชนิดเม็ด (ฟิมาซาแทน โฟแทสเซียม ไตรไฮเดรต) มีข้อบ่งใช้สำหรับการรักษาโรคความดันโลหิตสูง (essential hypertension)

ขนาดยาที่แนะนำ

- ผู้ใหญ่ที่เป็นความดันโลหิตสูง

ขนาดยาที่แนะนำเริ่มต้นของยา Kanarb® ชนิดเม็ดคือ 60 มิลลิกรัมวันละหนึ่งครั้งร่วมกับอาหารหรือไม่ก็ได้ หากไม่สามารถควบคุมความดันได้ที่ขนาด 60 มิลลิกรัม สามารถเพิ่มขนาดเป็น 120 มิลลิกรัมวันละหนึ่งครั้ง หากเป็นไปได้แนะนำให้รับประทานยา Kanarb® ในเวลาเดียวกันของแต่ละวัน (เช่นตอนเช้า)

ฤทธิ์ในการลดความดันโลหิตของยา Kanarb® มีการลดลงอย่างเห็นได้ชัดในสัปดาห์ที่สองและโดยทั่วไปสามารถลดได้สูงสุดในสัปดาห์ที่ 8-12 ของการรักษา

- การใช้ผู้สูงอายุ

ไม่จำเป็นต้องมีการปรับขนาดยาเริ่มต้นในผู้ป่วยสูงอายุ (อายุ ≤ 70 ปี)

- ผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง

ไม่จำเป็นต้องมีการปรับขนาดยาเริ่มต้นในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องในระดับน้อยถึงปานกลาง (creatinine clearance 30 — 80 มิลลิลิตร/นาที) สำหรับผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องในระดับรุนแรง (creatinine clearance < 30 มิลลิลิตร/นาที) ขนาดยาเริ่มต้นที่แนะนำคือ 30 มิลลิกรัมวันละหนึ่งครั้งโดยปรับเพิ่มขนาดยาได้ไม่เกิน 60 มิลลิกรัม

- ผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่อง

ไม่จำเป็นต้องมีการปรับขนาดยาเริ่มต้นในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่องในระดับน้อย แต่ไม่แนะนำให้มีการใช้ยา Kanarb® ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่องในระดับปานกลางถึงรุนแรง

- การใช้ในเด็ก

ยังไม่มีข้อมูลด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา Kanarb® ในผู้ป่วยอายุน้อยกว่าหรือเท่ากับ 18 ปี

ในผู้ป่วยที่มีปริมาณของเลือดลดลง (Intravascular Volume-Depleted) (เช่นผู้ป่วยที่ได้รับกลุ่มยาขับปัสสาวะในขนาดสูง) สำหรับผู้ป่วยที่มีปริมาณของเลือดลดลง (Intravascular Volume-Depleted) มีความเสี่ยงที่จะเกิดอาการของความดันโลหิตต่ำ ขนาดยาเริ่มต้นที่แนะนำคือ 30 มิลลิกรัมวันละหนึ่งครั้ง

วิธีการบริหารยา

ให้ยาในแบบรับประทานเท่านั้น

ข้อห้ามใช้

ห้ามใช้ยา Kanarb® ในผู้ป่วยดังต่อไปนี้:

- 1) ผู้ป่วยที่ไวต่อส่วนประกอบใดๆ ก็ตามในยานี้
- 2) ผู้ป่วยตั้งครรภ์หรือให้นมบุตร [ดูในหัวข้อ *หญิงตั้งครรภ์ (7.1) หญิงให้นมบุตร (7.2)*]

- 3) ผู้ป่วยฟอกไต (เนื่องจากไม่มีประสิทธิภาพการช้ยาในผู้ป่วยกลุ่มนี้)
- 4) ผู้ป่วยที่มีภาวะตับบกพร่องในระดับปานกลางถึงรุนแรง
- 5) ผู้ป่วยที่มีการอุดตันของทางเดินน้ำดี (hepatobiliary obstruction)
- 6) ผู้ป่วยที่มีโรคเบาหวานหรือการทำงานของไตบกพร่อง (GFR <60 มิลลิตร/นาที) ที่กำลังช้ยา aliskiren [ดูในหัวข้ออันตรกิริยาระหว่างยา (6)]
- 7) ผู้ป่วยที่มีโรคไตจากเบาหวานซึ่งได้รับยากลุ่ม (ACE) inhibitors [ดูในหัวข้ออันตรกิริยาระหว่างยา (6)]
- 8) ผู้ป่วยที่มีโรคทางพันธุกรรม เช่น galactose intolerance, Lapp lactose deficiency หรือ glucose-galactose malabsorption (เนื่องจากยา Kanarb® ชนิดเม็ดประกอบด้วยน้ำตาลแล็กโตส)

ข้อควรระวังและคำเตือน

ยาที่ออกฤทธิ์โดยตรงต่อระบบ rennin angiotensin ซึ่งอาจก่อให้เกิดอันตรายหรือเสียชีวิตของทารกในครรภ์ที่อยู่ในระหว่างการเจริญเติบโต เมื่อให้ยาในหญิงตั้งครรภ์ในระหว่างไตรมาสที่สองและสาม ดังนั้นจึงควรหยุดให้ยาเมื่อตรวจพบการตั้งครรภ์ในผู้ป่วยเพศหญิง [ดูในหัวข้อหญิงตั้งครรภ์และให้นมบุตร].

ผลต่อการขับช้ยานพาหนะและการทำงานกับเครื่องจักร (ในกรณีจำเป็น)

ผลของยาเม็ด Kanarb® ต่อการขับช้และการทำงานกับเครื่องจักรยังไม่ได้มีการศึกษา อย่างไรก็ตามอาการง่วงซึมและมีศีรษะอาจเกิดขึ้นได้ในบางครั้งจากการช้ยาลดความดันโลหิต ดังนั้นจึงควรเตือนผู้ป่วยที่ช้ยา Kanarb® ให้ง่วงซึมหรือมีอาการง่วงซึมหรือมีอาการง่วงซึมในการขับช้ยานพาหนะหรือการทำงานกับเครื่องจักร

ผู้ป่วยที่จำเป็นต้องได้รับการเฝ้าติดตามอย่างใกล้ชิดในระหว่างที่มีการรักษาด้วยยา Kanarb®

- 1) ผู้ป่วยที่มีปริมาณของเลือดหรือปริมาณเกลือในร่างกายลดลง (Intravascular volume- or salt-depletion):
กลุ่มผู้ป่วยเหล่านี้ (เช่น ผู้ป่วยที่ได้รับยาขับปัสสาวะในขนาดสูง) ระบบ rennin angiotensin ถูกกระตุ้นจนอาจทำให้เกิดอาการของความดันโลหิตต่ำ ในช่วงเริ่มต้นของการได้รับยา Kanarb หรือช่วงที่มีการปรับเพิ่มขนาด ดังนั้นจึงจำเป็นที่จะต้องเฝ้าติดตามผู้ป่วยเหล่านี้อย่างใกล้ชิด
- 2) ผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง: ผู้ป่วยที่ไตต่อยาที่มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของระบบ rennin angiotensin system อาจพบการเปลี่ยนแปลงการทำงานของไต ยาในกลุ่มที่ยับยั้ง Angiotensin converting enzyme หรือ angiotensin II receptor antagonists อาจทำให้เกิดภาวะปัสสาวะน้อย (oliguria), ภาวะกรดยูริกในเลือดสูงเป็นมากขึ้น (progressive hyperuremia) หรือที่มีโอกาสพบได้น้อยอาจเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันหรือถึงขั้นเสียชีวิตในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตขึ้นกับระบบ renin-angiotensin-aldosterone system (เช่น ผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจล้มเหลวคั่งเลือดขั้นรุนแรง)
- 3) Renovascular hypertension: ผู้ป่วยที่มีภาวะหลอดเลือดแดงที่ไตตีบแบบหนึ่งข้างหรือสองข้างอาจมีความเสี่ยงเพิ่มขึ้นในการเกิดภาวะความดันโลหิตต่ำชนิดรุนแรงหรือภาวะไตวายเมื่อมีการช้ร่วมกับยาที่มีผลกระทบต่อการทำงานของระบบ rennin- angiotensin

- 4) เช่นเดียวกับการใช้ยาที่มีฤทธิ์ขยายหลอดเลือดอื่นๆ ต้องให้ความระมัดระวังเป็นพิเศษในผู้ป่วยที่มีลิ้นหัวใจตีบ (aortic or mitral valve stenosis) อุดกั้น หรือกล้ามเนื้อหัวใจหนา (hypertrophic cardiac myopathy)
- 5) ผู้ป่วย primary aldosteronism ซึ่งโดยปกติไม่ตอบสนองต่อยาที่มีฤทธิ์ยับยั้งระบบ renin-angiotensin ดังนั้นจึงไม่แนะนำให้มีการใช้ Kanarb ในผู้ป่วยกลุ่มนี้
- 6) ผู้ที่แพ้สีสังเคราะห์ชนิดที่ให้สีเหลืองถึงส้ม (Sunset Yellow FCF): ให้เพิ่มความระมัดระวังในการใช้กับผู้ที่แพ้สีสังเคราะห์ชนิดที่ให้สีเหลืองถึงส้ม หรือ Sunset Yellow FCF (Food Yellow No.5)

การบริหารยาในประชากรกลุ่มพิเศษ

- การใช้ในเด็ก: ยังไม่มีข้อมูลด้านความปลอดภัยและประสิทธิผลของยาในผู้ป่วยเด็ก (อายุ ≤ 18 ปี)
- การใช้ในผู้ป่วยสูงอายุ: ไม่แนะนำให้ใช้ยา Kanarb ในผู้ป่วยสูงอายุที่มีอายุมากกว่า 70 ปี ในการศึกษาเพื่อเปรียบเทียบเภสัชจลนศาสตร์ของยาในอาสาสมัครผู้สูงอายุสุขภาพดีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 65 ปี และในอาสาสมัครสุขภาพดีอายุน้อย พบว่าค่า AUC ของยา Kanarb ในกลุ่มผู้สูงอายุเพิ่มขึ้น 69% อย่างไรก็ตามไม่พบความแตกต่างในด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยในผู้ป่วยสูงอายุจำนวน 21 คน (≥ 65 ปี, 9.3%) จากผู้ป่วยทั้งหมด 226 คนที่ได้รับ Kanarb ในการศึกษาทางคลินิกในระยะที่สามซึ่งเปรียบเทียบระหว่างประชากรกลุ่มผู้ป่วยสูงอายุและกลุ่มที่ไม่สูงอายุ ดังนั้นจึงไม่มีความจำเป็นต้องปรับขนาดยา Kanarb ในผู้ป่วยสูงอายุ (≤ 70 ปี) อย่างไรก็ตามความไวต่อยาอย่างมากในผู้สูงอายุบางกลุ่มก็ถือเป็นปัจจัยที่ไม่สามารถตัดออกไปได้
- การใช้ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่อง: มีการเปรียบเทียบค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาพิมามาแทนในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่องขั้นน้อยถึงปานกลางเทียบกับในอาสาสมัครสุขภาพดีพบว่า มีจำนวน 20% ที่มีการลดลงของค่า AUC และมีจำนวน 10% ที่มีค่า Cmax เพิ่มขึ้น ในผู้ป่วยที่มีภาวะตับบกพร่องขั้นน้อย ในผู้ป่วยที่มีภาวะตับบกพร่องขั้นปานกลางค่า AUC และ Cmax เพิ่มขึ้น 6.5 และ 5 เท่าตามลำดับ ไม่แนะนำให้ใช้ยา Kanarb ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่องขั้นปานกลางถึงรุนแรง

อันตรกิริยากับยาอื่นและรูปแบบอื่นๆ ของการเกิดอันตรกิริยา

- 1) ผลิตรกัณฑ์เสริมแร่ธาตุโพแทสเซียม และยากลุ่ม *potassium-sparing diuretics*: ระดับโพแทสเซียมในเลือดอาจเพิ่มขึ้นได้จากยา Kanarb® และยาอื่นที่มีผลต่อระบบ renin-angiotensin system เมื่อให้ร่วมกับยาในกลุ่ม potassium-sparing diuretics (เช่น spironolactone), ผลิตรกัณฑ์ที่เสริมแร่ธาตุโพแทสเซียม, เกสโตรอื่นๆ ที่มีส่วนประกอบของโพแทสเซียม และยาที่อาจเพิ่มระดับโพแทสเซียมในเลือด (เช่น heparin)
- 2) ฤทธิ์ของ Kanarb® ในการลดความดันโลหิต สามารถเพิ่มขึ้นได้เมื่อมีการให้ร่วมกับยาลดความดันโลหิตอื่นๆ รวมถึงยาขับปัสสาวะ เมื่อมีการให้ยาขับปัสสาวะในขนาดสูงมาก่อนจะทำให้ผู้ป่วยเกิดภาวะปริมาตรของเลือดพร่อง และเมื่อมีการให้ยา Kanarb® เพิ่มเข้าไปในระยะแรกของการรักษา อาจทำให้ความดันโลหิตลดลงในระดับที่มากเกินไป
- 3) ลิเธียม: มีการรายงานการเพิ่มขึ้นของระดับและพิษจากลิเธียมในกระแสเลือดชนิดที่ผันกลับได้เมื่อมีการใช้ ลิเธียมร่วมกับยาในกลุ่ม angiotensin converting enzyme inhibitors ในขณะที่ปฏิกิริยาดังกล่าวนี้เกิดขึ้นได้น้อยมากในรายที่ใช้ยาในกลุ่ม angiotensin II receptor antagonist ร่วมกับลิเธียม ถึงแม้ว่าไม่แนะนำให้มีการใช้ลิเธียมร่วมกับ Kanarb® แต่ถ้าในกรณีที่มีความจำเป็นต้องใช้ ควรมีการเฝ้าติดตามระดับลิเธียมอย่างใกล้ชิด

4) *Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)*: เมื่อมีการให้ยาร่วมกับกลุ่ม NSAID (เช่น aspirin, COX-2 inhibitors) ฤทธิ์ในการลดความดันโลหิตของยาในกลุ่ม angiotensin II receptor antagonist อาจลดลง มีรายงานถึง การเสื่อมลงของการทำงานของไตหรือไตถูกทำลายชนิดที่ผันกลับได้ เมื่อมีการให้ยาในกลุ่ม angiotensin II receptor antagonist ร่วมกับ COX inhibitor ในผู้ป่วยบางรายที่มีการทำงานของไตบกพร่อง (เช่น ผู้ป่วยที่มีภาวะขาดน้ำและใน ผู้ป่วยสูงอายุที่มีการทำงานของไตบกพร่อง) ดังนั้น จึงควรเพิ่มความระมัดระวังในการให้ยา Kanarb® ร่วมกับยาในกลุ่ม NSAIDs โดยเฉพาะในผู้ป่วยสูงอายุ มีความจำเป็นต้องได้รับสารน้ำอย่างเพียงพอในผู้ป่วยกลุ่มนี้ และการเฝ้าติดตามการ ทำงานของไตถือว่ามีความจำเป็น

5) *Hydrochlorothiazide*: ไม่พบว่ามีอาการเกิดอันตรกิริยาทางเภสัชจลนศาสตร์อย่างมีนัยสำคัญเมื่อมีการใช้

Hydrochlorothiazide ร่วมกับ Kanarb®

6) *Amlodipine*: ไม่พบว่ามีอาการเกิดอันตรกิริยาทางเภสัชจลนศาสตร์อย่างมีนัยสำคัญเมื่อมีการใช้ Amlodipine ร่วมกับ Kanarb®

7) การใช้ยาที่มีฤทธิ์ยับยั้งระบบ RAS ร่วมกัน โดยใช้ยาในกลุ่ม angiotensin receptor blockers, ACE inhibitors หรือ aliskiren มีความสัมพันธ์กับความเสี่ยงในการเกิดความดันโลหิตต่ำ เป็นลมหมดสติ (syncope) โฟแทลเซียมในเลือดสูง และมีการเปลี่ยนแปลงในหน้าที่การทำงานของไต (รวมถึงไตวายเฉียบพลัน) เมื่อเทียบกับการใช้ยาเดี่ยวๆ โดยทั่วไปให้ หลีกเลี่ยงการใช้ยาในกลุ่ม RAS inhibitors ร่วมกัน ไม่ควรให้ยา aliskiren ร่วมกับ Kanarb® ในผู้ป่วยเบาหวานหรือมีการ ทำงานของไตบกพร่อง (GFR <60 มิลลิลิตร/นาที) ไม่แนะนำให้มีการให้ยา ACE inhibitor ร่วมกับ Kanarb® และควร หลีกเลี่ยงการให้ยา ACE inhibitor ร่วมกับ Kanarb® ในผู้ป่วยที่มีภาวะไตเสื่อมจากโรคเบาหวาน (diabetic nephropathy)

ผลของยาอื่นที่มีต่อยา Kanarb®

1) *Ketoconazole*: (systemic exposure) ปริมาณยา Kanarb® ที่ร่างกายได้รับ ซึ่งวัดได้จากค่าพื้นที่ใต้กราฟความสัมพันธ์ ระหว่างระดับยาในเลือดกับเวลา (AUC) เพิ่มขึ้นเป็นสองเท่าเมื่อให้ร่วมกับยา ketoconazole ดังนั้นจึงควรเพิ่มความ ระมัดระวังหากมีการให้ยา Kanarb® ร่วมกับ ketoconazole

2) *Rifampicin* หรือยาอื่นที่มีฤทธิ์เป็น *OATP1B1 transporter inhibitors*: ยา Kanarb® จัดเป็นซับสเตรทของ OAT1 และ OATP1B1 เมื่อมีการให้ยา Kanarb® ร่วมกับ rifampicin (OATP1B1 inhibitor) ค่า AUC ของยา Kanarb® เพิ่มขึ้นประมาณ 4.6 เท่า ดังนั้นไม่แนะนำให้มีการให้ยา Kanarb® ร่วมกับ rifampicin เมื่อมีการให้ร่วมกับยาที่จัดเป็น OATP1B1 transporter inhibitors ตัวอื่น (เช่น cyclosporine) ปริมาณยา Kanarb® ที่ร่างกายได้รับ อาจเพิ่มขึ้น ดังนั้นจึงต้องเพิ่ม ความระมัดระวัง

ผลของยา Kanarb® ที่มีต่อยาอื่น

1) *Warfarin*: ทั้งค่าทางเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ไม่ได้รับผลกระทบอย่างมีนัยสำคัญเมื่อมีการให้ร่วมกับยา Kanarb®

2) *Atorvastatin*: ค่า AUC ของยา atorvastatin และ active metabolite ไม่ได้รับผลกระทบจากการให้ร่วมกับยา Kanarb® ระดับความเข้มข้นสูงสุดของยา atorvastatin ในเลือด (Cmax) และ active metabolite เพิ่มขึ้น 1.9-เท่าและ 2.5-เท่า ตามลำดับ

- 3) Digoxin: ค่าทางเภสัชจลนศาสตร์และ creatinine clearance ของยา digoxin ไม่ได้รับผลกระทบจากการให้ร่วมกับยา Kanarb® ส่วนค่า Cmax ของยา digoxin เพิ่มขึ้น 30% ดังนั้นมีความจำเป็นต้องเฝ้าติดตามระดับยา digoxin อย่างใกล้ชิดเมื่อให้ร่วมกับยา Kanarb®
- 4) อันตรกิริยาอื่น ๆ: ยา Kanarb® ไม่มีฤทธิ์เหนี่ยวนำหรือยับยั้งเอนไซม์ CYP450

การใช้ในระหว่างตั้งครรภ์หรือให้นมบุตร

หญิงตั้งครรภ์

ยาที่ออกฤทธิ์โดยตรงต่อระบบ renin-angiotensin สามารถก่อให้เกิดความผิดปกติและการเสียชีวิตของทั้งทารกในครรภ์และทารกแรกเกิด (neonate) เมื่อมีการให้ยากลุ่มนี้ในหญิงตั้งครรภ์ การใช้ยาที่ออกฤทธิ์โดยตรงต่อระบบ renin-angiotensin ในระหว่างตั้งครรภ์ในไตรมาสที่สองและสามมีความสัมพันธ์กับการเกิดอันตรายของทารกในครรภ์และทารกแรกเกิด รวมถึงภาวะความดันโลหิตต่ำ เกิดภาวะ neonatal skull hypoplasia ไม่มีปัสสาวะ(anuria) ภาวะไตวายทั้งชนิดที่ผันกลับได้และไม่ได้และถึงขั้นเสียชีวิต นอกจากนี้มีรายงานการเกิดภาวะน้ำคร่ำน้อย (Oligohydramnios) สันนิษฐานว่าอาจเป็นผลมาจากมีการลดการทำงานของไตในทารก ภาวะน้ำคร่ำน้อยในกรณีนี้มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะ foetal limb contractures, craniofacial deformation และ hypoplastic lung development และนอกจากนี้ยังพบรายงานการเกิดภาวะคลอดก่อนกำหนด ภาวะทารกเจริญเติบโตช้าในครรภ์ (intrauterine growth retardation) และโรคหลอดเลือดหัวใจแต่กำเนิด (ductus arteriosus) ยังคงมีอยู่ด้วยเช่นกัน ถึงแม้ว่ายังไม่เป็นที่แน่ชัดว่าเหตุการณ์เหล่านี้เกิดขึ้นเนื่องจากการได้รับยาหรือไม่ เมื่อใดก็ตามหากตรวจพบว่าการตั้งครรภ์เกิดขึ้นควรหยุดการใช้ยา Kanarb® ให้เร็วที่สุดเท่าที่จะเป็นไปได้ อาการไม่พึงประสงค์เหล่านี้ไม่น่าจะเป็นผลจากการที่ทารกในครรภ์ได้รับยาทาง intrauterine เพราะในไตรมาสแรกของการตั้งครรภ์ มีการส่งผ่านยาทางนี้อาจจำกัด ในคุณแม่ที่เฝ้าบริโอและทารกในครรภ์มีโอกาสได้รับยากลุ่ม angiotensin II receptor antagonist โดยเฉพาะในช่วงตั้งครรภ์ไตรมาสที่หนึ่งแพทย์ควรให้ข้อมูลนี้อย่างถูกต้อง อย่างไรก็ตามเมื่อผู้ป่วยมีการตั้งครรภ์เกิดขึ้นแพทย์ควรมีการแนะนำให้หยุดยา Kanarb® ให้เร็วที่สุดเท่าที่จะเป็นไปได้ สำหรับเด็กทารกที่มีประวัติของการได้รับยาในกลุ่ม angiotensin II receptor antagonist ทาง *in utero* ควรได้รับการเฝ้าสังเกตโอกาสในการเกิดภาวะความดันโลหิตต่ำ ไม่มีปัสสาวะ (oliguria) และโพแทสเซียมในเลือดสูงอย่างใกล้ชิด

หญิงให้นมบุตร

ยังไม่เป็นที่ทราบว่ายาน Kanarb® ถูกขับออกทางน้ำนมของมนุษย์หรือไม่แต่ยา Kanarb® ถูกขับออกทางน้ำนมของหนูแรท ดังนั้นจึงไม่แนะนำให้มีการใช้ยา Kanarb® ในมารดาที่อยู่ในระยะเลี้ยงบุตรด้วยน้ำนมตนเอง ควรมีการตัดสินใจเลือกว่าควรมีการเลี้ยงบุตรด้วยน้ำนมตนเองต่อไปหรือควรหยุดยาโดยพิจารณาถึงความสำคัญของประโยชน์ที่มารดาจะได้รับจากการใช้ยาเป็นหลัก

อาการไม่พึงประสงค์

ในด้านความปลอดภัยของยา Kanarb® ได้มีการประเมิน ในผู้ป่วยจำนวน 406 คน ซึ่งได้รับยา Kanarb® ในขนาด 60 ถึง 120 มิลลิกรัมเป็นเวลา 4 ถึง 12 สัปดาห์ จากผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูงทั้งหมด 852 คนที่ถูกคัดเลือกเข้ามาในการศึกษาทางคลินิกเพื่อวิเคราะห์ด้านความปลอดภัยของยา (ฐานข้อมูลด้านความปลอดภัย) ในจำนวนนี้มีผู้ป่วย 85 คนที่ได้รับยา Kanarb® เป็นเวลานานมากกว่าหรือเท่ากับ 6 เดือน อาการไม่พึงประสงค์ส่วนใหญ่อยู่ในระดับความรุนแรงน้อยจนถึงปาน

กลาง เป็นอยู่เพียงชั่วคราวและอาการที่เกิดขึ้นไม่สัมพันธ์กับขนาดของยา อาการไม่พึงประสงค์ที่พบและมีการรายงาน บ่อยที่สุดได้แก่ ปวดศีรษะและคลื่นไส้ นอกจากนี้ได้มีการสรุปอาการไม่พึงประสงค์ต่างๆ ดังตารางข้างล่างนี้ (อาการไม่พึงประสงค์ที่จัดตามความสัมพันธ์กับยา Kanarb® ในระดับมีความสัมพันธ์อย่างแน่นอน อาจจะมี ความสัมพันธ์หรือเป็นไปได้ที่มีความสัมพันธ์ (definite, probable หรือ possible) ที่มีการรายงานจากการศึกษาทางคลินิก

อาการไม่พึงประสงค์ของยา Kanarb® จากการศึกษาดังกล่าวจำแนกตามระบบอวัยวะ

ระบบอวัยวะ	ความถี่ของการเกิด ²⁾	อาการ
ความผิดปกติทางระบบประสาท	พบบ่อย	ปวดศีรษะ, มึนงง
	พบไม่บ่อย	หน้ามืดเป็นลม ง่วงซึม ปวดไมเกรน
ความผิดปกติของระบบทางเดินอาหาร	พบไม่บ่อย	ไม่สบายท้อง, อาเจียน, คลื่นไส้, อาการปวดบริเวณส่วนบนของท้อง
ความผิดปกติโดยทั่วไปและบริเวณที่บริหารยา	พบไม่บ่อย	อ่อนเพลีย, ความรู้สึกเหมือนมีวัตถุอะไรติดอยู่ (sensation of foreign body)
สิ่งที่ตรวจพบทางห้องปฏิบัติการ	พบไม่บ่อย	เอนไซม์ตับเพิ่มสูงขึ้น (เอนไซม์ ALT ³⁾ , และ AST เพิ่มขึ้น ⁴⁾ , เกล็ดเลือดเพิ่มขึ้น, ระดับ CPK ⁵⁾ ในเลือดเพิ่มขึ้น
ความผิดปกติระบบทางเดินหายใจและทรวงอก	พบไม่บ่อย	ไอ
ระบบกล้ามเนื้อกระดูกและเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน	พบไม่บ่อย	กล้ามเนื้อกระดูก, ข้อหรือกล้ามเนื้อฝืด
ระบบผิวหนังและเนื้อเยื่อในชั้นใต้ผิวหนัง	พบไม่บ่อย	คัน, ลมพิษเฉพาะที่
ระบบหลอดเลือด	พบไม่บ่อย	ร้อนวูบวาบ
ความผิดปกติของระบบสืบพันธุ์และทรวงอก	พบไม่บ่อย	อวัยวะเพศไม่แข็งตัว

¹⁾ อาการไม่พึงประสงค์ที่มีความเกี่ยวข้องกับยา Kanarb® ในระดับ certain, probable หรือ possible

²⁾ พบได้บ่อยมาก ($\geq 1/10$); พบบ่อย ($\geq 1/100, < 1/10$); พบไม่บ่อย ($\geq 1/1,000, < 1/100$); พบน้อย ($\geq 1/10,000, < 1/1,000$); พบน้อยมาก ($< 1/10,000$); ไม่ทราบ (ไม่สามารถประเมินได้จากข้อมูลเท่าที่มีอยู่)

³⁾ ALT = เอนไซม์อะลานีน อะมิโนทรานสเฟอเรส

⁴⁾ AST = เอนไซม์แอสพาร์เตท อะมิโนทรานสเฟอเรส

⁵⁾ CPK = เอนไซม์ครีเอทีน ฟอสโฟไคเนส

การได้รับยาเกินขนาดและการรักษา

ยังไม่มีข้อมูลเกี่ยวกับการได้รับยา Kanarb® เกินขนาดในมนุษย์ อาการแสดงของการได้รับยาเกินขนาดที่น่าจะเกิดขึ้นได้ คือ ความดันโลหิตต่ำ และหัวใจเต้นเร็ว; อาการหัวใจเต้นช้าอาจเกิดมาจากการกระตุ้นระบบประสาทซิมพาเธติก (vagal stimulation) หากอาการความดันโลหิตต่ำเกิดขึ้น ควรได้รับการรักษาแบบประคับประคอง และยังไม่เป็นที่ทราบว่ายา Kanarb® ถูกขับออกจากพลาสมาไปพร้อมกับการฟอกไตหรือไม่

ความไม่เข้ากันกับยาอื่น (สำหรับยาฉีดเท่านั้น)

ไม่มีข้อมูล

สภาวะการเก็บรักษา

- 1) ควรเก็บยา Kanarb® ในภาชนะที่ปิดแน่นสนิท แนะนำว่าควรเก็บ Kanarb® ในอุณหภูมิห้อง (ไม่เกิน 30°C) ในอุปกรณ์ที่ป้องกันแสง
- 2) ควรเก็บยา Kanarb® ให้ห่างไกลและพ้นจากมือเด็ก
- 3) ไม่แนะนำให้มีการแบ่งบรรจุยา Kanarb เนื่องจากอาจทำให้เกิดการเขียนฉลากที่ผิดไปหรือผลอันไม่พึงประสงค์ต่างๆ ที่อาจเกิดกับผลิตภัณฑ์

รูปแบบของผลิตภัณฑ์

ยาเม็ดเคลือบฟิล์มขนาด 60 มิลลิกรัม: 3 แผงบลิสเตอร์ x 10 เม็ด / กล่อง

ยาเม็ดเคลือบฟิล์มขนาด 120 มิลลิกรัม: 3 แผงบลิสเตอร์ x 10 เม็ด / กล่อง

*ทั้งนี้ในแต่ละห้องที่อาจไม่ได้มีผลิตภัณฑ์ครบทุกความแรง

ชื่อและที่อยู่ของผู้ผลิตและเจ้าของผลิตภัณฑ์

เจ้าของผลิตภัณฑ์:

บริษัท บอร์ยุง ฟาร์มาซูติคอลล จำกัด

ที่อยู่สำนักงาน : อาคารบอร์ยุง., 136, ซางเกียกง, จงโร, กรุงโซล, เกาหลี

ที่อยู่สถานที่ผลิต : 107,109 นูาแกงโร, แदनวองกู, อันซันซี, เกียงกิโด, เกาหลี

วันที่ทบทวนเอกสารกำกับยา

10 พฤศจิกายน 2017

นำเข้าโดย : บริษัท ซิลลิค ฟาร์มา จำกัด, กรุงเทพฯ, ประเทศไทย

เลขทะเบียนตำรับยา :

คานาบ ซนิตเม็ด 60 มก. : 1C 9/60 (NC)

คานาบ ซนิตเม็ด 120 มก. : 1C 10/60 (NC)

Fimasartan Potassium

Kanarb

Read package insert carefully before use.

Consult your doctor for more information.

Prescription medicine only. Keep out of reach of children.

Brand or Product Name

Kanarb[®] Tablets 60 mg and 120mg

Name and Strength of Active Substance(s)

Fimasartan 60 mg is contains 66.01 mg of fimasartan potassium trihydrate (or 60 mg as fimasartan potassium).

Fimasartan 120 mg is contains 132.02 mg of fimasartan potassium trihydrate (or 120 mg as fimasartan potassium)

Product Description

The Kanarb[®] tablets 60 mg is a yellow film-coated hexagonal tablet, the front side of which is engraved with “FMS6” and “B|R” on back.

The Kanarb[®] tablets 120 mg is an orange film-coated hexagonal tablet, the front side of which is engraved with “FMS12” and “B R” on back.

Pharmacodynamics/Pharmacokinetics

Pharmacokinetic Characteristics of Fimasartan

Absorption

Time to peak plasma concentration (T_{max}) following single oral administration of fimasartan at doses of 20 – 480 mg in healthy subjects ranged 0.5 – 3 hours with the terminal half-life (t_{1/2}) being 5 – 16 hours. Similar results were obtained in patients with hypertension, i.e., T_{max} ranged 0.5 – 1.3 hours and t_{1/2} were 7 – 10 hours following fimasartan administration at doses 20 – 180 mg. Several subjects showed a second peak, and the total systemic exposure as assessed by the area under the concentration-time curve was linear (i.e., dose-independent). Accumulation index was 1.20 – 1.26 and 1.02 – 1.08 for healthy subjects and patients, respectively. The absolute bioavailability of fimasartan in healthy subjects following 60 mg oral administration compared to 30 mg intravenous infusion was estimated to be 19%.

These results support the notion that oral fimasartan is rapidly absorbed, have linear pharmacokinetic profiles over 20 – 480 mg doses, and accumulation is minimal when dosed once daily. Therefore, the total systemic exposure can be easily predicted for each dose, which helps increase certainty about the safe and effective use of fimasartan in a clinical setting.

Distribution and Protein Binding

In vitro protein binding in human plasma ranged 95.6 – 97.2% at fimasartan concentrations of 0.01 – 100 µg/mL, which was not dose-dependent. These results were similar to those obtained in the dog and rat using the in vitro and ex vivo methods.

Metabolism

In vitro study showed CYP3A4 would be mainly involved in fimasartan metabolism. Fimasartan has not been shown to inhibit or induce other CYP enzymes. The parent drug was \geq 85% of the fimasartan moieties found in human plasma with a few metabolites identified, which supports the notion that the pharmacological action of fimasartan is mainly driven by the parent drug. The most abundant circulating metabolites of fimasartan in plasma in healthy male subjects were identified as desulfo-fimasartan and fimasartan-S-oxide. These metabolites accounted for approximately 14% (each 7%) of the total drug related exposure. No parent or metabolite has been assayed in human faeces; however, *in vivo* metabolism of fimasartan is most likely to be minimal given the systemic exposure level of fimasartan was weakly

increased by specific CYP3A4 inhibitors. These favorable pharmacokinetic properties of fimasartan enable its safe use in a clinical setting.

Elimination

Less than 3% of the fimasartan dose was recovered in urine over 24 hours post dose following oral administration in healthy male subjects and patients with hypertension. Therefore, the kidney is unlikely involved in the elimination of fimasartan.

Food Effect

A preliminary exploration was made in a phase I study conducted in the UK for food effect on the pharmacokinetics of fimasartan, and no food effect was noted. A formal food effect study was performed in South Korea, in which the point estimates for the geometric mean ratios of AUC_{0-∞} and C_{max} with and without food were 0.6371 and 0.3481, respectively, suggesting food affects fimasartan's absorption. However, given the exposure-response relationship of fimasartan in reducing blood pressure has been well established and is relatively flat over the therapeutically recommended doses of 60 - 120 mg, and it took 2 - 4 weeks to take on drug effect, the observed food effect on the pharmacokinetics of fimasartan is considered insignificant large enough to justify dosage adjustment with food.

Pharmacokinetic Characteristics in special populations

Elderly Subjects

Elderly subjects (i.e., aged \geq 65 years old) had a 1.69 times greater systemic exposure than young adults. However, since the renin-angiotensin system (RAS) activity in the elderly is generally lower than young adults, increased systemic exposure will be less likely to result in greater blood pressure reduction. This assumption has been frequently affirmed in other angiotensin receptor blockers. In fact, the blood pressure reduction in elderly subjects enrolled in therapeutic fimasartan clinical trials was numerically smaller than the one seen in those < 65 years old. In addition, no difference in the safety profiles was noted between elderly and young subjects. These results collectively support the notion that increased systemic exposure in elderly subjects has less clinical significance, and does not require any dosage adjustment in this population.

Drug Interaction

Pharmacokinetic drug interaction potential for fimasartan was investigated using drugs that may be concomitantly used with fimasartan in diverse clinical settings. Antihypertensive drugs such as hydrochlorothiazide and amlodipine did not show a significant pharmacokinetic interaction with fimasartan. Therefore, fimasartan can be safely co-administered with hydrochlorothiazide and amlodipine without dosage adjustment to achieve further blood pressure reduction in those who do not respond well enough to these antihypertensive medications alone.

Likewise, atorvastatin, digoxin and warfarin, which are frequently used in patients with hypertension, showed no clinically significant pharmacokinetic drug interaction with fimasartan, enabling safe concomitant use without dosage adjustment.

Ketoconazole, a CYP3A4 inhibitor, increased fimasartan's systemic exposure by 2 folds, which is considered weak drug interaction. This magnitude of drug interaction does not require any dosage adjustment for concomitant use, but close monitoring of patients may be recommended. In addition, rifampicin, a strong OATP1B1 inhibitor, increased fimasartan's systemic exposure by 4.6 folds as assessed using AUC. Since OATP1B1 is known to play a significant role in fimasartan's transport into hepatic cells and rifampicin also induces CYP3A4, co-administration of rifampicin with fimasartan is not recommended. Based on these results, fimasartan can be safely co-administered with most drugs in patients with hypertension.

Population Pharmacokinetics

A formal population pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling analysis was performed using data obtained from two phase I studies (healthy subjects), conducted in UK, and an early phase II study (patients with mild to moderate hypertension), conducted in South Korea. In addition, a back-of-the-envelope type of population pharmacokinetic analysis was performed using concentrations collected in the ABPM study. Population pharmacokinetic parameters derived from the formal population pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis was similar to those estimated using the non-compartment analysis approach. Fimasartan's population pharmacokinetic parameters were not significantly affected by race, sex, or glomerular filtration rate (GFR). Instead, body weight, bilirubin and age were significant covariates. Given that the between-subject variability (BSV) on the fimasartan concentration yielding 50% of the maximal blood pressure reduction (i.e., EC₅₀) was large (i.e., 130 – 140%), those significant covariates on pharmacokinetic parameters are less likely to affect the extent of blood pressure reduction by fimasartan. Therefore, no dosage adjustment for fimasartan is warranted based on covariates. Similar findings were

obtained in the back-of-the-envelope population pharmacokinetic analysis, i.e., height was identified as a significant covariate, but no dosage adjustment based on height is required.

These results support the notion that dosage adjustment for fimasartan based on individual's extrinsic and intrinsic factors is not required to treat patients with hypertension. Rather, dosage adjustment based on treatment response (i.e., blood pressure reduction) will be more practical in a clinical setting.

Pharmacodynamic characteristics of Fimasartan

During an *in vitro* study, fimasartan was found to bind selectively to AT1, which was also demonstrated in non-clinical studies. These findings were also confirmed in phase I and phase IIa clinical studies where ARB-specific changes, such as elevation of plasma renin activity (PRA), increased AI and AII concentrations were identified.

In addition, it has been well established from the results of phase II and III clinical studies that this mechanism of action is associated with the blood pressure lowering effect.

Indication

Kanarb® Tablets (Fimasartan Potassium Trihydrate) is indicated for the treatment of essential hypertension.

Recommended Dosage

Adult Hypertension

The recommended initial dose of Kanarb® Tablets is 60 mg once daily with or without food. If blood pressure is not adequately controlled at 60 mg, the dosage of Kanarb® Tablets may be increased to 120 mg once daily. Whenever possible, it is recommended that Kanarb® Tablets be taken at the same time during the day (e.g., morning).

The blood pressure lowering effect of Kanarb® Tablets is substantially present within 2 weeks, and maximal reduction is generally attained after 8 to 12 weeks of treatment.

Geriatric Use

No initial dosage adjustment is required for elderly patients (age \leq 70 years)

Renal Impairment

No initial dosage adjustment is required for patients with mild to moderate renal impairment (creatinine clearance 30 — 80 mL/min). For severe renal impairment (creatinine clearance < 30 mL/min), the recommended initial dose is 30 mg once daily and the dose should not exceed 60 mg.

Hepatic Impairment

No initial dosage adjustment is required for patients with mild hepatic impairment. Kanarb® Tablets is not recommended to patients with moderate to severe hepatic impairment.

Pediatric Use

The efficacy and safety of Kanarb® Tablets has not been established in patients 18 years or younger.

Intravascular Volume-Depleted Patients (e.g., Patients receiving high doses of diuretics)

For patients whose intravascular volume is depleted, at risk for symptomatic hypotension, the initial dose of 30 mg once daily is recommended.

Mode/Route of Administration

To be taken orally

Contraindications

Kanarb® Tablets is contraindicated in the following patients:

- 1) Patients who are hypersensitive to any component of this product
- 2) Pregnant or nursing mothers [*See Pregnant mothers (7.1) and Nursing mothers (7.2)*]
- 3) Hemodialysis Patients (no experience in this population)
- 4) Patients with moderate to severe hepatic impairment
- 5) Patients with hepatobiliary obstruction
- 6) Patients with diabetes or renal impairment (GFR <60 mL/min) who are taking aliskiren [*See Drug Interactions (6)*]

7) Patients with diabetic nephropathy who are taking angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors [*See Drug Interactions (6)*].

8) Patients with genetic disorders such as galactose intolerance, Lapp lactose deficiency, or glucose-galactose malabsorption (since Kanarb® Tablets contains lactose)

Warnings and Precautions

Drugs directly acting on the rennin angiotensin system may cause injury or death to the developing fetus when administered to a pregnant woman during the second and third trimesters. Therefore, Kanarb® Tablets should be discontinued when pregnancy is detected in female patients [*See Pregnancy and Breast Feeding*].

Effects on driver or operating machine (if needed)

The effects of Kanarb® Tablets on driving and the operation of machinery have not been studied. However, drowsiness and dizziness may occur sometimes with blood pressure-lowering agents, therefore patients taking Kanarb® Tablets should be warned about these risks when driving or operating machinery is anticipated.

Patients Requiring Close Monitoring During Kanarb® Tablets Treatment

1) Intravascular volume- or salt-depletion: These patients (e.g., patients receiving high doses of diuretics), whose rennin angiotensin system is activated, may experience symptomatic hypotension at the time of initial Kanarb administration or its dosage increase. Therefore, close monitoring is required in these patients.

2) Renal impairment: Patients who are sensitive to drugs inhibiting the rennin angiotensin system may experience changes in the renal function. Angiotensin converting enzyme inhibitors or angiotensin II receptor antagonists may cause oliguria, progressive hyperuremia, and rarely acute renal failure or death to patients whose renal function is dependent on the activity of the renin-angiotensin-aldosterone system (e.g., patients with severe congestive heart failure).

3) Renovascular hypertension: Patients with uni-lateral or bi-lateral renal artery stenosis may have an increased risk for severe hypotension or renal failure when drugs affecting the rennin angiotensin system are administered.

4) Special caution is required for patients with aortic or mitral valve stenosis, obstructive or hypertrophic cardiac myopathy like other vasodilators.

5) Patients with primary aldosteronism generally do not respond to the drugs that inhibit the renin-angiotensin system, therefore Kanarb is not recommended in this population.

6) Allergy or hypersensitivity to Sunset Yellow FCF: Caution is required for patients who have an allergy or are hypersensitive to Sunset Yellow FCF (Food Yellow No.5)

Administration in Specific Populations

Pediatric Use: Safety and effectiveness in pediatric patients (age \leq 18 years) have not been established.

Geriatric Use: Kanarb has not been administered to elderly patients more than 70 years old. In a study to compare the pharmacokinetics of elderly healthy volunteers aged 65 years or more and young, healthy volunteers, the AUC of Kanarb in the elderly group increased by 69%. However, no differences in the efficacy and safety were noted in a total of 21 elderly patients (\geq 65 years, 9.3%), out of 226 patients receiving Kanarb in Phase 3 clinical trials, between the elderly and non-elderly populations. Therefore, no dosage adjustment with Kanarb is necessary in elderly patients (\leq 70 years), although greater sensitivity of some older individuals cannot be ruled out.

Hepatic Impairment Use: The pharmacokinetics of fimasartan was compared in patients with mild and moderate hepatic impairment to healthy volunteers. A 20% decrease in AUC and 10% increase in Cmax were observed in patients with mild hepatic impairment. The AUC and Cmax in moderate hepatic impairment were increased by 6.5-fold and 5-fold, respectively. Kanarb is not recommended to moderate to severe hepatic impairment.

Interactions with Other Medicines and Other Forms of Interaction

1) *Potassium supplements and potassium-sparing diuretics*: Serum potassium can be increased by Kanarb® Tablets and other drugs that exert effects on the renin-angiotensin system when co-administered with potassium-sparing diuretics (e.g., spironolactone), potassium supplements, salt alternatives containing potassium, and drugs that may increase serum potassium (e.g., heparin).

2) The blood pressure-lowering effect of Kanarb® Tablets can be increased when co-administered with other antihypertensive agents, including diuretics. When high doses of diuretics were used previously, leading to a volume-depleted state, excessive blood pressure reduction may occur with the initiation of Kanarb® Tablets treatment.

3) *Lithium*: Reversible increases in serum lithium levels and toxicities have been reported when lithium was used with angiotensin converting enzyme inhibitors whereas those reactions have been very rarely reported in case that angiotensin II receptor antagonist were co-administered with lithium. Although co-administration of lithium with Kanarb® Tablets is not generally recommended, should it be necessary, close monitoring of lithium levels is required.

4) *Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)*: When an NSAID (e.g., aspirin, COX-2 inhibitors) is co-administered, the blood pressure-lowering effect of an angiotensin II receptor antagonist may be reduced. Deterioration of damaged renal function (including acute renal failure, although reversible,) has been reported when an angiotensin II receptor antagonist is co-administered with a COX inhibitor in some patients with renal impairment (e.g., dehydrated patients and renally impaired elderly patients). Therefore, caution needs to be exercised when co-administering Kanarb® Tablets with NSAIDs, especially in elderly patients. Adequate hydration is required in this case, and the renal function should be closely monitored.

5) *Hydrochlorothiazide*: No significant pharmacokinetic drug interaction between Kanarb® Tablets and hydrochlorothiazide was found when co-administered.

6) *Amlodipine*: No significant pharmacokinetic drug interaction between Kanarb® Tablets and amlodipine was found when co-administered.

7) Dual blockade of the RAS with angiotensin receptor blockers, ACE inhibitors, or aliskiren is associated with increased risks of hypotension, syncope, hyperkalemia, and changes in renal function (including acute renal failure) compared to monotherapy. In general, avoid combined use of RAS inhibitors. Do not co-administer aliskiren with Kanarb® Tablets in patients with diabetes or renal impairment (GFR <60 mL/min). Co-administer ACE inhibitor with Kanarb® Tablets is not recommended and avoids use of ACE inhibitor with Kanarb® Tablets in patients with diabetic nephropathy.

The effects of other drugs on Kanarb® Tablets

1) *Ketoconazole*: The systemic exposure of Kanarb® Tablets, as measured by the area under the concentration-time curve (AUC), was increased approximately by two times when co-administered with ketoconazole. Caution needs to be exercised when Kanarb® Tablets is co-administered with ketoconazole.

2) *Rifampicin or other OATP1B1 transporter inhibitors*: Kanarb® Tablets is a substrate of OAT1 and OATP1B1. When Kanarb® Tablets is co-administered with rifampicin (OATP1B1 inhibitor), the AUC of Kanarb® Tablets was increased approximately by 4.6-fold. Therefore, co-administration of Kanarb® Tablets with rifampicin is not recommended. When co-administered with other OATP1B1 transporter inhibitors (e.g., cyclosporine), the systemic exposure of Kanarb® Tablets may increase, and caution is required.

The effects of Kanarb® Tablets on other drugs

1) *Warfarin*: The pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin were not significantly affected by co-administered Kanarb® Tablets.

2) *Atorvastatin*: The AUC's of atorvastatin and its active metabolite were not affected by co-administered Kanarb® Tablets. Maximum plasma concentrations (C_{max}) of atorvastatin and its active metabolite were increased by 1.9-fold and 2.5-fold, respectively.

3) *Digoxin*: The pharmacokinetics and creatinine clearance of digoxin was not affected by co-administered Kanarb® Tablets. C_{max} of digoxin was increase by 30%. Close monitoring of digoxin level may be required when co-administered with Kanarb® Tablets.

4) *Other drug interactions*: Kanarb® Tablets does not inhibit or induce the CYP450 enzymes.

Use during Pregnancy/Lactation

Pregnancy

Drugs that act directly on the renin-angiotensin system can cause foetal and neonatal morbidity and death when administered to pregnant women. The use of drugs that act directly on the renin-angiotensin system during the second and third trimesters of pregnancy has been associated with foetal and neonatal injury, including hypotension, neonatal skull hypoplasia, anuria, reversible or irreversible renal failure, and death. Oligohydramnios has also been reported, presumably resulting from decreased foetal renal function; oligohydramnios in this setting has been associated with foetal limb contractures, craniofacial deformation, and hypoplastic lung development. Prematurity, intrauterine growth retardation and patent ductus arteriosus have also been reported, although it is not clear whether these occurrences were due to exposure to the drug. When pregnancy is detected, Kanarb® Tablets should be discontinued as soon as possible. These adverse effects do not appear to have resulted from intrauterine drug exposure that has been limited to the first

trimester. Mothers whose embryos and fetuses are exposed to an angiotensin II receptor antagonist only during the first trimester should be so informed. Nonetheless, when patient become pregnant, physicians should advise the patient to discontinue the use of Kanarb® Tablets as soon as possible. Infants with histories of *in utero* exposure to an angiotensin II receptor antagonist should be closely observed for hypotension, oliguria, and hyperkalemia.

Breast Feeding

It is not known whether Kanarb® Tablets is excreted in human milk, but Kanarb® Tablets was excreted in the milk of lactating rats; therefore, it is not recommended to administer Kanarb® Tablets to nursing mothers. A decision should be made whether to discontinue nursing or discontinue Kanarb® Tablets, taking into account the importance of the drug to the mother.

Adverse Effects/Undesirable Effects

The safety of Kanarb® Tablets was evaluated in 406 patients, who had received Kanarb® Tablets at the dose range of 60 to 120 mg for 4 to 12 weeks, out of a total of 852 patients with essential hypertension, enrolled in clinical trials and eligible for safety analysis (i.e., the safety database). There were 85 patients that received Kanarb® Tablets for 6 months or longer. Most adverse events were mild to moderate, transient, and the occurrence rate was not related to dosage. The most frequently reported adverse events were headache and dizziness. Adverse reactions are summarized below (i.e., adverse events considered to be definitely related, probably related, or possibly related to Kanarb® Tablets), reported in the clinical trials of Kanarb® Tablets.

Adverse Reactions for Kanarb® Tablets¹⁾ in Clinical Experience System Organ Class Classification

System Organ Class Classification	Frequency ²⁾	Symptoms
Nervous system disorders	Common	Headache, dizziness
	Uncommon	Syncope, sedation, migraine

Gastrointestinal disorders	Uncommon	Dyspepsia, vomiting, nausea, upper abdominal pain
General disorders and administration site conditions	Uncommon	Asthenia, sensation of foreignbody
Investigations	Uncommon	Hepatic enzyme increased (increased ALT ³⁾ , increased AST ⁴⁾), platelet count decreased, blood CPK ⁵⁾ increase
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Uncommon	Cough
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Uncommon	Muscular twitching, musculoskeletal stiffness
Skin and subcutaneous tissue disorders	Uncommon	Pruritus, localized urticaria
Vascular disorders	Uncommon	Hot flush, flushing
Reproductive system and breast disorders	Uncommon	Erectile dysfunction

¹⁾ Adverse events whose relationship to Kanarb® Tablets was certain, probable or possible

²⁾ Very common ($\geq 1/10$); common ($\geq 1/100, < 1/10$); uncommon ($\geq 1/1,000, < 1/100$); rare ($\geq 1/10,000, < 1/1,000$); very rare ($< 1/10,000$); unknown (unable to estimate when using available information)

³⁾ ALT = Alanine Aminotransferase

⁴⁾ AST = Aspartate Aminotransferase

⁵⁾ CPK = Creatine Phosphokinase

Overdose and Treatment

No data are available about overdosage of Kanarb® Tablets in humans. The most likely manifestations of overdosage would be hypotension and tachycardia; bradycardia could occur from parasympathetic (vagal)

stimulation. If symptomatic hypotension should occur, supportive treatment should be provided. It is not known whether Kanarb® Tablets is removed from the plasma by hemodialysis.

Incompatibilities (for injections only)

Not Applicable

Storage Condition

- 1) Kanarb® Tablets should be in tightly closed container. It is recommended that Kanarb® Tablets should be stored at room temperature (do not store above 30°C) in a light-protected container.
- 2) Kanarb® Tablets should be stored in a place a child cannot reach.
- 3) Repackaging of Kanarb is not recommended because it may cause some accidental mislabeling or adversely affect the product quality.

Dosage Forms or Presentation

60 mg Film-coated tablets: 3 blisters x 10 tab. / box

120 mg Film-coated tablets: 3 blisters x 10 tab. / box

**Not all presentations may be available locally*

Name and Address of Manufacturer or Product Owner

Product Owner:

BORYUNG PHARMACEUTICAL CO., LTD

Office Address: Boryung Bldg., 136, Changgyeonggung-ro, Jongro-gu, Seoul, Korea

Plant address : 107, 109 Neungan-ro, Danwon-gu, Ansan-si, Gyeonggi-do, Republic of Korea

Date of Revision of Package Insert

November 10th, 2017

Market authorization Holder in Thailand : Zuellig Pharma, Ltd., Bangkok, Thailand

Marketing authorization number in Thailand :

KANARB TABLETS 60 MG : 1C 9/60 (NC)

KANARB TABLETS 120 MG : 1C 10/60 (NC)