전문의약품 | **259 기타의 비뇨생식기관 및 항문용약**

베시칼린정 5mg, 10mg

솔리페나신숙신산염

■ 원료약품 및 그 분량 :

5mg : 이 약 1정 중 솔리페나신숙신산염(별규) 5.0mg
10mg : 이 약 1정 중 솔리페나신숙신산염(별규) 10.0mg

■ 성 상 :

5mg : 밝은 노란색의 원형 필름코팅정
10mg : 분홍색의 원형 필름코팅정

■ 효능 · 효과

절박성 뇨실금, 빈뇨, 요절박과 같은 과민성방광 증상의 치료

■ 용법 · 용량

통상 성인(고령자 포함)에서는 권장용량으로서 5mg을 1일 1회 투여한다. 필요한 경우 1일 1회 최대 10mg까지 증량할 수 있다. 이 약은 식사와 무관하게 복용할 수 있으며 물과 함께 한번에 삼키도록 한다.
다음의 환자에게는 용법 · 용량의 조절이 필요하다.

1. 신장애환자 : 경증 및 중등도 신장애환자(creatinine clearance>30mL/min)의 경우 용량을 조절할 필요가 없다. 중증의 신장애환자(creatinine clearance≤30mL/min)의 경우 신중한 투여가 필요하며 1일 1회 5mg을 초과하지 않도록 한다
2. 간장애환자 : 경증의 간장애환자의 경우 용량을 조절할 필요가 없다. 중등도 간장애환자(Child–Pugh 등급B)의 경우 신중한 투여가 필요하며 1일 1회 5mg을 초과하지 않도록 한다.
3. 강력한 cytochrome P450 3A4(CYP3A4) 저해제를 투약하고 있는 환자: 케토코나졸 또는 다른 강력한 CYP3A4 저해제(예: 리토나비어, 넬피나비어, 이트라코나졸)를 투약하고 있는 환자의 경우 1일 최대용량을 5mg으로 제한한다.

■ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에게는 투여하지 말 것

1) 요저류 증상이 있는 환자
2) 중독성 거대결장을 포함한 중증의 위장관 상태를 가진 환자
3) 중증근무력증 환자
4) 협우각 녹내장 환자
5) 이 약 또는 이 약에 함유된 성분에 과민성이 있는 환자
6) 혈액투석중인 환자
7) 중증의 간장애환자(Child–Pugh 등급C)
8) 중증의 신장애환자이거나 중등도의 간장애 환자이면서 강력한 CYP3A4 저해제(예 : 케토코나졸)를 투약하고 있는 환자
9) 갈락토오스 불내성, Lapp 유당분해효소 결핍, 포도당–갈락토오스 흡수장애와 같은 유전적인 문제를 가진 환자

2. 다음 환자에게는 신중히 투여할 것

1) 요저류의 위험이 있는 현저한 방광출구폐색 환자
2) 위장관 폐쇄성 질환자
3) 위장관 운동성 감소의 위험성이 있는 환자
4) 중증의 신장애환자(creatinine clearance≤30mL/min) : 1일 최대용량 5mg을 초과해서는 안된다.
5) 중등도의 간장애환자(Child–Pugh 등급B): 1일 최대용량 5mg을 초과해서는 안된다.
6) 강력한 CYP3A4 저해제(예 : 케토코나졸)를 병용투여중인 환자
7) 열공허니아(틈새탈장, hiatus hernia) 환자, 위식도역류 환자 및 식도염을 일으키거나 악화시킬 수 있는 비스포스포네이트와 같은 약을 현재 투여중인 환자
8) 자율신경병증 환자

3. 이상반응

1) 외국임상시험에서 보고된 이상반응

무작위, 위약대조 시험을 통해 1,811명의 환자에 대한 이 약의 안전성을 평가하였다. 항무스카린 제제의 예상되는 이상반응은 구강건조, 변비, 시야흐림(조절이상), 요저류, 안구건조이다. 이 약을 투여받은 환자들에서 보고된 가장 흔한 이상반응은 구강건조와 변비였으며 이 두 가지 이상반응의 발현율은 5mg 투여군에 비해 10mg 투여군에서 더 높았다. 4건의 12주 이중맹검 임상시험에서 3건의 위장관련 중대한 이상반응이 있었으며, 모두 이 약 10mg을 투여받은 환자에서 나타났다(대변막힘 1건, 결장폐쇄, 1건, 장폐쇄 1건). 이중맹검시험에서 중대한 이상반응의 전체비율은 2%였다. 이 약 5mg을 투여받은 환자에서 혈관신경성부종 1건이 보고되었다. 이 약을 12개월 동안 투여받은 환자에 대한 이상반응의 발현율과 중증도는 이 약을 12주 동안 투여받은 환자와 비교하여 유사하였다. 이상반응으로 인해 이 약을 중단하게 된 가장 흔한 원인은 구강건조로 1.5%였다. 12주, 무작위, 위약대조 임상시험에서 이 약 5mg 또는 10mg을 1일 1회 투여받은 환자에서 인과관계와 상관없이 위약군에 비해 발현율이 더 높고 1% 이상 발생한 이상반응은 [표1]과 같다.

[표1] 외국임상시험에서 위약보다 높은 1% 이상 발생한 이상반응

이상반응, (%)	위약 (1,216명)	솔리페나신숙신산염 5mg (578명)	솔리페나신숙신산염 10mg (1,233명)
이상반응이 발생한 환자 수	634 명	265 명	773 명
위장관계			
구강건조	4.2	10.9	27.6
변비	2.9	5.4	13.4
오심	2.0	1.7	3.3
소화불량	1.0	1.4	3.9
상복부통	1.0	1.9	1.2
구토 NOS	0.9	0.2	1.1
감염			
요로감염 NOS	2.8	2.8	4.8
인플루엔자	1.3	2.2	0.9
인두염 NOS	1.0	0.3	1.1
정신신경계			
어지러움	1.8	1.9	1.8
우울증 NOS	0.8	1.2	0.8
시계이상			
시야흐림	1.8	3.8	4.8
안구건조 NOS	0.6	0.3	1.6
신장 및 비뇨기계			
요저류	0.6	0	1.4
전신 및 투여부위			
하지부종	0.7	0.3	1.1
피로	1.1	1.0	2.1
호흡기계			
기침	0.2	0.2	1.1
심혈관계			
고혈압	0.6	1.4	0.5

* NOS : not otherwise specified(따로 분류되지 않는)

2) 국내 임상시험에서 보고된 이상반응

국내에서 실시된 무작위배정, 이중맹검, 톨터로딘 대조, 임상시험을 통해 354명의 환자에 대한 안전성을 평가하였다. 이 약을 투여받은 환자들에서 보고된 가장 흔한 이상반응은 구강건조, 시야흐림, 변비였다. 인과관계와 상관없이 2%이상 발생한 이상반응은 [표2]와 같다.

[표2] 국내임상시험에서 2%이상 발생한 이상반응

이상반응, (%)	톨터로딘 (118명)	솔리페나신숙신산염 5mg (118명)	솔리페나신숙신산염 10mg (118명)
이상반응이 발생한 환자 수	59 명	49 명	72 명
위장관계			
구강건조	18.6	7.6	19.5
변비	2.5	6.8	14.4
소화불량	1.7	2.5	3.4
상복부통	0.9	1.7	3.4
시계이상			
시야흐림	10.2	13.6	17.0
안구건조 NOS	2.5	0.0	0.9
신장 및 비뇨기계			
배뇨곤란	5.1	0.9	5.1
요속감소	2.5	2.5	2.5
방광후중(방광이 묵직한 느낌, vesical tenesmus)	2.5	0.9	0.9
감염			
방광염	1.7	2.5	1.7
코인두염	2.5	0.9	0.9

* NOS : not otherwise specified(따로 분류되지 않는)

3) 외국에서의 시판 후 경험

다음의 이상반응은 전세계에서 시판 후 자발적으로 보고되었기 때문에 이들 이상반응의 빈도를 평가할 자료는 없다.

① 위장관계 : 구토, 위식도역류질환, 장폐색
② 전신 및 투여부위 : 말초부종
③ 정신신경계 : 두통, 환각, 어지러움, 졸림, 섬망
④ 신장 및 비뇨기계 : 요저류, 신장애
⑤ 피부 및 피하조직 : 가려움, 발진, 두드러기, 혈관부종, 다형홍반, 박탈성 피부염
⑥ 심혈관계 : 심방세동, 심계항진, 빈맥, 다형심실성빈맥(토르사데 드 포인트), 심전도상 QT 연장
⑦ 간장 : 간기능 검사(AST, ALT, GGT) 이상
⑧ 대사 및 영양 : 식욕감퇴, 고칼륨혈증
⑨ 호흡기계 : 발성장애
⑩ 면역계 : 아나필락시스 반응
⑪ 눈 : 녹내장
⑫ 근골격계 및 결합조직 : 근위약

4) 국내 시판 후 조사

⑴ 국내에서 재심사를 위하여 6년동안 8,616명을 대상으로 실시한 시판 후 사용성적조사결과 유해사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 12.62%(1,087/8,616명)[1,245건]로 보고되었고, 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응 발현율은 11.46%(987/8,616명) [1,119건]로 보고되었다.
중대한 유해사례 발현율은 인과관계와 상관없이 0.27%(23/8,616명)[24건]로 요저류 8건, 혈중크레아티닌증가 3건, 천공성십이지장궤양, 배뇨불능, 급성신부전, 방광경부폐쇄, 신기능장애악화, 폐렴, 전립샘특이항원증가, 난소암종, 담관암, 자궁암, 심근경색증, 심박출량감소, 연조직염이 각 1건 순으로 보고되었으며, 이중 이약과 인과 관계를 배제할 수 없는 약물유해반응발현율은 0.1%(9/8,616명)[9건]로 요저류 7건, 배뇨불능, 급성신부전 각 1건이 보고되었다.
예상하지 못한 유해사례는 0.77%(66/8,616명)[70건]로 혈중크레아티닌증가 5건, 빈뇨, 얼굴부종 각 4건, 배뇨장애, 전립샘특이항원증가 각 3건, 설사, 긴박뇨, 신경인성방광, 피부저림, 전신부종, 남성회음부통증, 불면증 각 2건, 천공성십이지장궤양, 헛배부름, 급성신부전, 야뇨증, 요량감소, 요로결석, 요실금, 감각이상, 보행곤란, 사지떨림, 가슴긴장, 가슴통증, 눈주위부종, 부종, 양성전립선비대증, 남성생식기가려움증, 발기감소, 발기부전, 비정상오르가즘, 역행성사정, 혈정액, 폐렴, 각화증, 탈모, 가라앉는느낌, 불안, 성욕감소, 난소암종, 담관암, 자궁암, 등통증, 질출혈, 심근경색증, 심박출량감소, 실신, 청력장애, 연조직염 각 1건 순으로 보고되었으며, 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응 발현율은 0.35% (30/8,616명)[32건]로 얼굴부종 4건, 빈뇨, 배뇨장애 각 3건, 긴박뇨, 신경인성방광, 피부저림 각 2건, 설사, 헛배부름, 급성신부전, 야뇨증, 요량감소, 감각이상, 전신부종, 가슴긴장, 눈주위부종, 부종, 남성회음부통증, 양성전립선비대증, 남성생식기가려움증, 발기부전, 불면증, 불안 각 1건이 보고되었다.

⑵ 이 약에 대한 국내 재심사 유해사례와 자발적 부작용 보고자료를 국내 시판 허가된 모든 의약품을 대상으로 보고된 유해사례 보고자료와 재심사 종료시점에서 통합 평가한 결과, 다른 모든 의약품에서 보고된 유해사례에 비해 이 약에서 통계적으로 유의하게 많이 보고된 유해사례 중 새로 확인된 것들은 다음과 같다. 다만, 이 결과가 해당성분과 다음의 유해사례간에 인과관계가 입증된 것을 의미하는 것은 아니다.
– 대사 및 영양질환 : 갈증
– 생식기계 : 발기부전

4. 일반적 주의

1) QT연장 증후군, 고칼륨혈증 등의 위험요인이 동반된 환자에게서 QT 연장 및 다형심실성빈맥(토르사데 드 포인트)가 관찰되었다.
2) 이 약을 투여 받은 일부 환자에서 기도폐색이 동반된 혈관부종이 보고되었다. 이 약의 투여 중 혈관 부종이 발생할 경우 이 약의 투여를 중단하고 적절한 치료 및 처치를 취해야 한다.
3) 이 약을 투여 받은 몇몇 환자에게서 아나필락시스 반응이 보고되었다. 아나필락시스 반응이 나타난 환자의 경우 이 약의 투여를 중단하고 적절한 치료 및/또는 처치를 취해야 한다.
4) 이 약을 투여하기 전에 빈뇨의 다른 원인들(예 : 심부전, 신질환)에 대해서도 평가되어야 한다. 요로감염이 있을 경우에는 적절한 항균치료를 실시해야 한다.
5) 신경인성 배뇨근 과활동성 환자에서의 안전성 및 유효성은 확립된 바 없다.
6) 이 약의 최대효과는 4주 후에 나타난다.
7) 다른 항콜린성 약물들처럼 이 약에 의해 시야흐림, 졸림, 피로가 드물게 나타날 수 있으므로 운전 및 기계조작능력에 부정적 영향을 미칠 수 있다.

5. 상호작용

1) 약리학적 상호작용
① 항콜린성 약물과 병용 투여할 경우 이 약의 치료 효과를 증대시키거나 바람직하지 않은 효과가 나타날 수 있다. 이 약의 치료를 중단한 후 다른 항콜린성 약물로 치료를 할 경우 약 1주일 정도의 휴약기가 필요하다. 콜린 수용체 효능약을 병용 투여할 경우 이 약의 치료효과가 감소될 수 있다.
② 이 약은 메토클로프라미드, 시사프라이드와 같은 위장관 운동성을 증가시키는 약물의 효과를 감소시킬 수 있다.

2) 약물동력학적 상호작용
시험관내(*in vitro*) 실험 결과, 이 약은 치료 농도에서 사람 간 마이크로솜에서 추출된 CYP1A1/2, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4를 저해하지 않았다. 따라서, 이 약은 이러한 CYP 효소에 의해 대사되는 약물의 청소율(clearance)을 변화시키지 않을 것 같다.

3) 이 약의 약물동력학에 대한 다른 약물들의 영향
① 이 약은 CYP3A4에 의해 대사된다. 강력한 CYP3A4 저해제인 케토코나졸 200mg/day을 병용 투여한 경우 이 약의 AUC는 2배 증가되었고, 케토코나졸 400mg/day를 투여한 경우에는 이 약의 AUC가 3배 증가되었다. 따라서, 케토코나졸 또는 다른 강력한 CYP3A4 저해제(예 : 리토나비어, 넬피나비어, 이트라코나졸)를 이 약과 병용 투여하는 경우에는 이 약의 1일 최대용량을 5mg으로 제한해야 한다.
② 중증의 신장애 환자 또는 중등도 간장애 환자에게는 이 약을 강력한 CYP3A4 저해제와 병용투여하지 말아야 한다.
③ 친화성이 더 높은 CYP3A4 기질이 이 약에 미치는 영향과 효소유도가 이 약과 그 대사체의 약물동력학에 미치는 영향에 대한 시험은 수행되지 않았다. 그러나, 이 약은 CYP3A4에 의해 대사가 이루어지기 때문에, 친화성이 더 높은 CYP3A4 기질(예 : 베라파밀, 딜티아젬) 및 CYP3A4 유도제(예 : 리팜피신, 페니토인, 카르바마제핀)와 약물동력학적 상호작용이 일어날 가능성이 있다.

4) 다른 약물들의 약물동력학에 대한 이 약의 영향
① 경구피임약 : 이 약은 복합 경구피임약(에치닐에스트라디올/레보놀게스트렐)과 약물동력학적 상호작용을 나타내지 않았다.
② 와파린 : 이 약은 R–와파린 또는 S–와파린의 약물동력학에 변화를 주지 않았다. 또한 와파린에 의한 프로트롬빈 시간(prothrombin time)에 대해서도 이 약은 영향을 미치지 않았다.
③ 디곡신 : 이 약은 건강한 피험자를 대상으로 한 디곡신의 약물동력학에 대해 영향을 미치지 않았다.

6. 임부에 대한 투여

임부 치료에 대한 임상 경험은 없다. 동물실험 결과 생식능력, 배자/태자 생성, 분만에 직접적인 영향은 없었다. 그러나 임신한 여성에 대한 위험성은 알려지지 않았으므로 임부에게 이 약을 투여할 경우 주의가 요구된다.

7. 수유부에 대한 투여

모유로의 이행에 대한 자료는 없다. 마우스에서 이 약과 그 대사체는 유즙으로 분비되었고 농도 의존적으로 신생자의 사망을 일으켰다. 따라서 수유중 이 약의 사용은 피해야 한다.

8. 소아에 대한 투여

소아에서의 안전성과 유효성은 확립된 바 없다. 따라서 이 약을 소아 환자에게 투여하지 말아야 한다.

9. 과량 투여시의 처치

1) 건강한 지원자에게 투여된 이 약의 최대용량은 1회 용량으로서 100mg이었다. 이 용량에서 가장 흔한 이상반응은 두통(경증), 구갈(중등도), 어지러움(중등도), 졸음(경증), 시야흐림(중등도)이었다.
2) 환자에게 사고로 투여된 이 약의 최대용량은 5시간 동안 280mg이었다. 의식수준의 변화는 있었으나 입원을 필요로 하지는 않았다.
3) 이 약의 과량 투여시에는 활성탄으로 치료해야 한다. 위세척을 실시할 수 있으나 구토를 유도하지는 말아야 한다.
4) 다른 항콜린성 약물들처럼 과량투여시 관련 증상은 다음과 같이 처치한다.
① 중증의 중추성 항콜린 효과(예 : 환각, 과도한 흥분)가 현저할 경우에는 피조스티그민 또는 카바콜로 치료한다.
② 경련 및 과도한 흥분이 일어나는 경우에는 벤조다이아제핀계 약물로 치료한다.
③ 호흡부전증의 경우에는 인공호흡을 실시한다.
④ 빈맥은 베타–차단제로 치료한다.
⑤ 요저류는 카테터삽입법으로 치료한다.
⑥ 동공산대는 필로카르핀 점안액으로 치료하고 환자를 암실에 있게 한다.
5) 다른 항무스카린 약물과 마찬가지로 과량투여시 QT 연장의 위험성이 있는 환자(예 : 저칼륨혈증, 서맥, QT 간격을 연장시키는 것으로 알려진 약물의 병용투여) 및 심장질환 병력(예 : 심근허혈, 부정맥, 울혈성심부전)이 있는 환자에 대해서 특별한 주의가 필요하다.

10. 기타

1) 이 약은 다음 시험에서 유전독성을 나타내지 않았다 : *Salmonella typhimurium* 또는 *Escherichia coli*를 이용한 돌연변이시험, 사람 말초혈액 림프구세포에서 염색체이상시험 등 체외시험, 랫드 소핵시험 등 체내시험
2) 이 약을 수컷과 암컷 마우스에게 200mg/kg/day(최대임상권장용량[MRHD]의 5배 및 9배에 해당하는 용량)까지 104주간 투여한 경우 및 수컷과 암컷 랫드에게 각각 20, 15mg/kg/day(MRHD의 1배 미만에 해당하는 용량)까지 104 주간 투여한 경우, 종양의 증가는 나타나지 않았다.
3) 이 약은 수컷과 암컷 마우스에게 250mg/kg/day(MRHD의 13배 미만에 해당하는 용량), 수컷 랫드에게 50mg/kg/day(MRHD의 1배 미만에 해당하는 용량), 암컷 랫드에게 100mg/kg/day(MRHD의 1.7배에 해당하는 용량)을 투여한 경우 생식능, 수태능, 초기배발생에 영향을 미치지 않았다.

11. 의약품동등성시험 정보

1) 시험약 베시칼린정10mg(동광제약㈜)과 대조약 베시케어정10밀리그램(한국아스텔라스제약㈜)을 2×2 교차시험으로 각각 1정씩 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구투여하여 31명의 혈중 솔리페나신을 측정한 결과, 비교평가항목치(AUC$_t$, C$_{max}$)를 로그변환하여 통계처리하였을 때, 평균치 차의 90%신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였음.

구 분		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC$_{0\text{–}108hr}$ (ng·hr/mL)	C$_{max}$ (ng/mL)	T$_{max(hr)}$	t$_{1/2(hr)}$
대조약	베시케어정10밀리그램 (한국아스텔라스제약㈜)	741.2±258.3	14.11±3.52	5.00(3.00~7.00)	52.19±13.74
시험약	베시칼린정10mg (동광제약㈜)	774.9±258.4	14.03±3.45	5.00(3.00~8.00)	56.27±16.05
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		log 1.0052 ~1.0928	log 0.9477 ~1.0403	–	–

(AUC$_t$, C$_{max}$, t$_{1/2}$; 평균값±표준편차, T$_{max}$; 중앙값(범위), n=31)

AUC$_t$: 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 t까지의 혈중농도–시간곡선하면적
C$_{max}$: 최고혈중농도
T$_{max}$: 최고혈중농도 도달시간
t$_{1/2}$: 말단 소실 반감기
* 비교평가항목치를 로그변환한 평균치 차의 90%신뢰구간

2) 의약품동등성시험기준 제7조제2항에 따라, 시험약 베시칼린정5mg[동광제약㈜]은 대조약 베시칼린정10mg은[동광제약㈜]과의 비교용출시험자료를 제출하였으며, 대조약과 용출양상이 동등하였다. 이에 따라 해당자료로서 생물학적 동등성을 입증하였다.

■ 저장방법 : 기밀용기, 실온보관(1~30℃)

■ 포장단위 : 100정((10정/PTP)X10)

- 의약품 용어설명 및 기타 자세한 의약품정보는 **온라인의약도서관(http://drug.mfds.go.kr)** 을 참조하세요.
- 이 첨부문서 작성일자 2017년 5월 17일 이후 변경된 내용은 **홈페이지 : www.dkphm.com**이나 ☎080–776–1472에서 확인할 수 있습니다.

※ 본 의약품은 엄격한 품질관리를 필한 제품입니다. 만약 구입 시 사용기한이 경과하였거나 변질, 변패 또는 오손된 의약품은 구입처를 통해 교환하여 드립니다.
DK170517

동광제약주식회사
경기도 평택시 산단로 115
● 수신자부담 소비자 상담실 : 080-776-1472

KGMP 적격업체제품 | 본 제품은 우수의약품 제조관리기준에 적합하게 제조되었습니다.

KOREA PHARMACEUTICAL INFORMATION CENTER