톨비스 정 15밀리그램, 30밀리그램

톨밥탄

전문의약품

[성분 · 함량]
톨비스정 15밀리그램 : 이 약 1정 중
- 유효성분 : 톨밥탄(별규) .... 15.00 mg
- 첨가제(타르색소) : 청색2호(인디고카르민)알루미늄레이크
- 첨가제(동물유래성분) : 유당수화물 - 건강한 소의 우유에서 유래
- 기타 첨가제: 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 옥수수전분, 저치환도히드록시프로필셀룰로오스, 포비돈, 히프로멜로오스

톨비스정 30밀리그램 : 이 약 1정 중
- 유효성분 : 톨밥탄(별규) .... 30.00 mg
- 첨가제(타르색소) : 청색2호(인디고카르민)알루미늄레이크
- 첨가제(동물유래성분) : 유당수화물 - 건강한 소의 우유에서 유래
- 기타 첨가제: 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 옥수수전분, 저치환도히드록시프로필셀룰로오스, 포비돈, 히프로멜로오스

[성상] 파란색의 원형 정제

[효능 · 효과]
1. 심부전, 항이뇨호르몬 분비 이상 증후군(SIADH) 환자 등에서 임상적으로 유의한 고혈량성(hypervolemic) 또는 정상혈량성(euvolemic)인 저나트륨혈증 [혈청 중 나트륨 농도가 125mEq/L 미만의 저나트륨혈증, 또는 증상이 있으며 수분제한에 의한 보정을 할 수 없는 저나트륨혈증]의 치료
2. 최초 투여시 만성신질환 1~4단계에 해당되며, 빠르게 진행되고 있는 상염색체우성 다낭신장병(ADPKD, autosomal dominant polycystic kidney disease) 성인 환자에서의 낭종 생성 및 신기능 저하 진행의 지연

[용법 · 용량]
1. 저나트륨혈증
이 약으로의 치료 시작 및 용량 조절 기간 동안에 혈청 중 전해질 및 체액량 변화를 면밀히 모니터링하도록 한다.
성인에서의 권장 초기용량은 1일 1회 15mg이다. 목표 혈청 나트륨 농도에 도달하기 위하여, 최소 24시간 이상 간격으로 1일 1회 30mg로 증량하며, 최대 1일 1회 60mg로 증량한다. 간손상의 위험을 최소화하기 위하여 30일을 초과하여 투여 하지 않는다.
이 약은 주로 아침에 복용하며, 식사와 관계없이 물과 함께 씹지 않고 삼키도록 한다. 이 약 투여 후 첫 24시간 동안에는 수분제한을 하지 않도록 하며, 갈증이 나타나는 경우에는 수분 섭취를 지속하도록 한다.
이 약을 중단하는 경우에는 중단 후 수분 제한을 다시 시작하도록 하고, 혈청 나트륨 농도 및 체액량 변화를 관찰하도록 한다.
2. 상염색체우성 다낭신장병(ADPKD)
상기 효능 효과에 처방 시, 이 약은 위해관리프로그램에 등록한 의사만이 처방할 수 있으며, 이 프로그램에서 정하고 있는 사항에 동의하고, 서명한 환자에 한하여 처방할 수 있다. 환자들은 이 프로그램을 준수하여야 한다.
또한, 심각한 비가역적 간손상의 위험을 감소시키기 위하여 이 약의 최초 투여 개시 전에 ALT 및 AST와 총빌리루빈에 대한 혈액검사가 필요하며, 투여기간 첫 18개월 동안은 매월, 그 이후에는 3개월에 한 번씩 간기능 검사를 반드시 실시한다.
이 약의 초기용량은 1일 60mg으로, 아침 식전 45mg, 8시간 이후 15mg으로 1일 2회 분할 투여하도록 한다. 이후 내약성을 고려하면서 최소한 1주일 이상의 간격을 두고 1일 90mg(60mg+30mg)으로 증량하며, 이후 목표 투여용량인 1일 120mg(90mg+30mg)까지 증량한다. 급격한 증량으로 인하여 내약성이 떨어지지 않도록 증량은 신중하게 진행되어야 한다.
환자의 내약성에 따라 투여용량을 감량할 수 있으며, 이 경우 환자가 내약성을 보이는 가장 높은 용량을 유지하도록 한다.
이 약은 반드시 물과 함께 씹지 않고 삼키도록 한다.
용량조절의 목적은 허용범위의 체액 균형을 유지하면서 신장 바소프레신-2(V_2) 수용체에서 바소프레신의 작용을 가능한 완전하게 지속적으로 억제하기 위함이다. 바소프레신 억제의 적정성을 모니터링하기 위하여 뇨삼투압 측정이 권장된다. 환자의 수분섭취가 부족한 경우, 이 약의 전해질 손실이 없는 수분배출 효과에 따른 탈수증의 위험을 모니터링하기 위하여 주기적인 혈장삼투압 농도 또는 혈청나트륨 또는 체중의 모니터링이 고려되어야 한다.
강력한 CYP3A 억제제를 복용하는 ADPKD 환자에서의 용량 조절
강력한 CYP3A 억제제(케토코나졸, 클래리스로마이신 등)를 복용하는 환자의 경우 이 약의 투여용량을 다음과 같이 감량해야한다.

기존 톨밥탄 투여용량(1일 2회 분할 투여)	감량 (1일 1회 투여)
90+30 mg	30 mg(내약성에 따라 15mg까지 추가 감량한다)
60+30 mg	30 mg(내약성에 따라 15mg까지 추가 감량한다)
45+15 mg	15 mg

중등도의 CYP3A 억제제를 복용하는 ADPKD 환자에서의 용량 조절
중등도의 CYP3A 억제제(플루코나졸, 에리스로마이신 등)를 복용하는 환자의 경우 이 약의 투여용량을 다음과 같이 감량해야한다.

기존 톨밥탄 투여용량(1일 2회 분할 투여)	감량(1일 2회 분할투여)
90+30 mg	45+15 mg
60+30 mg	30+15 mg
45+15 mg	15+15 mg

감량한 용량에 내약성이 좋지 않다면 추가 감량이 고려되어야 한다.

[사용상의 주의사항]
1. 경고
  1) 저나트륨혈증
    (1) 저나트륨혈증 치료를 위한 이 약의 최초 투여 및 투여 재개는 병원에서 이루어져야 하며, 혈청 나트륨 농도를 관찰하여야 한다.
    이 약은 혈청 나트륨 농도의 급속한 증가를 초래할 수 있으므로 이 약으로 치료 시작 후 혈청 나트륨 농도와 체액량을 정기적으로 면밀히 모니터링해야 한다.
    (2) 저나트륨혈증의 갑작스러운 교정 시 (예. 〉12 mEq/L/24시간) 삼투압성 탈수초 증후군(Osmotic demyelination syndrome)을 초래할 수 있으며, 결과적으로 조음곤란증, 무언증, 삼킴곤란, 졸음증, 정동변화, 사지불완전마비, 발작, 혼수상태 또는 사망을 유발할 수 있다. 저산소증, 심각한 영양실조, 알코올중독 또는 진행된 간질환 환자 등과 같이 민감한 환자에서는 교정 속도를 늦추는 것이 권장된다.
    톨밥탄 15mg을 1일 1회 투여한 비교임상시험에서, 톨밥탄을 투여 받은 혈청 중 나트륨 농도가 130 mEq/L 미만인 환자의 7%에서 약 8시간 시점에 혈청 중 나트륨 농도 8 mEq/L 초과의 증가가 관찰되었고, 2%는 24시간 시점에서 12mEq/L 이상의 증가가 관찰되었다. 위약을 투여 받은 시험대상자에서는 혈청 중 나트륨 농도가 130mEq/L 미만인 환자의 약 1%가 8시간 시점에서 혈중 나트륨 농도 8mEq/L 이상 증가하였고, 24시간 시점에서 12mEq/L 이상의 증가를 보인 환자는 없었다.
    이 약을 투여 받는 환자들은 특히 치료 시작 및 용량 조절 후 혈청 중 나트륨 농도와 신경학적 상태를 관찰하여야 한다. 항이뇨호르몬 분비 이상 증후군 환자 또는 혈청 중 나트륨 농도의 기저치가 매우 낮은 환자들은 혈청 중 나트륨이 지나치게 빠르게 교정될 위험이 더 클 수 있다. 이 약을 투여 받으면서 혈청 중 나트륨 농도가 지나치게 빠르게 상승되는 환자들(〉12mEq/L/24시간)에게는 이 약의 투여를 중단하고 저장성 수액의 투여를 고려하여야 한다. 이 약 투여 후 첫 24시간 동안 수분공급 제한을 병행하면, 혈중 나트륨이 지나치게 빨리 교정되는 위험이 증가될 수 있으므로, 일반적으로 수분 제한은 피해야 한다. 이뇨제의 병용 또한 저나트륨혈증의 갑작스러운 교정 위험을 증가시킬 수 있으며, 이러한 환자에서는 혈청 나트륨을 주의 깊게 모니터링 하도록 한다.
    (3) 이 약은 중대하고 잠재적으로 치명적인 간손상을 야기할 수 있다.
    저나트륨혈증 치료를 위한 이 약의 치료 허용기간은 최대 30일이다. 간손상 회복 능력을 손상시킬 수 있기 때문에 간경화를 포함하여 기저질환으로서 간질환을 가진 저나트륨혈증 환자에게 이 약의 사용은 피하여야 한다.
    또한, 간손상과 관계된 증상(피로, 식욕부진, 우상복부 불편, 검은 소변, 황달 등)을 보이는 환자는 이 약의 치료를 중지하여야 한다.
  2) 상염색체우성 다낭신장병(ADPKD)
    (1) 상기 효능 효과에 처방 시 이 약은 위해관리프로그램에 등록한 의사만이 처방할 수 있으며, 이 프로그램에서 정하고 있는 사항에 동의하고, 서명한 환자에 한하여 처방할 수 있다. 환자들은 이 프로그램을 준수하여야 한다.
    (2) 톨밥탄은 혈중 알라닌 및 아스파르테이트 아미노전이효소(ALT 및 AST)를 체질에 따라 특이적으로 증가시킬 수 있는 것으로 알려져 있으며, 드문 경우에서 총빌리루빈(BT)의 상승을 동반하였다.
    ADPKD에 대한 톨밥탄의 시판 후 사용에서 간이식을 필요로 하는 급성 간부전이 보고되었다.
    ADPKD 환자를 대상으로 한 이중맹검, 위약대조 임상에서, ALT의 상승(정상상한치 3배 초과)이 톨밥탄 투여군에서 4.4%(42/958), 위약 투여군에서는 1.0% (5/484)에서 관찰되었고,. AST의 상승은(정상상한치 3배 초과) 톨밥탄 투여군 3.1%(30/958), 위약 투여군 0.8%(4/484)에서 관찰되었다. 톨밥탄 투여군 중 2명(2/957, 0.2%)과 공개연장연구에서의 1명의 시험대상자에서 간효소 상승(정상상한치 3배 초과)과 총빌리루빈의 상승(정상상한치 2배 초과)이 동시에 나타났다.
    간세포 손상(ALT의 정상상한치 3배를 초과하는 증가에 의한)은 치료시작 이후 3개월에서 14개월 사이에 나타났으며, 이러한 증가는 가역적인 반응으로 ALT는 1~4개월 내에 정상상한치의 3배 미만으로 돌아 왔다.
    이 수치들의 동시 상승은 톨밥탄의 투여를 즉시 중단하면서 가역적으로 되돌아 왔지만 이는 잠재적으로 간손상이 있을 수 있음을 나타낸다. 다른 약물들에서 이와 유사한 변화는 비가역적이고 잠재적으로 생명을 위협할 수 있는 간손상을 유발할 수 있는 것으로 알려져 있다.
    (3) ADPKD 환자에서의 심각한 비가역적 간손상의 위험을 감소시키기 위하여, 이 약의 최초 투여 개시 전에 ALT 및 AST와 총빌리루빈에 대한 혈액검사가 필요하며, 투여기간 첫 18개월 동안은 매월, 그 이후에는 3개월에 한 번씩 검사해야 한다.
    이와 함께 간손상이 있을 수 있음을 의미하는 증상(피로, 식욕부진, 구역, 우상복부 불쾌감, 구토, 발열, 발진, 가려움, 흑색뇨 또는 황달)에 대한 모니터링이 권장된다.
    만약 투여개시 이전에 환자의 ALT, AST 또는 BT 수치가 아래 영구투여중단기준에 해당하게 되면 투여하지 말아야 한다. 영구투여중단한계 이하의 비정상 기저치가 나타나는 경우에는, 투여 치료로 인해 기대되는 잠재적 효과가 잠재적 위험성을 상회하는 경우에 한하여 투여를 시작하도록 하며, 간기능 검사를 더욱 자주 실시해야 한다. 간질환 전문의로부터 조언 받는 것을 권장한다.
    이 약의 투여 첫 18개월 동안은 처방의의 판단 상 지속적인 약물치료가 가능할 정도의 간기능을 가진 환자에 한하여 투여 한다.
    투여 기간 동안 간손상의 증상 또는 징후가 관찰되거나, 임상적으로 유의하게 ALT 또는 AST가 비정상적으로 상승할 경우, 이 약의 투여를 즉시 일시중지하고, 혈중 ALT, AST, BT 및 알칼린포스파타아제(AP)를 측정하는 검사를 가능한 신속히(48-72시간 이내에 측정하는 것이 바람직함) 반복 시행하도록 한다. 증상/징후/비정상수치가 안정적인 상태로 접어들거나 완전히 사라져 이 약의 투여를 재개하게 되는 시점까지는 검사를 더욱 자주 실시해야 한다.
    아미노전이효소 수치가 정체되거나 상승되는 경우 이 약의 투여를 일시중지하도록 하고, 해당 수치의 중대한 증가 또는 간손상의 임상적 증상이 지속되는 경우 영구적으로 투여를 중단하도록 한다.
    영구투여중단 기준은 다음과 같다.
    - ALT 또는 AST 가 정상상한치의 8배를 초과하는 경우
    - ALT 또는 AST 가 정상상한치의 5배를 초과하는 상황이 2주 이상 지속되는 경우
    - ALT 또는 AST 가 정상상한치의 3배를 초과하고 총빌리루빈이 정상상한치의 2배를 초과(또는 INR(국제정상화비율)이 1.5 초과)하는 경우
    - ALT 또는 AST 가 정상상한치의 3배를 초과하고 앞서 명시한 간손상 증상이 지속될 경우
    ALT 및 AST 수치가 정상상한치의 3배 미만으로 유지된다면 모니터링을 자주하면서 동일투여량으로 또는 감량하여, 이 약의 투여를 주의하여 재개할 수도 있다. 일부 환자들에서 투여를 지속하면서도 아미노전이효소 수치가 안정화되는 것이 관찰되었다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것
  1) 이 약 또는 이 약의 구성성분이나 벤조아제핀 또는 벤조아제핀 유도체에 과민증인 환자
  2) 혈청 나트륨 농도를 긴급히 올릴 필요가 있는 환자
    이 약은 혈중 나트륨 농도를 긴급히 올릴 필요가 있는 경우에 대해서는 연구되지 않았다.
  3) 갈증을 느끼지 못하거나 적절히 반응할 수 없는 환자
    스스로 체액 평형 조절을 할 수 없는 환자는 혈청 중 나트륨 농도의 지나치게 빠른 교정이 나타나거나 고나트륨혈증, 혈량저하증의 위험이 상당히 높아진다.
  4) 저혈량성(hypovolemic) 저나트륨혈증 환자
    혈량저하증 악화와 관련된 위험성(저혈압과 신기능부전과 같은 합병증을 포함)이 유익성보다 크다.
  5) 무뇨증 환자
    소변을 생성할 수 없는 환자에게 임상적 유익성이 예상되지 않는다.
  6) 체액 고갈 환자
  7) 고나트륨혈증 환자
  8) 임부, 임신 가능성이 있는 여성 및 수유부
  9) 강력한 CYP 3A 억제제를 투여받는 저나트륨혈증 환자(ADPKD 치료의 경우 용법 용량 항을 참고하여 감량한다)
    톨밥탄과 케토코나졸 200mg 병용 시 톨밥탄에 대한 노출이 5배 증가하였으며, 보다 고용량을 투여 시 톨밥탄의 노출이 더 많이 증가할 것으로 예상된다. 저나트륨혈증 환자에서 클래리스로마이신, 케토코나졸, 이트라코나졸, 리토나비어, 인디나비어, 넬피나비어, 사퀴나비어, 네파조돈 및 텔리스로마이신과 같은 강력한 CYP 3A 억제제와 톨밥탄 병용 시 안전한 사용을 위하여 용량 조절을 결정할 수 있는 적절한 경험은 없다.
  10) ADPKD 치료를 위한 투여 시작 전에 이 약의 영구 중단 기준에 해당하는 간효소의 상승 또는 간손상의 증상을 보이는 환자
  11) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하지 않아야 한다.
3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것
  1) 탈수증 환자
    이 약으로 치료 시 전해질 손실이 없는 수분 배출을 유도할 수 있으며, 이는 일반적으로 수분 섭취에 의해 부분적으로 상쇄된다. 특히 이뇨제를 투여 받거나 수분 섭취가 제한된 환자에서 탈수가 나타날 수 있다. 반복 투여, 위약 대조 임상시험에서 607명의 저나트륨혈증 환자 중 톨밥탄 투여군의 3.3%, 위약 투여군의 1.5%에서 탈수가 나타났다. 이 약을 복용하는 환자는 갈증 시 수분 섭취를 하여야 한다. ADPKD 환자들의 경우 체액 균형을 유지하기 위해 소변 배출량과 동일한 양의 수분을 섭취하는 것이 중요하다. 추가적으로, ADPKD환자의 경우 갈증 여부와 관계없이 취침 전 1-2잔 정도의 수분을 섭취하도록 하며, 야간뇨가 있을 때마다 꼭 수분을 보충하도록 한다.
  2) 혈량저하증 환자
    이뇨제를 투여 받거나 수분 섭취가 제한된 환자에서 혈량저하증이 나타날 수 있다. 이 약을 투여 받은 환자 중 의학적으로 유의한 혈량저하증 증상이나 징후가 발견된 환자에게는, 이 약의 투여를 중단하고 활력 징후, 체액 균형과 전해질에 대한 주의 깊은 관리와 더불어 추가적인 조치를 하여야 한다. 이 약 투여 시 수분 제한은 혈량저하증의 위험을 높일 수 있으므로 이 약을 복용하는 환자는 갈증 시 수분 섭취를 하여야 한다.
  3) 당뇨 환자
    포도당 농도가 증가된 당뇨 환자 (예: 300 mg/dL 초과)는 가성저나트륨혈증이 나타날 수 있다. 이러한 환자는 이 약 투여 전과 투여 중에 제외시켜야 한다.
    톨밥탄은 고혈당증을 유발할 수 있으므로 톨밥탄을 투여받는 당뇨 환자, 특히 적절히 조절되지 않는 제2형 당뇨환자는 주의하여 관리해야 한다.
  4) 심각한 관상 동맥 질환이나 뇌혈관 질환이 있는 환자 및 고령자
    급격한 이뇨가 나타날 경우, 급속한 순환 혈장량 감소, 혈액 농축을 초래하여 혈전 색전증을 유발할 수 있다.
  5) 고칼륨혈증 또는 혈청 중 칼륨 농도를 증가시키는 약물을 복용하는 환자
    톨밥탄 치료는 세포외액의 급작스러운 감소를 유발할 수 있으며, 이로 인하여 혈청 중 칼륨 농도를 증가시킬 수 있다. 혈청 중 칼륨을 증가시키는 것으로 알려진 약물을 복용하는 환자 뿐만 아니라, 혈청 중 칼륨 농도가 5mEq/L를 초과하는 환자에서는 톨밥탄 치료 시작 후 혈청 중 칼륨 농도를 관찰하여야 한다.
  6) 뇨 배출 폐쇄 환자
    뇨 배출의 부분적 폐쇄가 있는 환자 (예: 전립선비대, 배뇨장애 환자 등)는 급성 저류의 위험이 증가할 수 있다.
  7) 신장애 환자
    신장애 환자들에게 투여할 경우 이 약의 용량을 조절할 필요는 없다. 크레아티닌 청소율이 10mL/min 미만인 저나트륨혈증 환자 또는 투석중인 환자를 대상으로 한 임상시험은 진행되지 않았다.
    만성신질환 5단계 ADPKD 환자에 대한 이 약의 안전성 및 유효성이 연구되지 않았으므로, ADPKD의 치료에서 만약 신부전증이 만성신질환 5단계로 진행될 경우 이 약의 투여를 중단해야 한다.
    신장기능이 중대하게 저하된 환자(즉, 사구체여과율(eGFR)〈20)의 경우 간손상 위험성이 높으므로, 간독성 여부를 주의 깊게 모니터링 하도록 한다.
  8) 혈청 나트륨 이상을 보이는 ADPKD 환자
    이 약의 투여 개시 이전에 나트륨 이상(저나트륨혈증 또는 고나트륨혈증)은 교정되어야 한다.
4. 이상반응
  1) 저나트륨혈증
    임상시험은 매우 다양한 조건에서 시행되기 때문에, 임상시험에서 관찰된 이상사례의 비율을 다른 약물의 임상시험과 직접 비교할 수 없으며 실제 의료 현장에서의 발생 비율을 반영할 수 없을 수 있다. 그러나, 임상시험에서의 이상사례에 대한 정보는 약물과 관계된 이상사례 확인과 대략적인 비율에 대한 근거를 제공한다.
    반복투여, 위약대조 임상시험에서 607명의 저나트륨혈증 환자 (혈청 중 나트륨 농도 135mEq/L 미만)가 이 약을 투여 받았다. 시험대상자들의 평균 연령은 62세이고, 70%는 남성, 82%가 코카시안이었다. 톨밥탄 투여 군의 189명은 혈청 중 나트륨 농도가 130mEq/L 미만이었고, 52명은 혈청 중 나트륨 농도가 125mEq/L 미만이었다. 저나트륨혈증은 17%의 환자가 간경화에 의한 것이었으며, 심부전은 68%, 항이뇨호르몬분비이상환자 및 기타는 16% 이었다. 이러한 환자 중, 223명이 권장 용량(15mg에서 혈중 나트륨 농도를 높일 필요가 있을 때 60mg까지 조절)으로 치료받았다.
    종합적으로, 4,000명 이상의 시험대상자들이 톨밥탄을 공개 또는 위약 대조 임상시험에서 투여 받았다. 이러한 환자들 중 약 650명이 저나트륨혈증이었으며, 약 219명의 저나트륨혈증 환자들이 6개월 이상 톨밥탄을 투여 받았다.
    30일 간의 이중눈가림, 위약대조, 용량조절(1일 1회, 15mg~60mg), 저나트륨혈증 임상시험에서 가장 흔한 이상사례(발생률이 위약보다 5% 이상 높은 반응)는 갈증, 입 마름, 무력증, 변비, 빈뇨, 다뇨증, 고혈당증이었다. 이 임상시험에서, 톨밥탄 투여 군의 10% (23/223) 및 위약 투여군의 12%(26/220)가 이상사례로 인해 투약을 중단하였다. 톨밥탄 투여 군에서 1%를 초과하여 투여를 중단하도록 하는 이상 반응은 나타나지 않았다.
    표 1은 두 개의 30일간, 이중눈가림, 위약대조 임상시험에서 톨밥탄을 투여 받은 저나트륨혈증(혈중 나트륨 135mEq/L 미만) 시험대상자에서 위약 투여군 보다 2% 초과의 비율로 발생한 이상사례를 나타낸 것이다. 이 시험들에서는 223명의 시험대상자가 톨밥탄을 투여 받았으며 (초기용량 15mg으로 하여, 혈중 나트륨 농도를 높일 필요가 있을 때에 따라 30mg 및 60mg으로 용량 조절), 사망에 이르게 한 이상사례는 톨밥탄 투여군의 경우 6%, 위약 투여군의 경우 6% 이었다.
    표 1. 이중눈가림, 위약대조 저나트륨혈증 임상시험에서 톨밥탄을 투여 받은 시험대상자의 이상사례 (위약보다 2% 초과 발생)

기관별 이상사례	톨밥탄 15mg-60mg/일 (N=223), n(%)	위약 (N=220), n (%)
위장관계		
입마름	28 (13)	9 (4)
변비	16 (7)	4 (2)
전신 및 투여부위		
갈증[a]	35 (16)	11 (5)
무력증	19 (9)	9 (4)
발열	9 (4)	2 (1)
대사 및 영양		
고혈당증[b]	14 (6)	2 (1)
식욕부진[c]	8 (4)	2 (1)
신장 및 요로계		
빈뇨 또는 다뇨[d]	25 (11)	7 (3)

    다음 용어는 표 1의 이상사례에 포함된다.
    a 다음증; b당뇨병; c식욕 감소; d뇨배출량 증가, 긴박성 배뇨, 야뇨증
    이중눈가림, 위약대조 임상시험(평균 치료기간 9개월)에 참여한 저나트륨혈증을 가진 심부전 환자(N = 475, 혈청 중 나트륨 〈135 mEq/L)에서 위약 투여군보다 2% 초과하여 높게 발생한 이상사례는 다음과 같다; 사망(톨밥탄(42%), 위약(38%)), 구역 (톨밥탄(21%), 위약(16%)), 갈증(톨밥탄(12%), 위약(2%)), 입마름 (톨밥탄(7%), 위약(2%)) 및 다뇨 또는 빈뇨(톨밥탄(4%), 위약(1%)).
    〈간경화를 가진 환자에서의 위장관출혈〉
    간경화를 가진 저나트륨혈증 환자를 대상으로 한 임상시험에서 63명의 톨밥탄 투여군 중 6명(10%)과 57명의 위약 투여군 중 1명(2%)에서 위장관 출혈이 보고되었다.
    다음은 이중눈가림, 위약대조 임상시험에서 이 약으로 치료받은 저나트륨혈증 환자 중 2% 미만으로 나타났으며, 위약 투여군보다는 높은 비율로 나타난 이상사례 (톨밥탄(n=607), 위약(n=518)) 또는 비비교 임상시험에서 저나트륨혈증(n=111) 환자 중 2% 미만으로 나타난 이상사례이다.
    * 혈액 및 림프계: 파종혈관내응고
    * 심장: 심장내혈전, 심실세동
    * 실험실수치: 프로트롬빈 시간 연장
    * 위장관계: 허혈결장염
    * 대사 및 영양: 당뇨병성 케톤산증
    * 근골격계 및 결합조직: 횡문근융해증
    * 신경계: 뇌혈관 사건
    * 신장 및 요로계: 요도출혈
    * 생식기계(여성): 질출혈
    * 호흡기계: 폐동맥색전증, 호흡부전증
    * 혈관 질환: 깊은정맥혈전증
  2) 상염색체우성 다낭신장병(ADPKD)
    약력학적으로 예측가능하고 가장 흔히 보고된 이상사례는 갈증, 다뇨증, 야뇨증 및 빈뇨증으로 각각 환자의 약 55%, 38%, 29%, 23%에서 보고되었다. 더불어, 톨밥탄은 혈중 ALT 및 AST를 특이체질적으로 증가시킬 수 있는 것으로 알려져 있으며, 드문 경우에서 BT의 상승을 동반하였다.
    ADPKD에 대한 톨밥탄 치료와 관련된 약물이상반응의 발생율을 표 2에 나타낸다.
    모든 약물이상반응은 기관분류(System organ class) 및 빈도에 따라 기재되었다. 빈도는 매우 흔함(≥1/10), 흔함(≥1/100에서 〈1/10), 흔하지 않음(≥1/1000에서 〈1/100)으로 정의된다. 각각 빈도 그룹 내에서 이상반응은 중증도가 낮아지는 순서로 나타냈다.
    표 2. ADPKD에 대한 임상시험에서 보고된 톨밥탄과 관련된 이상사례

기관별	매우 흔함	흔함	흔하지 않음
대사 및 영양 장애	다음증	탈수, 고나트륨혈증, 식욕감소, 고요산혈증, 고혈당증, 통풍	-
정신 질환	-	불면증	-
신경계 이상	두통, 어지러움	미각이상, 실신	-
심장 질환	-	두근거림	-
호흡기계, 흉부 및 종격동 장애	-	호흡곤란	-
위장관 장애	설사, 구강건조	복통, 복부팽만, 변비, 소화불량, 위식도역류증	-
간담즙성 장애	-	간기능이상	-
피부 및 피하조직 장애	-	건성피부, 발진, 가려움, 두드러기	-
근골격 및 결합조직 장애	-	관절통, 근연축, 근육통	-
신장 및 비뇨기 장애	야간뇨, 빈뇨증, 다뇨	-	-
전신 장애 및 투여부위 상태	피로, 갈증	무력증	-
임상검사	-	ALT 증가, AST 증가, 체중감소, 체중증가	빌리루빈 증가

  3) 국외 시판 후 조사 결과
    다음의 이상사례는 이 약의 시판 후 사용 중에 발생한 이상사례이다. 이 이상사례는 불확실한 규모의 인구 집단으로부터 자발적으로 보고되었으므로, 그 빈도 및 이 약과의 인과관계를 확실하게 추정하기는 어렵다.
    (1) 신경계: 삼투압성 탈수초 증후군
    (2) 실험실검사: 고나트륨혈증
    체내 수분의 과도한 소실은 혈청 삼투압과 혈청 나트륨 농도를 증가시킨다. 이 약을 투여하는 모든 환자, 특히 혈청 나트륨 농도가 정상이 된 환자는 혈청 나트륨 농도가 정상 범위 내에서 유지 되는지 확인하기 위하여 계속적으로 모니터링 하여야 한다. 만약, 고나트륨혈증이 관찰되면, 수분 섭취 또는 수액 공급을 병행하면서 이 약을 감량하거나 중지한다. 저나트륨혈증 환자를 대상으로 한 임상시험 동안 이상사례로 보고된 고나트륨혈증은 톨밥탄 투여군에서 0.7%, 위약 투여군에서 0.6% 이었다. 실험실 검사치 분석 결과 고나트륨혈증은 톨밥탄 투여군에서 1.7%, 위약 투여군에서는 0.8% 이었다.
    (3) 면역계: 아나필락시스
    해외의 시판 후 조사에서 톨밥탄 투여 이후 아나필락시스(아나필락시스 쇼크 및 전신 발진증상 포함)가 매우 드물게 나타나는 것으로 보고되었다. 위 이상사례는 톨밥탄의 첫 투여 이후 발생하였다. 환자는 치료 중에 주의깊게 모니터링되어야 한다. 벤조아제핀 또는 벤조아제핀 유도체(예: 베나제프릴, 코니밥탄, 페놀도팜메실산염, 미르타자핀)에 대한 과민 반응이 있는 환자는 톨밥탄에 대한 과민 반응의 위험이 있을 수 있다. 만약 아나필락시스반응 또는 다른 중대한 알레르기 반응이 발생할 경우, 톨밥탄의 투여를 즉각 중단하도록 하고, 적절한 치료를 시작해야 한다. 과민증은 이 약의 금기사항 이므로 아나필락시스 반응 또는 다른 중대한 알레르기 반응이 발생했다면 이 약을 절대 재투여하지 않도록 한다.
    (4) 상염색체우성 다낭신장병(ADPKD)
    급성간부전이 ADPKD에 대한 톨밥탄의 해외 시판 후 사용에서 관찰되었으며, 간이식이 필요하였다.
  4) 국내 시판 후 조사결과
    (1) 저나트륨혈증 환자에 대한 시판 후 조사 결과
    국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 저나트륨혈증 환자 668명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 17.37%(116/668명, 총 212건) 보고되었다. 이 중 인과관계와 상관없는 중대한 이상사례 및 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응은 발현 빈도에 따라 아래 표 3에 나열하였다.
    표 3. 저나트륨혈증 환자에 대한 시판 후 조사 결과에서 중대한 이상사례 및 중대한 약물이상반응

빈도	기관계명	인과관계와 상관없는 중대한 이상사례 1.50%(10/668명, 14건)	인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응 0.90%(6/668명, 8건)
흔하지 않게 (0.1~1% 미만)	간 및 담도계 질환	빌리루빈혈증	-
	비뇨기계 질환	질소혈증, 신우신염	질소혈증, 신우신염
	심근, 심내막, 심막, 판막 질환	심장판막질환	심장판막질환
	일반적 심혈관 질환	심부전	-
	전신적 질환	무력증, 상태악화, 열	상태악화, 열
	정신질환	섬망	섬망
	호흡기계 질환	폐렴, 폐부종, 호흡곤란, 호흡기능부족	폐렴, 호흡기능부족

    또한, 인과관계와 상관없는 예상하지 못한 이상사례와 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응은 발현 빈도에 따라 다음의 표 4에 나열하였다.
    표 4. 저나트륨혈증 환자에 대한 시판 후 조사 결과에서 예상하지 못한 이상사례 및 예상하지 못한 약물이상반응

빈도	기관계명	인과관계와 상관없는 예상하지 못한 이상사례 10.03%(67/668명, 104건)	인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응 1.65%(11/668명, 14건)
흔하게 (1~10% 미만)	비뇨기계 질환	질소혈증	-
	일반적 심혈관 질환	저혈압	-
흔하지 않게 (0.1~1%미만)	근육·골격계 장애	골격통, 관절통, 근육통	-
	대사 및 영양 질환	저칼륨혈증, 저칼슘혈증, 저나트륨혈증, 고인산혈증, 산증, 저인산혈증, 체중 증가	고인산혈증, 산증
	방어기전 장애	감염	-
	백혈구, RES 장애	백혈구감소증	-
	비뇨기계 질환	신우신염, 요로감염, 방광염, 배뇨곤란, 요실금, 핍뇨	질소혈증, 신우신염
	심근, 심내막, 심막, 판막 질환	심근허혈, 심장판막질환	심장판막질환
	심장 박동 장애	심실성빈맥, 빈맥	-
	위장관계 장애	복통, 점막궤양, 토혈, 혀변색	-
	일반적 심혈관 질환	고혈압, 심부전	저혈압
	전신적 질환	등통증, 통증, 다리통증, 말초부종, 상태악화, 초고열증, 효과없는약	등통증, 상태악화
	정신질환	섬망, 불안	섬망
	중추 및 말초신경계 장애	운동과다증	-
	적혈구 장애	빈혈	-
	피부와 부속기관 장애	반점구진발진, 피부질환, 홍반성발진	반점구진발진
	혈소판, 출혈, 응고 장애	혈소판감소증	-
	호흡기계 질환	기침, 폐렴, 가래증가, 인두염, 폐부종, 호흡기질환	폐렴
	기타 용어	수술후출혈, 욕창궤양	-

    (2) 상염색체우성 다낭신장병(ADPKD) 환자에 대한 시판 후 조사 결과
    국내에서 재심사를 위하여 4년 동안 상염색체우성 다낭신장병 환자 21명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 47.62%(10/21명, 총 14건)로 보고되었다. 이 중 중대한 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 4.76%(1/21명, 1건)로 유방암이 보고되었다. 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응은 보고되지 않았다.
    예상하지 못한 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 9.52%(2/21명, 2건)로 보고되었으며, 유방암 및 상기도감염이 각각 4.76%(1/21명, 1건)의 발현율로 보고되었다. 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응은 보고되지 않았다.
5. 일반적 주의
  1) 심각한 신경학적 증상을 예방하거나 치료하기 위해 혈청 중 나트륨 농도 증가가 필요한 환자는 이 약으로 치료하지 않도록 한다.
  2) 이 약으로 인한 혈청 중 나트륨 농도의 증가가 저나트륨혈증 환자의 증상 개선에 도움이 된다는 것은 입증되지 않았다.
  3) 이 약은 때때로 졸음, 무력증, 실신을 일으킬 수 있으므로 운전 및 기계 조작 시 주의하도록 한다.
  4) 체액-전해질 균형
    모든 환자에 대하여 체액과 전해질의 균형 상태를 모니터링 하도록 한다. 톨밥탄 투여 시 상당량의 전해질 손실이 없는 수분배출이 일어나기 때문에 탈수증상과 혈청 내 나트륨 농도의 상승이 발생할 수 있어 고나트륨혈증 환자의 경우 투여하지 말아야 한다. 그러므로 탈수증상을 모니터링하기 위하여 톨밥탄 투여 시작전후로 혈청 크레아티닌, 전해질 및 전해질 불균형증상(예: 어지러움, 실신, 두근거림, 착란, 쇠약, 걸음걸이 불안정, 반사이상항진, 발작, 혼수상태)에 대한 평가를 해야 한다.
    ADPKD 치료를 위한 장기투여 시에는 적어도 3개월마다 전해질 상태를 모니터링 하여야 한다.
  5) 요산 증가
    톨밥탄은 신장에 의한 요산 청소율 감소를 유발하는 것으로 알려져 있다. ADPKD환자를 대상으로 한 이중맹검 위약대조 시험에서 임상적으로 유의한 수준의 요산 증가(10mg/dL 초과)가 톨밥탄 투여군(6.2%)에서 위약 투여군(1.7%) 대비 높은 비율로 보고되었으며, 톨밥탄의 이상사례 중 하나인 통풍이 톨밥탄 투여군 (28/961, 2.9%)에서 위약 투여군 (7/483, 1.4%) 보다 좀 더 자주 나타났다. 이와 더불어, 알로푸리놀 및 통풍에 사용되는 다른 의약품 사용 사례의 증가가 관찰되었다.
    톨밥탄이 뇨삼투압에 영향을 미쳐 가역적인 신장혈류역학적 변화가 발생함으로서 혈청요산의 농도가 변화한 것으로 임상적으로 유의하다 할 수 있다. 단, 위 임상시험에서는 요산 증가 또는 통풍이 심각하지 않았기 때문에 투여를 중단하지 않았다.
    ADPKD환자의 경우, 이 약의 투여 시작 전에 요산농도를 평가하고, 투여 기간 동안에는 증상에 따라 평가하도록 한다.
  6) 사구체 여과율(GFR)에 대한 영향
    ADPKD 임상시험에서 톨밥탄 투여를 시작할 때, 가역적인 사구체여과율(GFR) 감소가 관찰되었다.
6. 약물상호작용
  1) 다른 약물이 이 약에 미치는 영향
    (1) 케토코나졸 등 강력한 CYP 3A 억제제
    이 약은 주로 CYP 3A에 의해 대사된다. 케토코나졸은 강력한 CYP 3A 억제제이며, P-gp 억제제이다. 이 약과 케토코나졸 200mg/일을 병용 투여 시 톨밥탄의 노출은 5배 증가한다. 이 약을 케토코나졸 400mg/일 또는 다른 강력한 CYP 3A 억제제의 허가된 최대 용량과 병용 (예. 클래리스로마이신, 이트라코나졸, 텔리스로마이신, 사퀴나비어, 넬피나비어, 리토나비어 및 네파조돈) 시 톨밥탄의 노출이 더 증가될 것으로 예측된다. 저나트륨혈증 치료를 위해 이 약을 사용하는 경우 강력한 CYP 3A 억제제는 병용하지 않아야 한다.
    ADPKD환자가 강력한 CYP3A 억제제를 투여중인 경우 톨밥탄 투여용량 감량이 권장된다(용법용량 참고). 강력한 CYP3A 억제제를 복용중인 환자의 경우, 특히 하루에 1회를 초과하여 투여중인 경우라면 반드시 주의 깊게 관리하도록 한다.
    (2) 중등도의 CYP 3A 억제제
    중등도의 CYP 3A 억제제(예. 에리스로마이신, 플루코나졸, 아프레피탄트, 딜티아젬 및 베라파밀)를 톨밥탄과 병용 시 노출에의 영향은 평가되지 않았다. 중등도의 CYP 3A 억제제와 병용 투여 시 이 약의 노출은 상당히 증가할 것으로 예측된다. 저나트륨혈증 치료를 위해 이 약을 사용하는 경우 중등도의 CYP 3A 억제제와의 병용은 일반적으로 피해야 한다. ADPKD환자가 중등도의 CYP 3A 억제제를 투여중인 경우 톨밥탄 투여용량 감량이 권장된다(용법용량 참고). 중등도의 CYP 3A 억제제를 복용중인 환자의 경우, 특히 하루에 1회를 초과하여 투여중인 경우라면 반드시 주의 깊게 관리하도록 한다.
    (3) 자몽 주스
    자몽 주스와 이 약의 병용 투여 시 톨밥탄의 Cmax가 1.9배, AUC가 1.6배 증가하였다.
    (4) P-gp 억제제
    P-gp 억제제 (예. 사이클로스포린)와 이 약을 병용 시 임상적 반응에 따라 이 약의 용량 감소가 필요할 수 있다.
    (5) 리팜핀 및 다른 CYP 3A 유도제
    리팜핀은 CYP 3A 및 P-gp 유도제이다. 리팜핀과 이 약의 병용 시 톨밥탄의 노출은 85%가 감소한다. 따라서 리팜핀 및 다른 유도제(예. 리파부틴, 리파펜틴, 바르비탈류, 페니토인, 카르바마제핀 및 세인트 존스 워트 (St. John's Wort))를 병용 시 이 약의 일반적인 용량 수준에서 임상적인 효과가 나타나지 않을 것으로 예상된다.
    (6) 로바스타틴, 디곡신, 푸로세미드 및 히드로클로로티아지드
    로바스타틴, 디곡신, 푸로세미드 및 히드로클로로티아지드를 이 약과 병용 시 톨밥탄의 노출에 미치는 임상적으로 유의한 영향은 없다.
    (7) 혈청 나트륨 농도를 증가시키는 약물
    통제된 임상시험에서 톨밥탄과 고장성식염수, 경구 나트륨제제 및 혈청 나트륨 농도를 높이는 의약품의 병용투여에 대한 연구는 이루어지지 않았다. 발포제형의 진통제와 같은 나트륨 고함유제제 및 소화불량 치료를 위한 나트륨 함유 약물은 혈청 나트륨농도를 증가시킬 수 있다. 톨밥탄과 혈청 나트륨 농도를 증가시키는 약물을 병용 투여할 시 고나트륨혈증을 일으킬 가능성이 있으므로 권장되지 않는다.
    (8) 이뇨제
    ADPKD 환자에서 톨밥탄과 이뇨제의 병용투여에 대한 연구는 광범위하게 진행되지 않았다. 반면, 톨밥탄과 루프 이뇨제, 티아지드계 이뇨제와 병용투여 시 상승효과 또는 상가효과를 나타내지 않았으며, 각 계열제제는 신기능 장애의 위험인자인 심한 탈수증상을 유발할 가능성이 있다. 만약 탈수증상 또는 신기능 장애가 명확해지면, 톨밥탄 또는 이뇨제 투여를 중단 또는 감량투여 하거나 수분을 섭취하는 등의 적절한 조치를 반드시 취하도록 한다. 신기능 장애 또는 탈수증상에 대한 다른 잠재적 원인에 대하여 반드시 평가 및 고려하도록 한다.
  2) 이 약이 다른 약물에 미치는 영향
    (1) P-glycoprotein (P-gp) 기질 제제
    In vitro 연구에 따르면, 톨밥탄은 P-gp의 기질이자 경쟁적 억제제이다. 톨밥탄을 1일 1회 60mg 용량으로 반복투여 하는 동안 디곡신과 병용투여 시, 디곡신의 항정상태 혈중농도는 상승하였다(Cmax에서 1.3배, AUCτ에서 1.2배). 디곡신 또는 다른 치료역이 좁은 P-gp 기질 제제(예: 다비가트란)를 복용중인 환자의 경우, 톨밥탄을 병용시 과잉효과(excessive effects)가 나타날 수 있으므로 반드시 주의 깊게 관리 및 평가되어야 한다.
    (2) OATP1B1, OAT3, BCRP 및 OCT1 기질 제제
    In vitro 연구에서 톨밥탄 또는 톨밥탄의 옥소부티르산 대사체는 OATP1B1, OAT3, BCRP 및 OCT1 운반체를 저해할 잠재적 가능성이 있는 것으로 나타났다.
    건강한 대상자에 톨밥탄(90mg)과 BCRP기질제제인 로수바스타틴(5mg)을 병용시 로수바스타틴의 Cmax와 AUCt가 각각 54%, 69%증가하였다. BCRP기질제제(예: 설파살라진)를 톨밥탄과 병용하는 경우, 과잉효과(excessive effects)가 나타날 수 있으므로 반드시 주의깊게 관리 및 평가되어야 한다.
    건강한 대상자에 톨밥탄을 7일간 투여하여 옥소부티르산대사체(OATP1B1 및 OAT3 억제제)의 혈중농도가 높은 상태에서 로수바스타틴(OATP1B1 기질제제), 또는 푸로세미드(OAT3 기질제제) 투여 시 로수바스타틴, 또는 푸로세미드의 약동학을 의미있게 변화시키지 않았다.
    톨밥탄의 3상 주요임상시험에서 흔히 사용된 스타틴계 약물(예: 로수바스타틴 및 피타바스타틴)들은 OATP1B1 또는 OATP1B3 기질이지만 ADPKD환자를 대상으로 한 톨밥탄의 3상 주요임상시험에서의 이상사례 양상에 있어서 차이는 관찰되지 않았다. OCT1 기질제제(예: 메트포르민)와 톨밥탄의 병용 투여 시, 과잉효과(excessive effects)가 나타날 수 있으므로 반드시 주의 깊게 관리 및 평가 되어야 한다.
    (3) 와파린, 아미오다론, 푸로세미드 및 히드로클로로티아지드
    톨밥탄과 와파린, 푸로세미드, 히드로클로로티아지드 및 아미오다론(또는 활성 대사체인 데스에틸아미오다론)의 병용 시 임상적으로 유의한 약동학 변화를 나타내지 않았다.
    (4) 로바스타틴
    이 약은 약한 CYP 3A 억제제이다. 로바스타틴과 이 약의 병용 시 로바스타틴과 그 활성 대사체인 로바스타틴-베타 히드록시산은 각각 1.4배 및 1.3배 노출이 증가하는데, 이는 임상적으로 유의한 변화는 아니다.
    (5) 이뇨제 또는 비 이뇨성 항고혈압 약물
    ADPKD 임상시험에서 시험대상자에 대한 기립혈압을 정기적으로 측정하지 않았으므로, 톨밥탄과 병용투여 시 약력학적 상호작용에 의한 기립성 또는 체위성 저혈압에 대한 위험성을 배제할 수 없다.
  3) 약력학적 상호작용
    (1) 톨밥탄은 푸로세미드나 히드로클로로티아지드보다 더 큰 24시간 소변량과 배설속도를 나타낸다. 톨밥탄과 푸로세미드 또는 히드로클로로티아지드의 병용 투여 시 24시간 소변량과 배설속도는 톨밥탄 단독 투여시의 소변량과 배설속도와 유사하다.
    (2) 비록 별도의 상호작용 연구는 실시되지 않았지만, 임상시험에서 톨밥탄은 베타차단제, 안지오텐신 수용체 차단제, 안지오텐신 변환 효소 억제제 및 칼륨 보존성 이뇨제와 병용하였다. 고칼륨혈증 이상사례는 안지오텐신 수용체 차단제 및 안지오텐신 변환 효소 억제제, 칼륨 보존성 이뇨제와 톨밥탄의 병용 시 위약의 투여에 비해 약 1~2% 높았다. 병용 약물 치료 시 혈청 중 칼륨 수치가 관찰되어야 한다.
    (3) 바소프레신-2(Vasopressin-2, V2) 수용체의 길항제인 톨밥탄은 데스모프레신의 V2 작용제의 활성을 억제할 수도 있다. 경증의 폰빌레브란트병(vW disease)을 가진 ADPKD 남성 시험대상자에서 톨밥탄을 경구 투여한 후 2시간 후에 데스모프레신을 정맥 내 주입 하였을 때 폰빌레브란트 인자 항원(vW Factor Antigen) 또는 인자 Ⅷ(Factor Ⅷ)의 활성이 예상만큼 증가하지 않았다. 이 약과 V2 작용제의 병용은 권장되지 않는다.
  4) 이 약과 고장성 생리식염액과의 병용에 대한 경험이 없으므로 고장성 생리식염액을 투여받는 환자에서 이 약과의 병용투여는 권장되지 않는다.
7. 임부 및 수유부에 대한 투여
  1) 임부 및 가임여성에 대한 투여
    임부 분류 (Pregnancy Category) C에 해당하는 약물로, 이 약을 임신한 여성에게 사용한 적절한 비교임상시험은 없다. 동물시험에서, 구개열, 소지증, 소안구증, 골격 기형, 태아 체중 감소, 태아 골화 지연, 배·태자 사망이 나타났다. 따라서, 이 약은 임신기간 동안 복용하지 않아야 한다. 가임기 여성의 경우 이 약의 투여기간 동안 반드시 적절한 피임조치를 하여야 한다.
  2) 수유부에 대한 투여
    이 약이 사람의 유즙으로 분비되는 지는 알려져 있지 않다. 톨밥탄은 랫드의 유즙으로 분비된다. 많은 약물들이 사람의 유즙으로 분비되고, 수유 받는 영아에게 잠재적인 중대한 이상사례를 야기할 수 있으므로, 수유부에게는 이 약 투여의 중요성을 고려하여 수유 또는 이 약의 투여 중단을 결정하여야 한다.
  3) 분만에 미치는 영향
    이 약은 사람에서 분만에 미치는 영향은 알려져 있지 않다.
8. 소아에 대한 투여
  이 약은 18세 미만의 소아 및 청소년에 대한 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.
9. 고령자에 대한 투여
  임상 시험에서 이 약을 투여 받은 저나트륨혈증 환자 전체 중, 42%는 65세 이상이었고, 19%는 75세 이상이었다. 고령자와 보다 젊은 연령의 환자 간 전반적인 안전성 및 유효성의 차이는 없었으며, 보고된 다른 임상적 경험에서 또한 고령자와 젊은 연령의 환자 간 반응의 차이는 나타나지 않았다. 그러나 일부 고령의 환자에게서 민감성이 더 컸던 것은 고려되어야 한다. 연령 증가가 톨밥탄의 혈중 농도에 미치는 영향은 없다.
  65세를 초과하는 ADPKD환자에 대한 톨밥탄의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.
10. 간장애 환자에 대한 투여
  중등도에서 중증의 간장애를 가진 저나트륨혈증 환자에 투여 시 톨밥탄 노출에 임상적으로 유의한 정도의 영향을 나타내지는 않았지만, 간손상 위험에 대한 자료가 제한적이므로, 기저질환으로서 간질환을 가진 환자에서는 저나트륨혈증 치료를 위한 톨밥탄의 사용을 피한다.
  ADPKD환자 중 투여 시작 전 톨밥탄의 영구투여중단 기준에 해당하는 간효소 증가 또는 간손상의 징후나 증상이 있는 경우 투약하지 않도록 한다. 간장애가 있는 ADPKD 환자에서의 이 약의 사용에 대해서는 연구되지 않았다.
11. 울혈성심부전 환자에 대한 투여
  심부전은 톨밥탄의 생체이용률 및 분포용적을 증가시키지만 저나트륨혈증 치료를 위해 투약할 경우 용량조절은 필요하지 않다.
  울혈성심부전이 있는 ADPKD 환자에 대한 이 약의 사용에 대해서는 연구되지 않았다.
12. 과량투여 시 처치
  1일 480mg 단회 투여 및 5일 간 300mg 반복 투여 시, 건강한 시험대상자에게서 내약성은 좋았다. 톨밥탄의 독성에 대한 특별한 해독제는 없다. 급성 과량 투여 시 혈청 중 나트륨 농도 증가, 다뇨, 갈증, 탈수/혈량저하증과 같은 과도한 약리작용이 예상된다.
  랫드와 개에서 경구 투여 시 톨밥탄의 LD50은 2,000mg/kg 이상이었다. 투여 가능한 최대 용량인 2,000mg/kg을 단회 경구 투여 시 랫드 또는 개의 폐사는 관찰되지 않았다. 단회 경구투여 2,000mg/kg 용량은 마우스에서의 치사량이었고, 독성 증상은 운동 활동 감소, 비틀걸음, 진전 및 저체온증이었다.
  과량 투여 시 중독의 중증도에 대한 예측이 우선 중요하다. 과량투여에 대한 정확한 이력과 세부사항을 파악하여야 하며, 신체 검진을 실시하여야 한다. 여러 약물이 연관되었을 가능성 또한 고려하여야 한다.
  과량 투여 시 치료는 호흡, 심전도, 혈압 관찰과 필요 시 수분/전해질을 보충하는 등 증상에 적합한 치료를 진행하여야 한다. 과다하고 지속적인 전해질이 없는 수분 손실이 예상되며, 이는 경구를 통한 수분 섭취로 교정되지 않는다면, 전해질과 수분 균형을 면밀히 관찰하면서 저장성 수액의 정맥 투여로 치료 방법을 변경하여야 한다.
  심전도 관찰은 즉시 시작하여야 하고, 정상 범위에 들 때까지 계속하여야 한다. 투석은 톨밥탄을 제거하는 데 효과적이지 않을 수 있는데, 이는 사람 혈장 단백과 강하게 결합(〉99%)하기 때문이다. 환자가 회복될 때까지 면밀한 의학적 감독과 관찰이 계속되어야 한다.
13. 기타
  본 항에 기재된 사람에게 사용하는 최대 권장 용량(maximum recommended human dose, 이하 MRHD)은 저나트륨혈증의 MRHD(60mg)을 기준으로 기술되었으며, ADPKD의 MRHD(120mg)을 기준으로 환산할 경우 기술된 값의 0.5배가 된다.
  1) 랫드에 1000mg/kg/day(체표면적에 근거한 MRHD의 162배)까지 2년간 경구투여하고, 수컷 마우스에 60mg/kg/day(MRHD의 5배) 및 암컷 마우스에 100mg/kg/day (MRHD의 8배)까지 경구투여한 결과 종양의 빈도를 증가시키지 않았다.
  2) 복귀돌연변이시험 및 염색체이상시험, 소핵시험에서 유전독성은 음성으로 나타났다.
  3) 생식독성시험에서 수컷 및 암컷 랫드에서 100, 300, 1000 mg/kg/day 경구투여한 결과, 고용량은 대조군보다 유의적으로 적은 황체 및 착상과 관련이 있는 것으로 나타났다.
    임신한 랫드에서 기관형성기에 톨밥탄 10, 100, 1000mg/kg/day를 경구투여한 결과, 100, 1000mg/kg/day용량(MRHD의 16배 및 162배)에서 모체 체중 증가 감소 및 섭취량 감소가 나타났으며, 1000mg/kg/day 용량(MRHD의 162배)에서 태자 체중 감소 및 태자 골화 지연을 나타냈다.
    톨밥탄 100, 300, 1000 mg/kg/day을 임신한 토끼에서 기관형성기에 경구투여한 결과, 모든 용량(MRHD의 32~324배)에서 모체 체중 증가 감소 및 사료 섭취량 감소가 나타났으며, 중등~고용량(MRHD의 97~324배)에서 유산이 나타났다. 1000mg/kg/day (MRHD의 324배)에서 배 • 태자 사망 비율 증가, 태자 소안구증, 안검열림, 구개열, 소지증 및 골격기형이 나타났다.
14. 의약품동등성시험 정보[주1)]
  가. 시험약 명인톨밥탄정15밀리그램[명인제약㈜]과 대조약 삼스카정15밀리그램(톨밥탄분무건조분말)(한국오츠카제약㈜)을 2×2 교차시험으로 각 1정씩 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구투여하여 43명의 혈중 톨밥탄을 측정한 결과, 비교평가항목치(AUC_t, C_{max})를 로그변환하여 통계처리하였을 때, 평균치 차의 90%신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였다.

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		$AUC_{0\sim48hr}$ (ng · hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
대조약	삼스카정15밀리그램 (톨밥탄분무건조분말) [한국오츠카제약㈜]	795.5±340.8	130.3±49.8	2.00 (0.67~5.00)	7.77±1.74
시험약	명인톨밥탄정15밀리그램 [명인제약㈜]	806.9±406.1	151.6±67.0	1.50 (0.67~5.00)	7.73±1.86
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		log 0.9250 ~ log 1.0523	log 1.0337 ~ log 1.2381	-	-

(AUC_t, Cmax, $t_{1/2}$; 평균값 ± 표준편차, T_{max} ; 중앙값(범위), n = 43)
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.

주 1. 이 약은 명인제약(주)의 명인톨밥탄정15밀리그램, 30밀리그램과 동일한 원료를 사용하여 동일한 제조방법으로 (주)다산제약 및 명인제약(주)에 위탁제조하였음.
  나. 의약품동등성시험기준 제7조제2항에 따라, 시험약 명인톨밥탄정30밀리그램(명인제약(주))은 대조약 명인톨밥탄정15밀리그램(명인제약(주))과의 비교용출시험자료를 제출하였으며, 대조약과 용출양상이 동등하였다. 이에 따라 해당 자료로서 생물학적동등성을 입증하였다.

[저장방법] 기밀용기, 실온(1~30℃)보관

[사용기한] 외부포장참조

[포장단위] 10정/상자(10정/PTP X1)

※ 본 의약품은 KGMP(의약품제조 및 품질관리기준)적격업체에서 생산하여 엄격한 품질 관리를 필한 제품입니다. 만약 구입시 유효기한 또는 사용기한이 경과 되었거나 변질, 변패 또는 오손된 제품은 구입한 약국 등 판매업소에 한하여 구입처를 통하여 교환하여 드립니다. ※ 약은 소아의 손이 닿지 않는 곳에 보관합니다. ※ 작성일자 이후 변경된 내용은 홈페이지(www.daewonpharm.com) 나 전화(080-497-8272)에서 확인하실 수 있습니다. ※ 의약품 용어설명 및 기타 자세한 의약품정보는 의약품통합정보시스템(https://nedrug.mfds.go.kr)의약품 정보를 참조하세요. ※ 부작용 피해구제 신청: 한국의약품안전관리원 (1644-6223) • 작성일자 : 2022. 08. 31.

V.0000

[제조의뢰자]
Daewon 대원제약
본사 : 서울특별시 성동구 천호대로 386
공장 : 경기도 화성시 향남읍 제약공단 1길 24

[제조자]
명인제약㈜
경기도 화성시 팔탄면 노하길 361-12

㈜다산제약
충청남도 아산시 도고면 덕암산로 342