1일 1회, ERA 계열의 폐동맥고혈압 치료제

전문의약품

마시텐정 10mg

(마시텐탄)

Maciten Tab. 10mg

▪ 원료약품 및 그 분량 : -1정 중

유효성분: 마시텐탄(미분화)(별규) 10mg

첨가제(동물유래성분: 스테아르산마그네슘(돼지/돈지, 소/우지), 유당수화물(소/우유)

기타 첨가제: 미결정셀룰로오스, 오파드라이AMB II 핑크(88A180040), 크로스카르멜로오스나트륨, 폴록사머, 히프로멜로오스

▪ 성상: 흰색 또는 미황색의 양면이 볼록한 원형 필름코팅정

▪ 효능·효과

WHO기능분류 II~III 단계에 해당하는 폐동맥고혈압(WHO Group I) 성인 환자의 장기 치료

이 약은 특발성 폐동맥고혈압, 유전성 폐동맥고혈압, 결합조직질환과 연관된 폐동맥고혈압, 선천성 심장질환과 연관된 폐동맥고혈압 환자에서 유효성이 입증되었다.

▪ 용법·용량

성인: 1일 1회 10mg을 식사와 관계없이 복용한다.

이 약은 단일요법으로 사용하거나 포스포디에스터라제-5(phosphodiesterase-5) 억제제 혹은 흡입/경구 프로스타노이드 제제와 병용투여한다. 필름코팅 정제는 부수면 안되며, 물과 함께 전체를 복용한다.

간장애환자

경증, 중등증의 또는 중증의 간장애 환자에서 용량조절은 필요하지 않다. 그러나 중등증 또는 중증의 간장애가 있는 폐동맥고혈압 환자에게 이 약을 투여한 임상 경험은 없다. 중증의 간장애 환자 또는 임상적으로 유의하게 간아미노전이효소가 상승한 (정상상한의 3배 초과 > 3x ULN) 환자에게 이 약을 투여해서는 안된다.

신장애환자

신장애 환자에게 대한 용량조절은 필요하지 않다. 중증의 신장애 환자에게 이 약을 투여한 임상 경험은 없다.

투석을 시행하는 환자에게 이 약을 투여하는 것은 권장되지 않는다.

고령자

65세 이상의 고령자에 대한 용량 조절은 필요하지 않다.

소아환자

소아에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않다.

▪ 사용상의 주의사항

1. 경고

1) 베타차 독성 : 이 약은 임부에 투여시 선천성 결함을 일으킬 수 있으므로 임부에 투여해서는 안된다. 임신 가능성이 있는 여성의 경우 이 약의 치료를 시작하기 전, 치료 중, 치료중단 이후 1개월까지 임신이 배제되어야 한다. 따라서 치료 중 및 치료 후 1개월 동안 신뢰할 만한 피임법을 사용하여 임신을 예방해야 하며, 이 약 치료 중에는 매달 임신검사를 실시해야 한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말것.

1) 이 약 또는 이 약의 구성성분에 과민증이 있는 환자

2) 임부 또는 신뢰할만한 피임법을 사용하지 않는 임신 가능성이 있는 여성

3) 수유부

4) 중증의 간장애 환자(간경화 유무와 무관)

5) 간아미노전이효소(AST 및/또는 ALT)의 베이스라인 수치가 정상상한치의 3배를 초과한 환자

6) 갈락토오스 불내성 (galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자

7) 대두유에 과민하거나 알레르기 병력이 있는 환자

8) 콩 또는 땅콩에 과민증이 있는 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여할것.

1) 간장애 환자

2) 신장애 환자

3) 빈혈 환자

4) 고령자

4. 이상반응

1) 폐동맥고혈압 임상시험에서의 경험

이 약의 안전성은 742명의 증상이 있는 폐동맥고혈압 환자를 대상으로 한 장기간 위약대조 시험을 바탕으로 평가하였다. 평균 투여기간은 이 약 10mg군이 1039주, 위약군이 853.5주였다. 이상반응으로 인한 투여중단 비율은 두 군모두 약 11%로 유사하였다. 이상반응의 중증도는 대부분 경증에서 중등증이었다. 이 시험에서 이 약과 관련된 이상반응은 다음의 표에 나타내었다. 발현빈도는 시험기간, 기저상태, 환자의 기본특성을 포함한 다른 요인을 고려하지 않고 결정되었다. 빈도의 정의는 다음과 같다. 매우 흔하게(≥ 1/10), 흔하게(≥ 1/100, <1/10), 흔하지 않게(≥ 1/1,000, <1/100), 드물게(≥ 1/10,000, <1/1,000), 매우 드물게(<1/10,000)

신체 기관계	마시텐탄 10 mg (N=242)	위약 (N=249)	빈도*
감염 및 감염증			
비인두염	14%	10%	매우 흔하게
기관지염	12%	6%	매우 흔하게
인두염	6%	3%	흔하게
독감	6%	2%	흔하게
비뇨기 감염	9%	6%	흔하게
혈액 및 림프계 장애			
빈혈	13%	3%	매우 흔하게
신경계 장애			
두통	14%	9%	매우 흔하게
혈관계 장애			
저혈압*	7%	4.4%	흔하게

표1. 폐동맥고혈압 임상시험에서 보고된 이상반응

*저혈압은 엔도텔린 수용체 길항제 투여와 관련없다. 폐동맥고혈압환자 대상 장기간 이중맹검임상시험에서 보고된 저혈압은 마시텐탄 10 mg군에서 연간 환자 1.00명당 3.5건, 위약군은 2.7건이었다. 부종/체액저류는 폐동맥 고혈압 질환에 따른 엔도텔린 수용체 길항제 투여 및 심부전과 관련한다. 폐동맥고혈압환자 대상 장기간 이중맹검임상시험에서 보고된 부종 이상반응은 마시텐탄 10 mg군에서 연간 환자 1.00명당 11건, 위약군은 12.5건이었다.

2) 시판후 사용경험

(1) 국외

면역계장애 : 흔하지 않게 과민반응(혈관부종, 가려움증, 발진)

(2) 국내 시판후 조사 결과

국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 467명을 대상으로 실시한 시판후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 38.97%(182/467명, 431건)로 보고되었다. 이 중 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응과 예상하지 못한 약물이상반응을 발현 빈도에 따라 아래 표에 나열하였다.

발현빈도	기관계명	인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응 0.86% (4/467명, 4건)	인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응 5.78% (27/467명, 35건)
흔하지 않게 (0.1~1% 미만)	호흡기, 흉곽 및 종격 장애	호흡 곤란, 흉막 삼출, 폐동맥 고혈압, 간질성 폐질환	호흡 곤란, 흉막 삼출, 비출혈, 폐동맥 고혈압, 간질성 폐질환, 가래 증가, 기침, 안정 시 호흡곤란
	위장관 장애	-	소화 불량, 설사, 치통
	전신 장애 및 투여부위 병태	-	효과 없는 약물, 통증
	신경계 장애	-	어지러움, 실신
	혈관 장애	-	정맥류 정맥, 청색증
	근골격 및 결합조직 장애	-	근육통
	임상검사	-	INR 증가
	대사 및 영양 장애	-	식욕 감소
	귀 및 미로 장애	-	이통

5. 일반적 주의

1) 간기능

간 아미노전이효소(AST, ALT)의 상승은 폐고혈압 및 다른 엔도텔린 수용체 길항제(Endothelin Receptor Antagonist, ERA)와 연관되어 나타났다. 반면, 이 약은 폐동맥고혈압 환자를 대상으로 한 장기간의 위약-대조 임상 시험 결과, 이 약 10 mg 투여군 3.3%, 위약군 1.6%가 간 이상반응으로 인해 투여를 중단하였다. 중증의 간장애 환자 또는 이 약 투여 전에 아미노전이효소가 상승(정상상한치의 3배 초과)한 환자에는 이 약을 투여하지 않으며, 중등증 간장애 환자에서는 권장되지 않는다. 이 약 투여 전에 간효소 검사를 실시해야 하며, 치료 기간 동안 임상 증후에 따라 지속적으로 간효소(ALT, AST) 검사를 실시해야 한다. 만약원인을 알 수 없는, 임상적으로 관련된 아미노전이효소의 상승이 일어나거나, 정상상한치의 2배를 초과하는 빌리루빈 수치 상승을 동반하여 아미노전이효소가 상승하거나, 간 손상의 임상 증상(예, 황달, 구역, 구토, 오른쪽 상복부통증, 피로, 식욕부진, 짙은 뇨, 발열, 가려움)을 동반하여 아미노전이효소가 상승하는 경우, 이 약의 치료를 중단해야 한다. 간손상의 임상 증상을 경험하지 않은 환자에서 간효소 수치가 정상으로 돌아오는 경우, 이 약의 재투여를 고려할 수 있다.

2) 헤모글로빈 농도

다른 엔도텔린 수용체 길항제와 마찬가지로 이 약의 치료는 헤모글로빈 농도의 감소와 관련 있다. 위약-대조 시험에서 이 약과 관련 있는 헤모글로빈 농도의 감소가 초기에 발생하였고, 투여 4~12주 후에 안정화되어 장기치료 동안 그 수치는 유지되었다. 수혈이 필요한 빈혈이 이 약 및 다른 엔도텔린 수용체 길항제에서 보고되었다. 중증의 빈혈환자는 이 약의 투여가 권장되지 않는다. 이 약 투여 전에 헤모글로빈 농도 측정을 실시해야 하며, 치료 기간 동안 임상 증후에 따라 지속적으로 헤모글로빈 농도 측정이 권장된다.

3) 폐정맥 폐쇄증

폐동맥고혈압 환자에게 이 약 투여 시, 폐부종의 징후가 발생하면 폐정맥 폐쇄성질환의 가능성을 고려해야 한다. 폐정맥 폐쇄성질환 환자에게 혈관이 완전(주로 프로스타사이클린) 투여 시 폐부종이 보고되었다.

4) 이 약은 운전 및 기계 조작 능력에 영향을 미칠 수 있다. 운전 및 기계 조작 시, 환자의 임상 상태 및 마시텐탄의 이상반응(두통, 저혈압 등)이 나타날 수 있다.

5) 신장애환자

신장애 환자는 이 약 투여 중, 저혈압 및 빈혈을 경험할 위험이 더 높을 수 있다. 그러므로, 혈압 및 혈색소 모니터링을 고려해야 한다. 중증의 신장애가 있는 폐동맥고혈압 환자와 투석을 시행하는 환자에게 이 약을 투여한 임상 경험은 없다. 따라서 이러한 환자이게 이 약을 투여하는 것은 권장되지 않는다.

6. 상호작용

1) 생체내 시험

① 마시텐탄은 주로 CYP3A4에 의해 대사되어 활성대사체를 형성하며, 소량의 CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19가 이에 기여한다.

② 마시텐탄과 활성 대사체는 CYP 효소에 대한 억제나 유도 효과가 없다.

③ 임상적으로 유의한 농도에서 마시텐탄 및 그 활성대사체는 다중 약물 저항 단백질(P-gp, MDR-1)이나 다중약물 및 독소 압출 수송체(MATE1 및 MATE2-K) 등의 약물 수송체 억제제가 아니다. 마시텐탄은 P-gp, MDR-1의 기질이 아니다. 임상적으로 유의한 농도에서 마시텐탄과 활성 대사체는 유기 음이온 수송 폴리펩티드(OATP1B1과 OATP1B3)의 억제제나 기질이 아니다.

④ 임상적으로 유의한 농도에서 마시텐탄과 활성 대사체는 간 담즙산염 수송과 관련있는 단백질 (예, Bile salt export pump (BSEP), Sodium dependent taurocholate co-transporting polypeptide(NTCP))과 상호작용하지 않는다.

2) 생체내 시험

① 와파린 : 마시텐탄을 1일 1회 10 mg으로 반복투여할 경우, 와파린 25 mg 단회투여 시 S-warfarin(CYP2C9 기질) 또는 R-warfarin(CYP3A4 기질)의 노출에 영향을 미치지 않았다. 마시텐탄은 와파린의 INR값에 대한 약력학적 효과에 영향을 미치지 않았다. 마시텐탄과 활성 대사체의 약동학은 와파린의 영향을 받지 않았다.

② 실데나필 : 실데나필 20 mg을 1일 3회로 마시텐탄 10 mg 1일 1회와 병용투여할 경우, 항정상태에서 실데나필의 노출은 15%까지 증가했다. 실데나필은 CYP3A4의 기질로서 마시텐탄의 약동학에는 영향이 없는 반면, 마시텐탄 활성 대사체의 노출은 15% 감소시킨다. 이러한 변화는 임상적으로 유의하지 않다. 폐동맥고혈압 환자를 대상으로 한 위약-대조 임상시험에서 실데나필과 병용투여 시 마시텐탄의 안전성 · 유효성은 입증되었다.

③ 강력한 CYP3A4 억제제 : 강력한 CYP3A4억제제인 케토코나졸을 매일 400 mg 투여하는 동안, 마시텐탄의 노출은 약 2배 증가하였다. 마시텐탄의 활성 대사체의 노출은 26%까지 감소하였다. 마시텐탄을 강력한 CYP3A4억제제에, 이트라코나졸, 케토코나졸, 보리코나졸, 클래리스로마이신, 네파조돈, 리토나비르, 사퀴나비르)와 병용 투여 시 주의를 기울여야 한다.

④ 중등도의 CYP3A4와 CYP2C9의 이중억제제 : 생리학적 기반 약동학(PBPK) 모델링에 근거하여 중등도의 CYP3A4와 CYP2C9 이중억제제인 플루코나졸을 매일 400 mg 투여하는 동안 마시텐탄의 노출은 약 3.8~4.0배 증가할 수 있다. 그러나 마시텐탄의 활성 대사체의 노출은 임상적으로 유의한 변화가 없었다. 마시텐탄을 중등도의 CYP3A4와 CYP2C9 이중억제제에, 플루코나졸, 아미오다론)와 병용 투여 시 주의를 기울여야 한다. 또한 마시텐탄을 중등도의 CYP3A4 억제제(에, 시프로플록사신, 사이클로스포린, 딜티아젬, 에리스로마이신, 베라파밀) 및 중등도의 CYP2C9 억제제(예, 미코나졸, 피페린)와 병용 투여 시에도 주의를 기울여야 한다.

⑤ 사이클로스포린A : CYP3A4와 OATP의 억제제인 사이클로스포린A를 1일 2회 100 mg으로 이 약과 병용투여할 경우, 마시텐탄과 활성 대사체의 항정상태 노출에 임상적으로 유의한 정도로 영향을 미치지 않았다.

⑥ 강력한 CYP3A4 유도제 : 강력한 CYP3A4 유도제 존재 시, 마시텐탄의 유효성이 감소할 수 있다. 강력한 CYP3A4 유도제(예, 리팜피신, St. John's wort, 카르바마제핀, 페니토인)와 이 약의 병용은 피해야 한다. 리팜피신을 매일 600 mg으로 이 약과 병용투여 시, 마시텐탄의 항정상태 노출이 79%까지 감소하였으나 활성 대사체의 노출에는 영향이 없었다.

⑦ 호르몬성 피임약 : 호르몬성 피임약에 대한 특정 약물-약물 상호작용 시험이 수행되지 않았지만, 마시텐탄은 실데나필 같은 다른 CYP3A4 기질의 노출에 영향을 미치지 않았다. 그러므로, 호르몬성 피임약의 효과는 감소하지 않을 것으로 예상된다.

⑧ 유방암 저항 단백질(BCRP) 기질 약물 : 마시텐탄 10 mg을 1일 1회 복용하였을 때, 이 약은 경구 제제인 로수바스타틴 10 mg 및 리오시구앗 1 mg의 약물동력학에 영향을 주지 않았다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

산모와 태아의 사망의 위험성이 높기 때문에 폐동맥고혈압에서 임신은 금기이다. 이 약의 임부 투여에 대한 자료는 제한적이다. 사람에 대한 잠재적 위험은 아직 알려지지 않았다. 동물시험에서 최기형성이 보고되었다. 마시텐탄을 투여받는 여성에게는 이 약이 태아에 해로울 수 있음을 권고해야 한다. 이 약은 임신 중에 투여해서는 안 된다.

2) 임신 가능성이 있는 여성

이 약을 임신 가능성이 있는 여성에게 투여할 경우, 임신하지 않았음을 확인해야 하고, 피임에 대한 적절한 조언을 해주어야 하며, 믿을만한 피임법이 수행되어야 한다. 이 약을 중단한 후 1달 동안 임신해서는 안 된다. 임신을 초기에 감지하기 위하여, 이 약을 투여하는 동안 매달 임신검사 수행이 권장된다.

3) 수유부

사람에서 이 약이 모유로 배출되는지 여부는 알려지지 않았다. 랫드에서는 수유 중 마시텐탄과 활성 대사체가 모유로 이행되었다. 젖을 먹는 아이에 대한 위험을 배제할 수 없다. 이 약을 투여받는 동안 수유는 금기이다

4) 남성 생식능

수컷 동물에서 마시텐탄 치료 후 고환 세관 위축 발생이 관찰되었다. 이러한 결과의 인간에 대한 관련성은 알려지지 않았지만, 정자생성의 감소를 배제할 수 없다.

8. 소아에 대한 투여

18세 미만 소아에 대한 이 약의 안전성과 유효성은 확립되지 않았다.

9. 고령자에 대한 투여

폐동맥고혈압 환자를 대상으로 한 이 약의 임상시험에서 65세 이상의 고령자는 14%였다. 고령자와 비고령자 간의 안전성 및 유효성 차이는 보이지 않았다. 75세를 초과하는 환자에 대한 임상 경험은 제한적이므로, 이러한 환자에서 이 약을 주의하여 사용해야 한다.

10. 임상검사치에의 영향

1) 간 아미노전이효소

폐동맥고혈압 환자를 대상으로 한 이중맹검 시험에서, 간 아미노전이효소(ALT/AST) 가 정상 상한치의 3배를 초과하여 상승한 경우는 마시텐탄 10 mg 투여군에서 3.4%, 위약 투여군에서 4.5% 발생하였다. 정상 상한치의 5배를 초과하는 상승은 마시텐탄 10 mg 투여군에서 2.5%, 위약 투여군에서 2% 발생하였다.

2) 헤모글로빈

폐동맥고혈압 환자를 대상으로 한 이중맹검 시험에서, 위약 투여군 대비 마시텐탄 10 mg 투여군은 헤모글로빈 수치 평균 1 g/dL 감소와 연관되어 있었다. 헤모글로빈 농도가 기준치에서 10 g/dL 아래로 감소한 경우는 마시텐탄 투여군에서 8.7%, 위약 투여군에서 3.4% 보고되었다.

3) 백혈구

폐동맥고혈압 환자를 대상으로 한 이중맹검 시험에서, 마시텐탄 10 mg 투여군은 기준치 이후 0.7 × 10^9/L의 평균 백혈구 수 감소와 관련 있었으며, 이에 반해 위약 투여군에서는 변화가 없었다.

11. 과량 투여시의 처치

이 약은 건강인에게 단회용량으로 최대 600 mg 까지 투여되었다. 유해사례로 두통, 구토, 구역이 관찰되었다. 과량투여 시, 필요에 따라 표준보조요법이 수행되어야 한다. 마시텐탄의 높은 단백결합률 때문에 투석은 효과가 낮다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질유지 면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.

13. 의약품동등성 시험 정보

가. 시험약(마시텐정10밀리그램(마시텐탄)[삼진제약(주)])과 대조약 옵서미트정10밀리그램(마시텐탄)[㈜한국얀센]을 2×2 교차시험으로 각 1정씩 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구투여하여 40명의 혈중 마시텐탄을 측정한 결과, 비교평가항목치(AUC$_{0-72hr}$, C_{max})를 로그변환하여 통계처리하였을 때, 평균치 차의 90%신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였다.

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC$_{0-72hr}$ (ng·hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max}(hr)	$t_{1/2}$(hr)
대조약	옵서미트10밀리그램 (마시텐탄) [㈜한국얀센]	480.4 ±114.8	179.8 ±46.0	9.00 (4.00~12.00)	13.64 ±3.15
시험약	마시텐정10밀리그램 (마시텐탄) [삼진제약(주)]	454.7 ±109.3	168.8 ±44.2	9.00 (4.00~12.00)	14.89 ±5.22
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8~log 1.25)		log 0.911 4 ~0.9815	log 0.8897 ~0.9867	-	-

(AUC, C_{max}, $t_{1/2}$; 평균값 ± 표준편차, T_{max} ; 중앙값(범위), n=40)

AUC : 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.

▪ 저장방법 : 기밀용기, 실온(1~30°C)보관

▪ 포장단위 : 30정

▪ 제조원 : 삼진제약(주) - 경기도 화성시 향남읍 제약공단1길 52

※ 본 첨부문서 문안 개정일자(2023년 3월 22일) 이후 변경된 내용은 홈페이지 (www.samjinpharm.co.kr) 또는 소비자상담실(수신자부담 전화 080-082-1234)에서 확인하실 수 있습니다.

※ 의약품 사용 후 부작용 발생 시 한국의약품안전관리원에 피해구제 신청을 할 수 있습니다.

※ 사용기한이 경과되었거나 변질·변패·오염되었거나 손상된 의약품은 약국 등의 개설자에 한하여 교환하여 드립니다.

※ 사용기한이 지난 의약품을 사용하지 않도록 합니다.

※ 의사·약사의 지시에 따라 사용하십시오.

※ 제품의 사용기한은 제품포장에 따로 표기되어 있습니다.

※ 충분한 양의 물과 함께 복용하십시오.

※ 포장을 개봉하여 복용시 가끔 정제에 포장물이 같이 따라오는 경우가 있으니 복용시 정제에 포장물이 있는지 꼭 확인하시고 복용하시기 바랍니다.

03023

MSTP-03-01-0108

SAMJIN 삼진제약주식회사