전이성 전립선암 복합 치료제

전문의약품

아비테론듀오정 500/2.5mg

(아비라테론 / 프레드니솔론)

【원료약품의 분량】 1정 중

유효성분 : 아비라테론아세테이트(미분화)(별규) ······ 500.0mg

프레드니솔론(EP) ······ 2.5mg

기타 첨가제 : 라우릴황산나트륨, 무수인산수소칼슘, 미결정셀룰로오스, 스테아릴푸마르산나트륨, 오파드라이흰색(03B28796), 저치환도히드록시프로필셀룰로오스, 전분글리콜산나트륨, 카르나우바납, 히프로멜로오스

【성 상】 흰색의 타원형 필름코팅정

【효능 · 효과】 호르몬 반응성 고위험 전이성 전립선암(mHSPC)으로 새롭게 진단된 환자의 치료에 안드로겐 차단요법(ADT)과 병용

【용법 · 용량】

이 약의 권장량은 1일 1회, 1회 2정(아비라테론아세테이트(미분화) 1,000mg/프레드니솔론 5mg)으로, 음식과 함께 복용하면 안된다. 이 약은 반드시 공복에 1일 1회 복용하여야 한다. 이 약은 식사 후 최소 2시간 후에 복용해야 하며, 이 약 복용 후 최소 1시간 동안에는 음식물을 섭취하지 않아야 한다. 정제는 물과 함께 모두 삼켜야 한다.

이 약은 아비라테론과 프레드니솔론의 병용투여가 적합한 환자에게 투여되어야 하며 이상반응으로 인해 이 약의 용량 조절이 필요한 경우, 아비라테론아세테이트 단일제로 전환한다.

권장 모니터링

이 약 치료를 시작하기 전, 치료 초기 3개월 동안은 2주마다, 치료 3개월 후에는 매달 혈청 아미노전이효소 및 빌리루빈을 측정해야 한다. 혈압, 혈청 칼륨 및 체액 정체를 매달 모니터링해야 한다.

1. 간장애 환자에서의 용량 조절

경증 간장애가 있는 환자에서 용량 조절은 필요하지 않다. 암 환자가 아닌 중등도 간장애 환자(Child Pugh Class B)에서 정상 아비라테론아세테이트 1,000mg을 단회 복용 시 아비라테론의 전신 노출이 약 3.6배 증가하였다. 중등도 내지 중증의 간장애 환자(Child Pugh Class B 또는 C)에 대한 아비라테론아세테이트의 다회투여 시 임상적 안전성 및 유효성에 대한 자료는 없다. 이 약은 중등도 간장애 환자에게 유익성이 잠재된 위험성을 명백하게 상회할 때에만 주의하여 사용해야 한다. 이 약은 중증 간장애 환자에게 사용하면 안된다.

이 약으로 치료하는 동안 간독성(알라닌 아미노전이효소(ALT) 또는 아스파르트산 아미노전이효소(AST)가 정상 상한치의 5배 이상 증가하거나, 빌리루빈이 정상 상한치의 3배 이상 증가)이 발생한 환자의 경우, 간기능 검사 결과가 정상을 나타낼 때까지 치료를 보류해야 한다. 간기능 검사 결과 회복이 되면 환자는 아비라테론아세테이트 단일제로 전환하여 1일 1회 500mg의 감량된 용량으로 재치료할 수 있다. 재치료한 환자의 경우, 초기 3개월간은 최소 2주마다, 3개월 이후에는 매달 혈청 아미노전이효소 및 빌리루빈을 모니터링해야 한다. 아비라테론아세테이트 1일 1회 500mg의 감량된 용량에서 간독성이 재발하는 경우, 치료를 중단한다. 감량된 용량은 음식과 함께 복용해서는 안된다.

치료하는 동안 환자에게 중증 간독성(ALT 또는 AST가 정상 상한치의 20배)이 발생한 경우, 이 약 치료를 중단하고, 환자는 이 약으로 재치료하면 안된다.

2. 신장애 환자에서의 용량 조절

신장애 환자의 경우, 용량 조절을 필요로 하지 않는다. 중증의 신장애가 있는 전립선암 환자에 대해서는 연구되지 않았으며, 투여 시 주의가 필요하다.

【사용상의 주의사항】

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 임신한 여성 또는 가임 여성
2) 이 약 또는 이 약의 구성성분에 과민증이 있는 환자
3) 라듐-223 염화물과 병용요법을 투여받고 있는 자
4) 유효한 항균제가 없는 감염증, 전신 진균 감염증 환자(면역기능억제작용에 의해 감염증을 악화시킬 수 있다)
5) 단순포진, 대상포진, 수두 환자
6) 생백신 투여 환자
7) 중증 간장애 환자

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 아비라테론아세테이트/프레드니솔론 병용투여

(1) 무기질코르티코이드 과다로 인한 고혈압, 저칼륨혈증 및 체액 정체 : 아비라테론아세테이트는 CYP17 억제로 인한 무기질코르티코이드 농도 증가로 인해 고혈압, 저칼륨혈증 및 체액정체를 유발할 수 있다. 코르티코이드 병용투여로 부신피질자극호르몬(ACTH) 유도가 억제되며, 이로 인해 이러한 이상반응의 발생률 및 중증도가 감소된다. 혈압 상승, 저칼륨혈증 또는 체액정체로 인해 기존 질환이 악화될 수 있는 환자(예를 들어, 심부전, 최근 심근경색 또는 심실성 부정맥 환자)를 치료하는 데 주의가 필요하다. 혈압, 혈청 칼륨 및 체액 정체를 적어도 매달 모니터링 해야 한다. 시판 후 조사에서 아비라테론아세테이트를 복용하는 동안 저칼륨혈증을 보이거나 심혈관계 질환을 동반하는 환자에게 QT 연장과 Torsades de Points가 보고되었다.

아비라테론아세테이트는 심혈관계 질환 병력환자에서 사용하는 경우 주의해야 한다. 좌심실구혈률(LVEF)<50% 또는 NYHA Class III/IV 심부전 환자(301연구) 또는 NYHA Class II 내지 IV 심부전환자(302연구)에서 아비라테론아세테이트의 안전성이 확립되지 않았다. 이 약 치료 전에 고혈압을 관리해야 하며, 저칼륨혈증을 교정해야 한다.

(2) 간독성 및 간장애 환자 : 대조 임상시험에서 뚜렷한 간효소 상승으로 인해 약물 중단 또는 용량조절이 발생하였다. 혈청 아미노전이효소 및 빌리루빈 수치는 이 약 치료 시작 전, 치료 초기 3개월 동안 2주 단위로 측정해야 하며, 치료 3개월 후에도 매달 측정해야 한다. 간독성을 의미하는 임상증상 또는 징후가 발생한 경우, 즉시 혈청 아미노전이효소를 측정해야 한다. 어느 때라도 ALT 또는 AST가 정상 상한치의 5배 이상 증가하거나 빌리루빈이 정상 상한치의 3배 이상 증가한 경우, 이 약의 치료를 즉시 중단해야 하며, 간기능을 면밀히 모니터링 해야 한다. (용법 · 용량의 간장애 환자에서의 용량 조절 참조)

이 약은 중등도 간장애 환자에게 유익성이 잠재된 위험성을 명백하게 상회할 때에만 주의하여 사용해야 한다. 이 약은 중증 간장애 환자에게 사용하면 안된다.

시판 후 조사에서 급성 간부전과 전격성 간염이 보고되었고 그 중 일부는 치명적 결과를 동반하였다.

2) 프레드니솔론

(1) 투여하지 않는 것을 원칙으로 하지만 다음 환자에는 특히 필요한 경우에 한하여 신중히 투여한다.
① 녹내장 환자(안압이 상승하여 녹내장이 악화될 수 있다)
② 결핵성 질환, 단순 포진성 각막염 환자(면역기능억제작용에 의해 증상을 악화시킬 수 있다)
③ 후낭하 백내장이 있는 환자(수정체 선유의 영향으로 증상이 악화될 수 있다)
④ 고혈압 환자, 전해질 이상 환자(전해질대사작용에 의해 증상이 악화될 수 있다)
⑤ 혈전증 환자(혈액응고촉진작용에 의해 혈전증이 악화될 수 있다)
⑥ 최근 장문합술을 받은 환자 (상처치유 지연이 일어날 수 있다)
⑦ 급성 심근경색을 일으킨 환자(심파열을 일으켰다는 보고가 있다)
⑧ 소화성 궤양 환자(소화관보호작용을 감약시키고, 조직의 수복을 방해하므로 증상이 악화될 수 있다)
⑨ 정신병 환자(대뇌절연계의 신경전달물질에 영향을 주어 증상이 악화될 수 있다)
⑩ 중증 골다공증 환자(골형성억제작용 등에 의해 골다공증이 악화될 수 있다)

(2) 감염증 환자(면역기능억제작용에 의해 감염증을 악화시킬 수 있다)
(3) 당뇨병 환자(당신생작용에 의해 혈당치가 상승하여 당뇨병이 악화될 수 있다)
(4) 신부전, 울혈성 심부전 환자(배설이 지연되어 부작용이 나타나기 쉽다)
(5) 골다공증 환자
(6) 갑상선기능저하증 환자(코르티코이드의 혈중 반감기가 연장되었다는 보고가 있다)
(7) 간경변 환자(대사효소 활성의 저하 등에 의해 부작용이 나타나기 쉽다)
(8) 지방간 환자(간에 지방 침착이 증가하여 지방간이 악화될 수 있다)
(9) 지방색전증 환자(코르티코이드 과량투여에 의해 지방색전증이 나타났다는 보고가 있다)
(10) 중증 근무력증 환자(사용초기에 일시적으로 증상이 악화될 수 있다)
(11) 고령자
(12) 간질 환자
(13) 골다공증, 고혈압, 울혈성 심부전, 심각한 감정이상, 당뇨병, 결핵, 녹내장, 간장애, 신부전, 간질, 소화성 궤양의 병력이 있는 환자(병이 악화될 수 있다)

3. 이상반응

1) 아비라테론아세테이트/프레드니솔론 병용투여

임상시험은 광범위한 다양한 조건에서 실시되므로, 이 약의 임상시험에서 관찰된 이상약물반응 발생률은 다른 약의 임상시험에서 관찰된 이상약물반응 발생률과 직접적으로 비교될 수 없으며, 임상 진료시 관찰되는 이상약물반응 발생률은 반영하지 못할 수 있다.

아비라테론아세테이트와 프레드니솔론을 병용투여한 3상 임상시험들의 이상약물반응을 분석한 결과, 환자의 10% 이상에서 관찰된 이상약물반응은 말초부종, 저칼륨혈증, 알라닌 아미노전이효소(ALT) 증가 및/또는 아스파르트산 아미노전이효소(AST) 증가, 고혈압, 요로감염이다.

아비라테론아세테이트는 작용기전의 약력학적 결과로 고혈압, 저칼륨혈증 및 체액 정체를 유발할 수 있다. 제3상 임상시험에서, 다음과 같은 예상된 무기질코르티코이드 영향은 아비라테론아세테이트 치료 환자에서 위약 치료 환자에 비해 더 흔하게 확인되었다. 각각 저칼륨혈증 18% vs. 8%, 고혈압 22% vs. 16% 및 체액정체(말초부종) 23% vs. 17%. 아비라테론아세테이트 치료군과 위약 치료군에서 3/4 등급 저칼륨혈증은 환자의 각각 6% 및 1%, 3/4 등급 고혈압은 환자의 각각 7% 및 5%, 3/4 등급 체액정체 부종은 환자의 각각 1% 및 1%로 확인되었다. 무기질 코르티코이드 영향은 일반적으로 성공적인 내과적 관리가 가능하였다. 코르티코스테로이드 병용으로 이러한 약물 이상반응의 발생률 및 중증도가 감소된다.

3상 임상시험(3011 연구)은 안드로겐 차단요법(황체형성호르몬방출호르몬(LHRH) 작용제 또는 고환절제술)을 받았거나 유지하고 있는, 새로 진단받은 고위험성 전이성 전립선암 환자에게 안드로겐 차단요법과 병용하여 아비라테론아세테이트 1일 1000mg과 프레드니손 저용량(1일 5mg)을 투여하였다. 대조군에게는 안드로겐 차단요법과 위약을 투여하였다. 아비라테론아세테이트 치료 기간의 중앙값은 24개월이었다. 3011 연구에서 1% 이상의 비율로 발생한 이상약물반응(모든 등급)은 표 1과 같다.

표 1. 3011 연구에서 환자의 1% 이상에서 발생한 약물이상반응[a]

	아비라테론아세테이트 1일 1000mg, 프레드니손과 안드로겐 차단요법 n=597[b]			위약과 안드로겐 차단요법 n=602[b]		
전신장기 분류 약물이상반응	모든 등급 %	3등급 %	4등급 %	모든 등급 %	3등급 %	4등급 %
대사 및 영양장애						
저칼륨혈증	20.4	9.5	0.8	3.7	1.2	0.2
혈관장애						
고혈압	36.7	20.3	0	22.1	9.8	0.2

[a] 모든 환자는 LHRH 작용제를 복용 중이었거나 고환절제술을 받았다.
[b] n=안전성에 대해 평가된 환자

황체형성호르몬방출호르몬(LHRH) 작용제를 복용 중이었거나 이전에 고환절제술을 받았던 전이성 진행성 전립선암 환자의 제 3상 임상시험(301연구)에서, 아비라테론아세테이트는 활성치료군에서 저용량 프레드니손 또는 프레드니솔론(하루 10mg)과 병용하여 하루 1,000mg의 용량으로 투여하였다. 위약 및 저용량 프레드니손 또는 프레드니솔론(하루 10mg)을 대조 환자에 투여하였다. 등록된 피험자는 탁센을 포함한 이전 2가지 화학요법을 견디지 못하였거나 이에 실패한 환자였다. 아비라테론아세테이트의 평균 치료 기간은 8개월이었다. 301연구에서 1% 이상의 비율로 발생한 아비라테론아세테이트로 인한 약물 이상반응은 표2에 나타내었다.

표2: 301 연구에서 환자의 1% 이상에서 발생한 약물 이상반응[a]

	프레드니손 또는 프레드니솔론(10mg)과 아비라테론아세테이트 1일 1,000mg n=791[b]			프레드니손 또는 프레드니솔론(10mg)과 위약 n=394[b]		
전신장기분류 약물이상반응	모든 등급 %	3등급 %	4등급 %	모든 등급 %	3등급 %	4등급 %
전신 장애 및 투여부위 상태						
말초부종	25	1	<1	17	1	0
대사 및 영양장애						
저칼륨혈증	17	3	<1	8	1	0
고트리글리세리드혈증	1	<1	0	0	0	0
감염						
요로감염	12	2	0	7	1	0
간담도 장애						
알라닌아미노전이효소(ALT) 증가	3	1	0	1	<1	<1
혈관 장애						
고혈압	9	1	0	7	<1	0
상해, 중독 및 시술상의 합병증						
골절[c]	6	1	<1	2	0	0
심장 장애						
심부전[d]	2	2	<1	1	0	<1
협심증	1	<1	0	1	0	0
부정맥	1	0	0	0	0	0
심방세동	2	1	0	1	1	0
빈맥	3	0	0	2	0	0

[a] 모든 환자는 LHRH 작용제를 복용 중이었거나 고환절제술을 받았다.
[b] n=안전성에 대해 평가된 환자
[c] 골절은 병적골절을 제외한 모든 골절을 포함한다.
[d] 심부전에는 울혈성심부전, 좌심실 기능부전 및 구혈률 감소가 포함된다.

두 번째 연구인 위약대조 다기관 제 3상 임상시험(302 연구)에서, 황체형성호르몬방출호르몬(LHRH) 작용제를 복용 중이었거나 이전에 고환절제술을 받았던, 증상이 없거나 경증이며 이전 화학요법을 받지 않은 전이성 진행성 전립선암 환자에 대해 활성치료군에서 저용량 프레드니손 또는 프레드니솔론(하루 10mg)과 병용하여 아비라테론아세테이트를 하루 1,000mg의 용량으로 투여하였다. 위약 및 저용량 프레드니손 또는 프레드니솔론(하루 10mg)을 대조 환자에게 투여하였다. 아비라테론아세테이트의 평균 치료기간은 13.8개월이었다. 표3은 위약 대비 아비라테론아세테이트 투여군에서 2% 이상의 비율로 발생한 약물 이상반응이다.

표3 : 302 임상시험에서 위약 대비 아비라테론아세테이트 투여군에서 2% 이상의 비율로 발생한 약물 이상반응

	프레드니손 또는 프레드니솔론(10mg)과 아비라테론아세테이트 1일 1000mg n=542		프레드니손 또는 프레드니솔론(10mg)과 위약 n=540	
전신장기분류 약물이상반응	모든 등급[1] %	3-4등급 %	모든 등급 %	3-4등급 %
일반장애				
피로	39.1	2.2	34.3	1.7
부종[2]	25.1	0.4	20.7	1.1
발열	8.7	0.6	5.9	0.2
근골격계 및 결합조직장애				
관절부음/불편[3]	30.3	2.0	25.2	2.0
사타구니통증	6.6	0.4	4.1	0.7
소화기계장애				
변비	23.1	0.4	19.1	0.6
설사	21.6	0.9	17.8	0.9
소화불량	11.1	0.0	5.0	0.2
혈관장애				
얼굴홍조	22.3	0.2	18.1	0.0
고혈압	21.6	3.9	13.1	3.0
호흡 · 흉곽 및 종격장애				
기침	17.3	0.0	13.5	0.2
호흡곤란	11.8	2.4	9.6	0.9
정신신경계				
불면증	13.5	0.2	11.3	0.0
손상 · 중독 및 투여의 복잡함				
타박상	13.3	0.0	9.1	0.0
낙상	5.9	0.0	3.3	0.0
감염				
상기도감염	12.7	0.0	8.0	0.0
코인두염	10.7	0.0	8.1	0.0
신장 및 요로질환				
혈뇨	10.3	1.3	5.6	0.6
피부 및 피하조직장애				
발진	8.1	0.0	3.7	0.0

[1] CTCAE ver.3에 따름
[2] 말초부종, 오목부종 및 전신부종 포함
[3] 관절염, 관절통, 관절부음 및 관절경직 포함

3상 임상시험의 복합자료에서 약물 중단을 유발하였던 가장 흔한 약물 이상반응은 알라닌아미노전이효소 증가, 아스파르트산 아미노전이효소 증가, 저칼륨혈증이었다. (각각 아비라테론아세테이트를 복용 중인 환자의 <1%에서 나타남)

약물 이상 반응인 부신 기능부전은 제3상 임상시험에서 아비라테론아세테이트를 복용한 환자에서 0.3%, 위약을 복용한 환자에서 0.1% 비율로 발생하였다.

제3상 임상시험에서, 아비라테론아세테이트를 투여받은 환자의 70%가 65세 이상이었으며, 27%가 75세 이상이었다. 안전성 면에서 이러한 노령 환자와 젊은 환자 간에 전반적인 차이는 확인되지 않았다.

(1) 심혈관계 영향

세 건의 제3상 임상시험에서, 비조절 고혈압, 심근경색으로 확인된 임상적으로 유의한 심질환, 지난 6개월 동안의 동맥혈전반응, 중증 또는 불안정 협심증, 뉴욕심장학회(New York Heart Association) III 또는 IV 등급의 심부전(301연구), 또는 II부터 IV 등급의 심부전(3011 및 302연구), 또는 심장구혈률 <50%인 환자는 제외시켰다. 모든 등록 환자(활성 및 위약 치료 환자 모두)는 주로 LHRH 작용제를 사용하는 안드로겐 차단요법으로 병용치료하였으며, 이는 당뇨병, 심근경색, 뇌혈관사고 및 급성심장사와 관련되었다. 3상 임상시험들에서 아비라테론아세테이트를 복용한 환자와 위약을 복용한 환자의 심혈관계 이상반응 발생률은 다음과 같다. : (아비라테론아세테이트 vs. 위약) 심방세동 2.6% vs. 2.0%, 빈맥 1.9% vs. 1.0%, 협심증 1.7% vs. 0.8%, 심부전 0.7% vs. 0.2%, 부정맥 0.7% vs. 0.5%.

(2) 간독성

ALT, AST 및 총 빌리루빈 증가를 동반한 약물관련 간독성이 아비라테론아세테이트로 치료한 환자에게서 보고되었다. 전체 제3상 임상시험에서, 간기능 검사 수치 증가(정상 상한치 5배 이상의 ALT 또는 AST 상승 또는 정상 상한치 1.5배 이상의 빌리루빈 상승) 등의 3, 4등급 간독성이 아비라테론아세테이트복용 환자의 약 6%에서 보고되었으며, 주로 치료 시작 후 초기 3개월 동안 보고되었다. 3011 연구에서 아비라테론아세테이트를 복용한 환자의 8.4%에서 3, 4등급의 간독성이 관찰되었다. 아비라테론아세테이트를 복용한 10명의 환자가 간독성으로 인해 아비라테론아세테이트 복용을 중단하였다 (2등급 간독성 2명, 3등급 간독성 6명, 4등급 간독성 2명). 3011 연구에서 간독성으로 인해 사망한 환자는 없었다. 301연구에서, 베이스라인 ALT 또는 AST가 상승했던 환자는 정상 수치로 시작한 환자에 비해 간기능 검사 수치 상승을 경험할 가능성이 더 높았다. 정상 상한치 5배 이상의 ALT 또는 AST, 정상 상한치 3배 이상의 빌리루빈 상승이 확인되었던 경우, 아비라테론아세테이트의 사용을 보류하거나 중단하였다. 이러한 두가지 경우, 간기능 검사 수치의 뚜렷한 상승이 발생하였다. 베이스라인 간기능이 정상이었던 이러한 두 환자는 정상 상한치 15~40배의 ALT 또는 AST 상승 및 정상 상한치 2~6배의 빌리루빈 상승을 경험하였다. 아비라테론아세테이트를 중단하자, 두 환자의 간기능 검사 수치가 정상화되었으며 환자 1명은 간기능 검사 수치 상승 재발 없이 아비라테론아세테이트로 재치료 하였다. 302연구에서, 아비라테론아세테이트를 복용한 35명의 환자(6.5%)에서 3 또는 4등급의 ALT 또는 AST 상승이 관찰되었다. 아미노전이효소 상승은 3명(아비라테론아세테이트를 마지막으로 투여하고 약 3주 후, 2명은 새로운 다발성 간전이, 1명은 AST 상승) 의 환자를 제외한 모든 환자에서 정상화되었다. 제3상 임상시험들에서 ALT와 AST 상승 또는 간기능 이상으로 인한 치료 중단은 아비라테론아세테이트 투여군에서 1.1%, 위약 투여군에서는 0.6% 보고되었다. 간독성으로 인한 사망은 보고되지 않았다.

임상시험에서, 베이스라인의 간염 또는 유의미한 간기능 검사 이상을 나타내는 환자를 제외시켜 간독성 위험이 완화되었다. 3011연구는 베이스라인 ALT, AST가 정상 상한치의 2.5배 이상이거나, 빌리루빈이 정상 상한치의 1.5배 이상이거나, 바이러스성 간염 또는 만성간질환이 활성상태이거나 그 증상이 보이는 환자는 연구에서 제외시켰다. 301연구에서 간전이가 없는 상태에서 정상 상한치의 2.5배 이상 및 간전이가 있는 상태에서 정상 상한치 5배 이상의 ALT 및 AST 상승 환자를 제외시켰다. 302연구에서 간전이가 있는 환자는 적합하지 않았으며, 베이스라인 ALT와 AST가 정상상한치의 2.5배 이상인 환자의 경우 제외되었다. 임상시험 참여 환자에서 나타난 비정상 간기능 검사는 치료 중단 및 환자 베이스라인으로의 간기능 검사 수치 회복 후에만 재치료하여 적극적으로 관리하였다. 정상 상한치 20배 이상의 ALT 또는 AST 상승 환자는 재치료 하지 않았다. 그러한 환자에서의 재치료 안전성은 알려져 있지 않다. 아비라테론아세테이트와 관련된 간독성 기전은 알려져 있지 않다.

(3) 시판 후 조사에서 보고된 이상반응

다음은 자발적 보고에 의해 아비라테론아세테이트의 시판 후 경험 동안 밝혀진 약물 이상반응이다.

기관계	이상반응
호흡기, 흉부 및 종격 이상	알러지성 폐포염
근골격계 및 결합조직 이상	횡문근융해, 근병증
간담도계 이상	전격성 간염, 급성 간부전
심장계 이상	QT 연장, Torsades de points (저칼륨혈증을 보이거나 심혈관계질환을 동반하는 환자)
면역계 이상	아나필락시스양 반응 (다음의 증상들을 동반하지만 이에 국한되지 않는 중증의 알레르기 반응; 삼키거나 호흡하기 어려움, 얼굴, 입술, 혀 또는 목구멍의 부종, 또는 가려운 발진(두드러기))

(4) 재심사에 따른 국내 시판 후 조사 결과

국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 626명 환자를 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 34.98%(219/626명, 566건)로 보고되었다.

이 중 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물 이상반응 및 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물 이상반응은 발현 빈도에 따라 아래 표에 나열하였다.

	기관계	인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응 0.80% (5/626명, 5건)	인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응 6.87% (43/626명, 71건)
흔하지않게 (≥0.1%이고 <1%)	근골격 및 결합조직		등허리 통증, 사지 통증, 골 통증, 옆구리 통증, 척추 골관절염, 관절 종창, 척추 추간공 협착
	전신 장애 및 투여 부위 병태	발열, 피로	무력증, 안면 부종, 통증, 흉통, 흉부 불편감, 점막 염증
	각종 신경계 장애		어지러움, 두통, 감각 저하, 작열감, 지각이상
	각종 위장관 장애		오심, 구토, 복통, 식도염, 장염, 직장 이급후증, 치핵성 출혈
	대사 및 영양 장애	당뇨병	당뇨병, 식욕 감소, 고지혈증
	신장 및 요로 장애		빈뇨, 야간뇨
	임상검사		전립선 특이 항원 증가, 체중 증가, 혈당 증가, 혈액 알칼리 인산 분해 효소 증가
	각종 정신 장애	혼돈 상태	불안, 혼돈 상태
	피부 및 피하 조직 장애		소양증, 다한증, 피부 병변, 피부 탈락
	각종 혈관 장애		림프 부종
	생식계 및 유방 장애		생식기 통증
	각종 내분비 장애		쿠싱양
	각종 심장 장애	심장 장애	심장 장애

2) 프레드니솔론

다음 증상이 나타날 수 있으므로 충분히 관찰하고, 이러한 증상이 나타나는 경우에는 적절한 처치를 한다.

(1) 감염증 : 감염증의 유발, 감염증의 악화가 나타날 수 있다.
(2) 내분비계 : 부신피질자극호르몬 분비억제, 속발성 부신피질기능부전, 당뇨병, 월경이상, 쿠싱증후군(월상안), 소아의 성장억제, 내당력 감소, buffalo hump 등이 나타날 수 있다.
(3) 소화기계 : 소화성 궤양, 췌장염, 설사, 구역, 구토, 위통, 가슴쓰림, 복부팽만감, 구갈, 식욕부진, 식욕항진 등이 나타날 수 있다.
(4) 정신 · 신경계 : 정신장애, 우울증, 다행감, 불면, 두통, 어지러움, 경련, 보통 치료 후에 나타나는 유두부종을 수반한 뇌압상승(가뇌종양) 등이 나타날 수 있다.
(5) 근 · 골격계 : 골다공증, 대퇴골 및 상완골 말단의 무균성 괴사, 근병증, 척추압박골절, 근육실질의 손실, 장골의 병리적 골절, 근육통, 관절통, 관절의 불안정화, 종양, 압통의 악화 등이 나타날 수 있다.
(6) 지질 · 단백질 대사 : 음성질소평형, 지방간 등이 나타날 수 있다.
(7) 체액 · 전해질 : 부종, 체액저류, 나트륨저류, 칼륨손실, 감수성환자에 있어서 울혈성 심부전, 혈압상승, 저칼륨성 알칼리혈증 등이 나타날 수 있다.
(8) 눈 : 연용에 의해 안압상승, 녹내장, 후낭하 백내장(증상 : 눈이 희미해짐), 중심성 장액성 망맥락막증 · 다발성 후극부 망막색소상피증(증상 : 시력저하, 사물이 비뚤어지게 보이거나, 작게 보이거나, 시야중심이 비뚤어져 보이지 않게 됨, 중심성 장액성 망맥락막증은 국한적인 망막박리가 보이고 진행하면 광범한 망막박리가 생기는 다발성 후극부 망막색소상피증이 됨), 곰팡이나 바이러스에 의한 눈의 2차 감염을 초래할 수 있으므로 정기적으로 검사를 하는 것이 바람직하다. 중심성 장액성 맥락망막증 등에 의해 망막장애, 안구돌출 등이 나타날 수 있다. 빈도불명의 시야흐림이 나타날 수 있다.
(9) 혈액 : 백혈구 증가, 혈전증 등이 나타날 수 있다.
(10) 심장 : 심근경색, 뇌경색, 동맥류가 나타날 수 있으므로 정기적으로 검사를 하는 것이 바람직하다.
(11) 피부 : 여드름, 다모, 탈모, 색소침착, 점상 출혈 및 반상 출혈, 피하 일혈, 자반, 선조, 가려움, 발한 이상, 안면 홍반, 창상 치유 지연, 얇고 연약한 피부 등이 나타날 수 있다.
(12) 과민증 : 과민 증상이 나타나는 경우에 중지한다.
(13) 기타 : 발열, 피로감, 스테로이드성 신증, 체중증가, 정자수 및 그의 운동성의 증감 등이 나타날 수 있다.
(14) 국내 시판 후 수집된 중대한 이상사례 분석 · 평가 결과 확인된 이상사례는 다음과 같다. 다만, 이로서 곧 해당성분과 다음의 이상사례 간에 인과관계가 입증된 것을 의미하는 것은 아니다.
- 호흡기계 : 폐렴(항암제 복합요법으로 투여시)
- 감염 : 패혈증(항암제 복합요법으로 투여시), B형간염 재활성화로 인한 급성간염(면역억제제와 병용 투여 시)

(15) 의약품 시판 후 이상사례 보고자료(1989-2017.12)를 토대로 실마리정보 분석 · 평가 결과 새로 확인된 이상사례는 다음과 같다. 다만, 이로써 곧 해당성분과 다음의 이상사례 간에 인과관계가 입증된 것을 의미하는 것은 아니다.
- 감염 : B형간염 재활성화로 인한 간실조 (면역억제제와 병용 투여 시)

4. 일반적 주의

1) 아비라테론아세테이트/프레드니솔론 병용투여

(1) 코르티코스테로이드 중단 및 스트레스 상황 대처 : 환자에서 프레드니솔론 치료 중단이 필요한 경우 부신피질 기능부전을 긴밀히 모니터링해야 한다. 코르티코스테로이드 중단 후 아비라테론아세테이트를 지속하는 경우, 무기질코르티코이드 과다 증상에 대해 환자를 모니터링 해야 한다.

스트레스 상황의 프레드니솔론 복용 환자에서 스트레스 상황 및 그 전후로 코르티코스테로이드 용량 증량이 지시될 수 있다.

(2) 간장애 환자 : 경증 또는 중등도 간기능 손상(각각 Child-Pugh class A와 B)이 있는 암 환자가 아닌 환자군과 건강한 피험자를 대상으로 아비라테론의 약동학 연구를 하였다. 경증과 중등도의 간기능 손상이 있는 환자에서 아비라테론 1,000mg을 단회 경구투여 시, 전신 노출은 각각 약 11%와 260%씩 증가하였다. (용법용량의 간장애 환자에서의 용량조절 및 2. 다음환자에는 신중히 투여할 것- 2) 간독성 및 간장애 환자 참조)

아비라테론의 평균 반감기는 경증 간손상 환자에서 약 18시간 지속되었고, 중등도 간장애 환자에서는 약 19시간이었다. 경증의 간장애가 있는 환자에서 용량 조절은 필요하지 않았다. 이 약은 중등도 간장애 환자에게 유익성이 잠재된 위험성을 명백하게 상회할 때에만 주의하여 사용해야 한다.(용법용량의 간장애 환자에서의 용량조절 및 2. 다음환자에는 신중히 투여할 것- 2) 간독성 및 간장애 환자 참조) 이 약은 중증의 간장애 환자에게 사용되어서는 안된다. 이 약의 치료기간 동안 간독성이 나타나면 치료 중단과 용량조절이 요구될 수 있다.

(3) 신장애 환자 : 투석일정이 안정화되어 있는 말기 신질환 환자와 정상신기능을 가진 대조군에 대해 아비라테론의 약동학적 특성을 비교하였다. 아비라테론 1,000mg을 단회 경구투여 시, 투석을 받는 말기 신질환 환자에서 전신 노출은 증가되지 않았다. 중증의 신장애 환자를 포함한 신기능 장애가 있는 환자에게 아비라테론아세테이트를 투여시 용량 감량은 필요하지 않다.

(4) QT 간격에의 영향

전이성 전립선암 환자의 심혈관계 안전성 연구에서 심장의 QT/QTc 간격에 대한 아비라테론의 유의한 영향은 없었다.

(5) 화학요법과의 병용

아비라테론아세테이트와 세포독성 화학요법제의 병용투여 시, 안전성과 유효성은 확립되어 있지 않다.

(6) 라듐-223 염화물과의 병용

무증상 또는 경미한 증상의 골 전이가 우세한 거세저항성 전립선암 환자를 대상으로 한 무작위배정 임상시험에서, 라듐-223 염화물을 아비라테론아세테이트/프레드니솔론에 병용 투여한 환자군이 위약을 아비라테론아세테이트/프레드니솔론에 투여한 환자군에 비해 사망률 및 골절 발생률이 증가하는 것으로 나타났다. 라듐-223 염화물을 아비라테론아세테이트/프레드니솔론과 병용투여하는 것을 금기한다. (1. 다음 환자에는 투여하지 말 것. 참조)

(7) 골격근에 대한 영향

아비라테론아세테이트를 투여한 환자에게서 근육병과 횡문근융해 사례가 보고되었다. 대부분의 경우 아비라테론아세테이트 투여후 6개월 이내에 발현되었고 아비라테론아세테이트 투여 중지 후 회복되었다. 근육병 및 횡문근융해와 관련된 것으로 알려진 의약품을 동시 투여하고 있는 환자에게 주의가 권고된다.

(8) 저혈당증

아비라테론아세테이트/프레드니솔론을 피오글리타존 또는 레파글리니드를 투여 받는 기존의 당뇨병 환자에게 투여했을 때 저혈당증 사례가 보고되었다(5. 상호작용 참조). 당뇨병 환자인 경우 혈당을 모니터링을 해야 한다.

(9) 케토코나졸의 이전 치료

이전에 케토코나졸로 전립선암 치료를 받은 환자는 낮은 반응률을 경험할 수 있다.

2) 프레드니솔론

(1) 장기 투여시 부신피질위축이 발생하며 투여 중지 후 수년까지 계속될 수 있다. 장기 투여 후 코르티코이드를 갑자기 중지하면 급성부신부전, 가끔 발열, 두통, 식욕부진, 무력감, 근육통, 관절통, 쇽 증상 등이 나타날 수 있으므로 점진적으로 감량하는 등 특히 주의하며 금단증상이 나타난 경우에는 즉시 재투여 또는 증량한다. 장기투여 중 외상, 수술, 감염 등의 스트레스 발생시 일시적으로 투여량을 증가해야 하며, 장기투여 후 투여 중지상태인 경우에는 일시적으로 재투여해야 한다,

(2) 코르티코이드를 투여하면 감염증의 증상을 때때로 불현성화시킬 수 있으며 사용 중 또 다른 감염을 발생할 수 있다. 코르티코이드 투여 중에는 감염을 국소화시키는 능력과 저항력이 저하될 수 있다.

(3) 코르티코이드 요법을 받는 환자는 생백신을 투여받으면 안되며, 신경학적 합병증의 가능성과 항체반응의 결핍으로 인하여 특히 고용량으로 코르티코이드를 투여중인 환자는 기타의 예방 접종도 하지 않아야 한다.

(4) 히드로코르티손이나 코르티손의 평균 용량 또는 이상을 사용하면 혈압상승, 염과 수분의 저류, 칼륨의 배설 증가 등을 일으킬 수 있으나 과량투여시 이외에는 합성유도체로 인한 이런 작용이 나타날 염려가 거의 없다. 음식물 섭취시 있어서 식염을 제한하고 칼륨 보충이 필요할 수 있다. 모든 코르티코이드는 칼륨 배설을 증가시킨다.

(5) 면역억제제를 투여중인 환자(소아)는 건강한 사람(소아)보다 감염되기 쉽다. 예를 들어 수두나 홍역은 면역억제제인 코르티코이드를 투여한 환자에서 더 심각하거나 심지어 치명적인 결과를 일으킬 수 있다. 이러한 질환을 앓아 본적이 없는 성인 및 소아의 경우 이러한 것에 노출되지 않도록 특히 주의한다. 만일 수두에 노출되면 3일~10일 이내 수두대상포진 면역글로불린(VZIG), 홍역에 노출되면 면역글로불린(IG) 같은 예방처치가 필요하다. 수두가 발생되면 항바이러스약물 사용이 고려된다.

5. 상호작용

1) 아비라테론아세테이트

음식과 함께 이 약을 복용하면 아비라테론의 흡수가 상당히 증가한다. 음식과 함께 복용할 때의 이 약의 효능 및 안전성은 확립되어 있지 않다. 이 약은 음식과 함께 복용해서는 안된다.

아비라테론은 약물대사 간효소 CYP2D6와 CYP2C8의 저해제이다. CYP2D6 기질인 덱스트로메토르판 단일용량에 대한 아비라테론아세테이트(프레드니손 병용투여)의 영향을 확인하기 위한 동일한 임상시험에서, 덱스트로메토르판 전신노출(AUC)은 약 200% 증가하였다. 덱스트로메토르판의 활성대사체인 덱스트로판의 AUC_{24}는 약 33% 증가하였다.

CYP2D6에 의해 활성화 또는 대사되는 약물, 특히 치료역이 좁은 약물과 함께 이 약을 투여하는 경우 주의하여야 한다. CYP2D6로 대사되는 치료역이 좁은 약물의 감량을 고려해야 한다.

CYP1A2 기질인 테오필린의 단일 용량에 대한 아비라테론아세테이트(프레드니손 병용투여)의 영향을 확인하기 위한 임상시험에서, 테오필린의 전신노출의 증가는 관찰되지 않았다.

건강한 피험자를 대상으로 한 CYP2C8 약물상호작용 연구에서 아비라테론아세테이트 1,000mg 단일용량과 피오글리타존을 병용투여 시, 피오글리타존의 AUC는 46% 증가하였고, 피오글리타존 활성대사체인 M-III와 M-IV의 AUC는 각각 10% 감소하였다. 환자들은 이 약을 병용투여할 때, 좁은 치료역의 CYP2C8기질과 관련된 독성 증상을 모니터링해야 한다. CYP2C8에 의해 대사되는 약물로는 피오글리타존과 레파글리니드가 있다.

강력한 CYP3A4 유도제(리팜피신, 1일 600mg씩 6일동안)로 전처치하고 이후 아비라테론아세테이트 1회 투여량 1,000mg을 투여받은 건강한 피험자들의 임상 약물동력학적 상호작용 연구에서, 아비라테론의 평균 혈장 AUC_∞는 55% 감소하였다.

이 약으로 치료하는 중에는 CYP3A4의 강력한 유도제(예 : 페니토인, 카바마제핀, 리팜피신, 리파부틴, 리파펜틴, 페노바비탈)는 피하거나 임상적 효능을 신중하게 평가하여 사용되어야 한다.

건강한 피험자를 대상으로 한 다른 임상 약물동력학 상호작용 연구에서, CYP3A4의 강력한 억제제인 케토코나졸과의 병용 투여는 아비라테론의 약물동력학에 임상적으로 의미있는 영향을 끼치지 않았다.

스피로노락톤과의 병용투여시 PSA 수치 상승이 보고되었다. 스피로노락톤은 안드로겐 수용체에 결합하여 PSA 수치를 상승시킬 수 있다.

2) 프레드니솔론

(1) 다형성 심실 빈맥을 일으킬 수 있는 약물(아스테미졸, 베프리딜, 에리스로마이신 IV, 할로판트린, 펜타미딘, 스파르플록사신, 빈카민, 설토프리드)과 병용투여하지 않는다.

(2) 다형성 심실 빈맥을 일으킬 수 있는 항부정맥제(아미오다론, 디소피라미드, 퀴니딘, 소탈올)와의 병용에 의해 서맥, QT 간격연장, 저칼륨혈증 등이 나타나 부정맥을 일으킬 수 있으므로 신중히 투여하고 심실 빈맥이 나타나면 항부정맥제 투여를 중지한다.

(3) 바르비탈계 약물(페노바르비탈), 페니토인, 리팜피신, 카르바마제핀, 프리미돈, 아미노글 루테치미드, 리파부틴과 병용투여에 의해 프레드니솔론의 작용이 감소될 수 있으므로 병용투여시 용량에 주의한다.

(4) 비스테로이드성 소염제와 병용투여시 위장관 궤양의 위험을 증가시킬 수 있으며, 아스피린과 병용투여시 아스피린의 신청소율을 증가시켜 살리실산염의 혈중 농도를 감소시키거나 프레드니솔론을 중단했을 때 살리실산염의 독성을 증가시킬 수 있으므로 용량에 주의한다. 특히 저프로트롬빈혈증 환자에서 프레드니솔론과 아스피린을 병용투여시 주의한다.

(5) 항응고제, 혈당강하제의 경우 코르티코이드와의 병용투여에 의해 그 작용이 약화될 수 있으므로 용량조절이 필요하다.

(6) 이뇨제(칼륨보존성 이뇨제는 제외), 암포테리신 B, 카르베노졸론, 완화제와 병용에 의해 저칼륨혈증이 나타날 수 있으므로, 자주 혈중 칼륨농도를 검사하고 병용투여시 용량에 주의한다.

(7) 디기탈리스 배당체와 병용투여시 부정맥, 저칼륨혈증과 관련된 독성이 증가할 수 있으므로 혈중 칼륨농도를 검사하고 경우에 따라서는 심전도 검사를 실시한다.

(8) 이소니아지드와 병용투여시 이소니아지드의 혈중농도가 감소하므로 용량조절이 필요하다.
(9) 제산제는 당질코르티코이드의 위장관 흡수를 방해하므로 투여간격을 2시간 이상으로 한다.
(10) 혈압강하제와 병용투여시 혈압강하효과를 감소시킬 수 있다(나트륨 증가로 수분정체 위험이 있다).
(11) 알파인터페론과 병용투여시 인터페론의 활성을 억제할 수 있다.
(12) 사이클로스포린과 병용투여시 사이클로스포린의 혈중농도를 상승시켜 경련이 발생했다는 보고가 있으므로 병용투여시 용량에 주의한다.
(13) 비탈분극성 근이완제(브롬화판크로니움 등)와 병용에 의해 근이완 작용이 감소 또는 증가될 수 있으므로 병용투여시 용량에 주의한다.
(14) 클로로퀸, 히드록시클로로퀸과의 병용에 의해 근병증, 심근증 발생위험이 증가할 수 있다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임신 중 사용

이 약은 임신한 여성 또는 임신 가능성이 있는 여성에게 사용되어서는 안 된다.

임신 중 이 약의 사용에 관한 사람 자료가 없으며, 이 약은 가임기 여성에게 처방되지 않는다. 모체에서 CYP17 억제제로 인해 호르몬 농도 변화가 나타나 태아 발달에 영향이 있을 수 있다.

2) 수유 중 사용

여성에 대한 아비라테론아세테이트의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다. 모유에 아비라테론이 존재하거나 모유 수유 아동 또는 모유 생산에 미치는 영향에 대한 정보는 없다.

코르티코이드는 모유 중으로 이행될 수 있으므로 이 약 투여 중에는 수유를 중단한다.

3) 기타

아비라테론 또는 그 대사물이 정액에 존재하는지 여부는 알려져 있지 않다. 남성 환자가 임신 여성과 성관계를 맺는 경우 콘돔이 필요하다. 남성 환자가 가임기 여성과 성생활을 하는 경우, 다른 효과적인 피임법과 함께 콘돔을 사용해야 한다.

7. 소아에 대한 투여 : 이 약을 소아에게 투여하지 않는다.

8. 고령자에 대한 투여 : 아비라테론아세테이트에 대한 3상 임상시험에 참여한 전체 피험자 중 아비라테론아세테이트를 투여 받은 환자의 70%가 65세 이상이었고, 27%가 75세 이상이었다. 안전성유효성에서 전반적으로 고령자와 성인에서의 차이가 관찰되지 않았다.

프레드니솔론을 고령자에 장기투여한 경우, 감염증의 유발, 당뇨병, 골다공증, 고혈압, 후낭하 백내장, 녹내장 등의 부작용이 나타나기 쉬우므로 충분히 관찰하여 신중히 투여한다.

9. 과량투여시의 처치 : 이 약의 과량 투여에 대한 임상 경험은 제한적이다. 특정 해독제는 없다. 과잉투여의 경우, 이 약의 투여를 중단하고 부정맥 모니터링을 포함한 일반 대증치료를 실시해야 한다. 또한 간기능을 평가해야 한다.

10. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 사용되지 않은 제품 또는 폐기물은 지침에 따라 폐기한다.
2) 어린이의 손에 닿지 않게 보관한다.
3) 의약품을 원래 용기에서 꺼내어 다른 용기에 보관하는 것은 의약품 오용에 의한 사고 발생이나 의약품 품질 저하의 원인이 될 수 있으므로 원래의 용기에 보관한다.

11. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용

: 테스토스테론에 관여하는 효소인 CYP17복합체(17α-hydroxylase/C17,20-lyase)의 선택적 억제제로 부신, 고환, 그리고 전립선 종양 내에서 안드로겐 합성을 차단한다.

: 아비라테론 작용기전의 약력학적 결과로 혈청 코르티솔 농도가 감소되며, 무기질코르티코이드 농도가 증가한다. 프레드니솔론이 감소된 코르티솔을 대체하여 ACTH 수치를 낮추며, 그 결과 무기질코르티코이드 과다 생성에 의한 고혈압, 저칼륨혈증 및 체액 정체 등의 부작용을 감소시킨다.

2) 의약품동등성시험 정보

가. 아비라테론

시험약 아비테론듀오정500/2.5밀리그램(아비라테론,프레드니솔론)[한미약품(주)]과 대조약 자이티가정500밀리그램(아비라테론아세테이트(미분화))[(주)한국얀센] 및 소론도정(프레드니솔론)[(주)유한양행]을 2X4 반복교차시험으로, 시험약 2정 및 대조약(자이티가정500밀리그램(아비라테론아세테이트(미분화))[(주)한국얀센]2정,소론도정(프레드니솔론)[(주)유한양행]1정)을 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구 투여하여 40명의 혈중 아비라테론을 측정한 결과, 비교평가항목치(AUC_t, C_{max})를 로그변환하여 통계 처리하였을 때, 기하평균비율의 90% 신뢰구간이 80.00~125.00% 이내로서 생물학적으로 동등함을 모두 입증하였다.

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC_{0-72hr} (ng · hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
대조약	자이티가정 500밀리그램 (아비라테론아세테이트(미분화)) [㈜한국얀센]	753.1 ± 470.4	159.3 ± 86.4	2.00 (0.50~5.00)	14.68 ± 6.53
시험약	아비테론듀오정500/2.5밀리그램 (아비라테론, 프레드니솔론) [한미약품㈜]	743.9 ± 515.4	161.4 ± 91.0	1.50 (0.50~5.00)	13.98 ± 6.45
기하평균비율의 90% 신뢰구간 (기준 : 80.00~125.00%)		89.03 ~ 108.30%	90.49 ~ 114.09%	-	-

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

AUC_t : 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 t까지의 혈중농도-시간곡선하면적
C_{max} : 최고혈중농도
T_{max} : 최고혈중농도 도달시간
$t_{1/2}$: 말단 소실 반감기

나. 프레드니솔론

시험약 아비테론듀오정500/2.5밀리그램(아비라테론,프레드니솔론)[한미약품(주)]과 대조약 자이티가정500밀리그램(아비라테론아세테이트(미분화))[(주)한국얀센] 및 소론도정(프레드니솔론)[(주)유한양행]을 2×2 반복교차시험으로 시험약 2정 및 대조약(자이티가정500밀리그램(아비라테론아세테이트(미분화))[(주)한국얀센]2정,소론도정(프레드니솔론)[(주)유한양행]1정)을 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구 투여하여 41명의 혈중 프레드니솔론을 측정한 결과, 비교평가항목치(AUC_t, C_{max})를 로그 변환하여 통계 처리하였을 때, 기하평균비율의 90% 신뢰구간이 80.00~125.00% 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였다.

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC_{0-24hr} (ng · hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
대조약	소론도정 (프레드니솔론) [㈜유한양행	574.9 ± 102.1	143.8 ± 22.5	1.00 (0.50~3.00)	2.39 ± 0.26
시험약	아비테론듀오정500/2.5밀리그램 (아비라테론, 프레드니솔론) [한미약품㈜]	593.9 ± 105.1	154.7 ± 24.0	1.00 (0.50~2.50)	2.39 ± 0.25
기하평균비율의 90% 신뢰구간 (기준 : 80.00~125.00%)		101.54 ~ 105.08%	102.84 ~ 113.15%	-	-

(AUC_t, C_{max}, $t_{1/2}$; 평균값±표준편차, T_{max} ; 중앙값(범위), n=41)

AUC_t : 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 t까지의 혈중농도-시간곡선하면적
C_{max} : 최고혈중농도
T_{max} : 최고혈중농도 도달시간
$t_{1/2}$: 말단 소실 반감기

3) 독성시험 정보

모든 동물 독성 실험에서, 순환 테스토스테론 수치가 유의하게 감소되었다. 결과적으로, 생식기관, 부신, 뇌하수체, 유선의 장기 무게가 감소하고 형태학적, 병리학적 변화가 있었다. 모든 변화는 완전하거나 부분적으로 가역적이었다. 생식기관과 안드로겐-감수성 기관의 변화는 아비라테론아세테이트의 약리학적 특성과 일관된다. 치료 관련 모든 호르몬 변화는 가역적이거나 4주 회복기 후 해결된 것으로 나타났다.

13주 노출 후 랫드와 원숭이의 간에서 담관/타원세포 과다증식이 관찰되었으며, 이는 혈중 알칼리성 인산분해효소 및/또는 총 빌리루빈 수치의 증가와 관련된다. 4주간의 회복기 후, 혈중 지표들은 회복되었으나, 담관/타원세포 과다증식은 지속되었다.

26주 노출 후 랫드에서 백내장이 관찰되었다. 이는 4주간의 회복기 후에도 존재하였다. 39주 노출 후에도 원숭이에서는 백내장이 관찰되지 않았다.

【저장방법】 기밀용기, 실온(1~30℃)보관

【포장단위】 56정/상자(14정/PTPX4)

【제품문의처】 한미약품(주) 소비자상담실 : 080-916-9000 (수신자요금부담)

※ 부작용 피해구제 상담 : 한국의약품안전관리원 (14-3330)
※ 의약품 부작용 신고 : 한국의약품안전관리원 (1644-6223)

※ 본 제품은 공정거래위원회 고시 소비자분쟁해결기준에 의거 보상받을 수 있습니다. (구입 시 사용기한 또는 유통기한이 경과되었거나 변질 · 변패 · 오손된 제품은 구입처를 통하여 교환 또는 환불하여 드립니다.)

※ 사용기한이 경과한 제품은 복용하지 마십시오.

※ 주의

1. 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관하십시오.
2. 오용을 막고 품질의 보존을 위하여 다른 용기에 바꾸어 넣지 마십시오.
3. 처방된 증상, 처방된 환자 이외에는 사용하지 마십시오.
4. 충분한 양의 물과 함께 복용하십시오.
5. 포장을 개봉하여 복용 시 가끔 정제에 포장물이 같이 따라오는 경우가 있으니 복용 시 정제에 포장물이 있는지 꼭 확인하고 복용하십시오.

제품 개봉 시 또는 취급 시에 포자재(용기, 케이스)에 상처를 입을 수 있으니 주의하십시오.

설명서 작성연월일 : 2024. 02. 14

Hanmi 한미약품(주)
(본사)서울특별시 송파구 위례성대로 14
(공장)경기도 화성시 팔탄면 무하로 214

※ 의약품을 사용하기 전에 사용자께서는
설명서를 주의깊게 읽으시고, 설명서를 의약품과 함께 보관하십시오.

※ 이 제품설명서 작성(개정)연월일 이후 변경된 내용은 한미약품(주) 홈페이지(www.hanmi.co.kr)의 제품정보 또는 제품문의처 전화를 통해 확인하실 수 있습니다.