

최초품목허가일: 2006.12.20

최종변경허가일: 2019.11.06

전문의약품

카두라 엑스엘® 서방정 4 mg (독사조신메실산염)

[원료약품의 분량]

1 정 (297 mg) 중,

유효성분: 독사조신메실산염(독사조신으로서 4.2 mg 에 해당) (EP)..... 5.093 mg

첨가제: 산화폴리에틸렌, 히프로멜로오스 2910(5cps), 스테아르산마그네슘, 적색산화철, 염화나트륨, 셀룰로오스아세테이트, 폴리에틸렌글리콜 3350, 오파드라이화이트 YS-2-7063

[성상]

양면이 볼록한 원형의 백색 필름코팅정으로 한면에 미세 구멍이 있다.

[효능·효과]

고혈압, 양성전립선 비대에 의한 노폐색 및 배뇨장애

[용법·용량]

이 약은 음식과 무관하게 투여할 수 있다. 복용 시 충분한 양의 물과 함께 통째로 삼켜야 한다.

1. 고혈압

대다수의 환자는 1 일 1 회 4 밀리그램을 투여한다. 이 약의 최적의 효과는 4 주까지 필요할 수 있다. 4 주 투여 후 환자의 반응에 따라 1 일 8 밀리그램까지 증량할 수 있다. 1 일 최고 권장량은 8 밀리그램 이다. 이 약은 혈압조절을 위한 단독요법으로 사용될 수 있다. 단독요법으로 충분히 조절되지 않을 경우 이뇨제, 베타 차단제, 칼슘길항제, ACE 저해제와 병용할 수 있다.

2. 양성전립선비대에 의한 뇨폐색 및 배뇨장애

대다수의 환자는 1 일 1 회 4 밀리그램을 투여한다. 환자의 반응에 따라 1 일 1 회 8 밀리그램까지 증량할 수 있다. 1 일 최고 권장량은 8 밀리그램이다. 고혈압 유무와 관계없이 전립선 비대환자에게 사용할 수 있으며, 고혈압과 전립선비대증을 갖고 있는 환자는 단독요법으로 이 두 질환을 동시에 치료할 수 있다. 이러한 종류의 다른 치료제와 마찬가지로 투여초기에는 환자를 모니터링하는 것이 권장된다.

아직 8 밀리그램까지 증량하는 것이 효과를 증가시키는지에 대하여 입증된 연구는 없다.

3. 고령자

통상 용량이 권장된다.

4. 신부전 환자

신기능이 충분하지 못한 환자에 대한 독사조신의 약물동력학에 변화가 없었고 독사조신이 신부전을 악화시킨다는 증거는 없다. 따라서 이러한 환자의 경우 통상용량을 투여할 수 있다. 사용기간에 대하여 특별한 제한이 없다.

[사용상의 주의사항]

1. 경고

환자들은 이 약을 통째로 삼켜야 하며 씹거나 분할하거나 분쇄하여 복용하지 말아야 한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 퀴나졸린계 약물 및 이 약물의 성분에 과민증이 있는 환자
- 2) 저혈압 또는 그 병력이 있는 환자
- 3) 장폐쇄, 식도폐쇄 병력이 있거나, 위장관의 직경이 일정수준 감소된 환자
- 4) 상부요도의 울혈, 만성 요도감염 또는 방광결석을 동반한 전립선 비대증 환자

최초품목허가일: 2006.12.20

최종변경허가일: 2019.11.06

5) 수유부 (7. 임부 및 수유부에 대한 투여 항 참조)

6) 과잉방광, 무뇨, 진행성 신부전 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 다른 혈관확장제와 마찬가지로 다음과 같은 급성 심질환 상태에서 독사조신을 투여할 경우 주의를 요한다.

- 대동맥 또는 승모판 협착으로 인한 폐부종
- 고박출성 심부전
- 폐색전증 또는 심낭 삼출액으로 인한 우측 심부전
- 저충전압의 좌심실 부전

2) 간부전 환자

4. 이상반응

1) 독사조신 서방정에 대한 시판전 위약대조 임상시험의 >1% 의 환자에서 보고된 가장 일반적인 이상반응은 다음과 같다. 아래의 이상반응이 모두 독사조신 서방정과 연관된 것은 아니다.

(1) 고혈압

- 자율신경계: 구강건조
- 전신: 무력증, 요통, 흉통
- 심혈관계: 말초부종, 기립성 저혈압
- 중추 및 말초신경계: 어지러움, 두통, 현기증
- 위장관계: 복통, 구역
- 심박동/리듬: 두근거림, 빠른맥
- 근골격계: 근육통
- 호흡기계: 기관지염, 기침
- 피부/부속기계: 가려움증

- 비뇨기계: 방광염, 요실금

(2) 양성 전립선 비대증

- 전신: 무력증, 요통, 인플루엔자성 증후군
- 심혈관계: 저혈압, 말초부종, 기립성 저혈압
- 중추 및 말초신경계: 어지러움, 두통, 현기증
- 위장관계: 복통, 소화불량, 구역
- 근골격계: 근육통
- 정신신경계: 졸음
- 호흡기계: 기관지염, 호흡곤란, 호흡기도 감염, 비염
- 비뇨기계: 요로감염

양성 전립선 비대증환자에 독사조신 서방정(41%)을 투여 시 나타난 이상반응은 위약군(39%) 과 유사하였고, 독사조신 일반정제(54%) 보다는 낮게 나타났다. 66세 이상의 고령 양성 전립선 비대증 환자에서 나타난 이상반응 양상은 젊은 환자에서의 것과 차이가 없었다.

2) 시판 후 사용 시, 다음의 이상반응이 추가로 보고되었다.

- 자율신경계: 구강건조, 지속발기증
- 전신: 알레르기성 반응, 피로, 안면홍조, 권태감, 통증, 체중증가
- 심혈관계: 체위성 어지러움, 저혈압, 실신
- 중추 및 말초신경계: 감각저하, 감각이상, 떨림
- 내분비계: 여성형 유방
- 위장관계: 위장관 폐쇄, 변비, 설사, 소화불량, 위창자내공기참, 구토
- 조혈계: 백혈구 감소증, 자반증, 혈소판 감소증
- 간/담즙: 간기능 검사 이상, 담즙울체, 간염, 황달
- 근골격계: 관절통, 근육경련, 근무력
- 정신신경계: 초조, 식욕부진, 불안, 우울, 발기부전, 불면, 신경과민
- 호흡기계: 기관지경련 악화, 기침, 호흡곤란, 비출혈

- 피부/부속기계: 탈모증, 가려움증, 피부발진, 두드러기
- 특수감각: 시야혼탁, 귀울림, 수술 중 홍채이완 증후군(Intraoperative Floppy Iris Syndrome, IFIS)
- 비뇨기계: 배뇨곤란, 혈뇨, 배뇨장애, 빈뇨, 야뇨증, 다뇨증, 요실금, 역방향 사정

3) 다음은 시판 중 고혈압을 치료하기 위해 이 약을 투여한 환자에서 나타난 이상반응이다. 그러나 이것은 독사조신을 투여하지 않았을 때 일반적으로 나타날 수 있는 증후와 구별되지 않는다: 느린맥, 빠른맥, 두근거림, 가슴쓰림, 협심증, 심근경색증, 뇌혈관계 사건, 심부정맥

5. 일반적 주의

1) 기립성 저혈압/실신

다른 모든 알파차단제에서와 마찬가지로 매우 적은 비율의 환자에서 특히 이 약 치료의 시작 단계에서 어지러움 및 쇠약, 혹은 드물게 의식상실(실신)의 증상으로 나타나는 기립성 저혈압을 경험하였다.

알파차단제 투여를 시작 시, 기립성 저혈압의 증상을 피하는 방법 및 증상발현 시 처치법에 대해 환자에게 알려야 한다. 독사조신 치료의 시작단계에서 나타날 수 있는 어지러움 혹은 쇠약으로 인해 신체적 상해를 입는 상황을 피하도록 환자에게 주의 시켜야 한다.

다른 알파차단제와 마찬가지로 투여 시작기간 동안 모니터링이 필요하다.

2) PDE-5 저해제와의 병용투여

독사조신과 PDE-5 저해제와의 병용투여는 일부 환자에서 증후성 저혈압을 일으킬 수 있으므로 주의하여 투여 한다. 독사조신 서방정과의 병용투여에 대해서는 연구된 바 없다.

3) 간기능 부전

간에서 모두 대사되는 다른 약물들과 마찬가지로, 간기능 부전의 증거가 있는 환자에서는 이 약을 투여 시 주의하여야 한다. 중증의 간부전 환자에 대한 임상경험이 없으므로 이러한 환자에게 투여는 권장되지 않는다.

4) 위장관 장애

독사조신 서방정의 현저한 위장관 정체 시간 감소는 이 약의 약동학적 프로파일에 영향을 줄 수 있고, 따라서 이 약의 임상적 유효성에 영향을 줄 수 있다. 다른 고정형상 제형과 같이, 이 약을 심각한 병리학적/의인성 소화기 수축 환자에 투여 시 주의해야한다.

5) 수술 중 홍채이완증후군

α_1 차단제를 복용하고 있거나 이전에 복용했던 일부 환자에서 백내장 수술을 하는 동안 '수술 중 홍채이완증후군(Intraoperative Floppy Iris Syndrome, IFIS, a variant of small pupil syndrome)'이 관찰되었다. IFIS는 수술하는 동안 시술과 관련된 합병증을 증가시킬 수 있기 때문에 수술 전에 안과 의에게 현재 또는 과거의 α_1 차단제 복용 사실을 알려주어야 한다.

6) 지속발기증

다른 α_1 차단제와 마찬가지로 독사조신의 시판후 사용시 지속발기증이 보고되었다. 4시간 이상 발기가 지속될 경우, 환자는 즉시 의학적 도움(**medical assistant**)을 요청해야 한다. 지속발기증을 즉시 치료하지 않을 경우 음경조직의 손상과 발기능력(**potency**)의 영구적 상실이 나타날 수 있다.

7) 환자를 위한 정보

때때로 변에서 정체 같은 것을 발견하더라도 우려하지 않도록 환자에 알려야 한다. 독사조신 서방정은 비활성인 흡수되지 않는 코팅제로 둘러싸여 있으며 연장된 약물방출 기간을 조절한다. 이 과정이 완료되면 빈 정제는 변을 통해 몸 밖으로 배설된다.

8) 운전 및 기계사용에의 영향

특히 투여초기에 운전 및 기계를 작동하는 것에 종사하는 능력이 제한될 수 있다.

6. 상호작용

1) PDE-5 저해제와의 병용투여: 독사조신과 PDE-5 저해제와의 병용투여는 일부 환자에서 증후성 저혈압을 일으킬 수 있으므로 주의하여 투여 한다. 독사조신 서방정과의 병용투여에 대해서는 연구된 바 없다.

2) 혈장 독사조신의 대부분(98%)은 단백결합을 한다. 사람의 혈장에 대한 시험관내

실험자료는 독사조신이 디곡신, 와파린, 페니토인 또는 인도메타신의 단백결합에 영향을 없음을 보여준다.

3) 독사조신 일반제형의 임상경험에서는 부정적인 약물상호작용 없이 티아지드계 이뇨제, 푸로세마이드, 베타차단제, 비스테로이드성 소염제, 항생제, 경구혈당 강하제, 요산뇨증 제제, 항응고제 등과 사용되어 왔다.

4) 독사조신은 다른 혈압강하제의 혈압강하 작용을 촉진할 수 있다.

5) CYP3A4 억제제

독사조신이 시험관내(*In vitro*) 연구에서 CYP3A4 의 기질임을 나타낸다. 다음과 같은 강력한 CYP3A4 억제제와 독사조신을 병용투여할 경우 주의해야 한다: 클래리트로마이신, 인디나비르, 이트라코나졸, 케토코나졸, 네파조돈, 텔피나비르, 리토나비르, 사퀴나비르, 텔리트로마이신, 보리코나졸

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부에 대한 투여

임부를 대상으로 진행된 적절하고 잘 통제된 연구가 없으므로 임부에 대한 이 약의 안전성은 확립되지 않았다. 따라서 임신 중에는 의사의 판단으로 치료의 유익성이 위험을 상회하는 경우에 한하여 사용하여야 한다. 동물실험에서 태자에 영향은 없었으나 사람의 권장용량의 약 300배 용량에서 태자생존율이 감소되었다.

2) 수유부에 대한 투여

동물실험에서 독사조신의 모유 중으로 이행이 관찰되었다. 따라서 수유 중에는 독사조신의 투여를 금하며, 필요에 따라 독사조신을 투여할 경우에는 수유를 중단해야 한다.

8. 소아에 대한 투여

소아에 대한 투여 경험이 충분하지 않아, 안전성이 확립되어 있지 않았다.

9. 고령자에 대한 투여

임상연구에 의하면 이상반응으로서 보고된 저혈압 발생률이 70세 미만의 환자와

최초품목허가일: 2006.12.20

최종변경허가일: 2019.11.06

비교했을 때 70세 이상의 환자에게서 높게 나타났다.

70세 이상의 환자에게서 저혈압 발생률이 증가하는 이유는 독사조신에 대한 전신노출 증가, 기립성 저혈압 증가 경향 또는 혈관확장제에 대한 민감성 증가 때문인 것으로 보인다.

10. 과량투여시의 처치

과량복용으로 저혈압이 발생한 경우, 환자를 즉시 누이고 머리를 낮게 두어야 한다.

다른 개별적 상황에 적합하다고 판단되면 적절한 조치를 취하여야 한다. 이 약은 단백결합률이 높으므로 투석은 권장되지 않는다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.

12. 기타

1) 비임상 안전성 자료

(1) 발암성

2 년 동안 랫드와 마우스에 독사조신메실산염을 각각 40 mg/kg/day, 120 mg/kg/day(사람 1 일 최대권장용량 8 mg(AUC)의 34 배, 16 배) 투여한 결과 발암 가능성의 증거는 없었다.

(2) 유전독성

독사조신염은 복귀돌연변이시험, 체외염색체이상시험, 체외마우스림포마 TK 시험에서 돌연변이유발가능성을 나타내지 않았고, 체내마우스 소핵시험에서 염색체 이상의 증거는 없었다. 독사조신메실산염에 관한 연구는 수행되지 않았다.

(3) 수태능

최초품목허가일: 2006.12.20

최종변경허가일: 2019.11.06

독사조신염 20 mg/kg/day(사람 1 일 최대권장용량 8 mg(AUC)의 13 배)을 수컷 랫드에 경구투여한 결과 수태능 감소를 보였는데, 투여중단 2 주 후에 가역적으로 회복되었다. 사람에서 독사조신투여가 남성 생식능력에 미치는 영향에 대한 보고는 없었다.

(4) 수유

수유기 랫드에 독사조신 1 mg/kg 을 1 회 경구투여한 시험에서, 모체 혈장에서의 농도보다 최대 약 20 배 높은 농도의 독사조신이 랫드 모유에서 분비되었다.

[포장단위]

100 정

[저장방법]

기밀용기, 실온보관 (1-30°C)

[사용기간]

제조일로부터 36 개월 (PTP 포장: Alu-Alu)

제조일로부터 24 개월 (병포장: HDPE 병, PTP 포장: PVC/PVdC)

[제조사]

제조의뢰자:

Pfizer Pharmaceuticals Ltd.

No. 22, Daqing Road, Economic & Technical Development Zone, Dalian, China

제조사 (포장 외 공정):

Pfizer Pharmaceuticals LLC.

Road #2 KM 58.2 Barceloneta, PR 00617, Puerto Rico

최초품목허가일: 2006.12.20

최종변경허가일: 2019.11.06

제조사 (포장 공정):

Pfizer Pharmaceuticals Ltd.

No. 22, Daqing Road, Economic & Technical Development Zone, Dalian, China

수입자:

한국화이자제약

서울특별시 중구 퇴계로 110