

설명서작성년월일: 2008.10.02

설명서개정년월일: 2024.04.30

전문의약품

토비아즈®서방정 4 mg, 8 mg (페소테로딘 푸마르산염)

Toviaz® prolonged-release Tablets 4 mg, 8 mg
(fesoterodine fumarate)

[원료약품의 분량]

4 mg:

1정 (335.0 mg) 중,

- 유효성분: 페소테로딘 푸마르산염 (페소테로딘으로서 3.1 mg에 해당) (별규) 4 mg
- 첨가제 (타르색소): 청색 2호
- 기타 첨가제: 글리세롤디비헤네이트, 오파드라이II얇은청색(85G20426), 유당미결정셀룰로오스100, 자일리톨, 탭크, 히드록시프로필메칠셀룰로오스(메토셀K4M), 히프로멜로오스(메토셀K100M)

8 mg:

1정 (335.0 mg) 중,

- 유효성분: 페소테로딘 푸마르산염 (페소테로딘으로서 6.2 mg에 해당) (별규) 8 mg
- 첨가제(타르색소): 청색 2호
- 기타 첨가제: 글리세롤디비헤네이트, 오파드라이II청색(85G20427), 유당미결정셀룰로오스100, 자일리톨, 탭크, 히드록시프로필메칠셀룰로오스(메토셀K4M), 히드록시프로필메칠셀룰로오스(메토셀K100M)

[성상]

설명서작성년월일: 2008.10.02

설명서개정년월일: 2024.04.30

4 mg: 옅은 파란색의 양면이 불록한 타원형 필름코팅정

8 mg: 파란색의 양면이 불록한 타원형 필름코팅정

[효능·효과]

절박뇨, 빈뇨, 절박성 요실금과 같은 과민성방광 증상의 치료

[용법·용량]

통상 성인(고령자 포함)에서는 권장용량으로서 4 mg을 1일 1회 투여한다. 환자의 상태에 따라 용량을 1일 1회 8 mg까지 증량할 수 있다. 1일 최대투여용량은 8 mg이다. 이 약은 식사와 무관하게 복용할 수 있으며 물과 함께 씹지 말고 삼키도록 한다.

치료효과가 2주 내지 8주 이내에 나타나므로 8주 투여 이후에 환자에 대한 효과를 재평가하는 것이 권장되어진다.

다음의 환자에서는 용량조절이 필요하다.

1. 중등도 및 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 4 mg으로 제한한다. 중등도 CYP3A4 저해제를 투약하고 있는 환자는 1일 8 mg으로 증량시 환자의 반응 및 내약성을 평가한 이후에 신중하게 증량한다.

2. 신장애 및 간장애 환자:

신장애 및 간장애 환자에 대해 중등도 및 강력한 CYP3A4 저해제와의 병용투여와 관계없이 아래의 표와 같이 1일 권장용량을 투여한다. 1일 1회 8 mg까지 용량 증량이 필요한 환자의 경우 환자의 반응성과 내약성을 평가한 이후에 신중하게 증량하여야 한다.

	중등도 또는 강력한 CYP3A4 저해제
--	-----------------------

설명서작성년월일: 2008.10.02

설명서개정년월일: 2024.04.30

		병용투여 없음	중등도 저해제와 병용투여	강력한 저해제와 병용투여
신장장애 ⁽¹⁾	경증	4→8 mg	4 mg	피해야함
	중등도	4→8 mg	4 mg	투여금지
	중증	4 mg	피해야함	투여금지
간장애	경증	4→8 mg	4 mg	피해야함
	중등도	4 mg	피해야함	투여금지

(1) 크레아티닌 클리어런스(CLcr), 경증 ≥50 - <80 mL/min; 중등도 ≥30 - <50 mL/min; 중증 <30 mL/min.

[사용상의 주의사항]

1. 경고

혈관부종이 이 약을 복용하는 환자에서 보고되었고 경우에 따라서는 최초 투여 후에 나타났다. 혈관부종이 나타나면, 이 약의 복용을 중단하고 즉시 적절한 치료를 받아야 한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 이 약의 주성분, 땅콩, 콩 또는 이 약에 함유된 성분에 과민성이 있는 환자
- 2) 요폐 증상이 있는 환자
- 3) 위정체 증상이 있는 환자
- 4) 조절되지 않는 협우각 녹내장 환자
- 5) 중증 근무력증 환자
- 6) 중증의 간장애(Child Pugh C) 환자
- 7) 강력한 CYP3A4 저해제를 투여중인 중등도 내지 중증의 간장애 또는 신장애 환자
- 8) 중증의 궤양성대장염 환자
- 9) 중독성거대결장 환자

설명서작성년월일: 2008.10.02

설명서개정년월일: 2024.04.30

- 10) 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 투여하면 안 된다.

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 1) 요폐의 위험이 있는 현저한 방광출구폐쇄 환자 (예: 양성 전립선 비대증에 의한 현저한 전립선 비대)
- 2) 유문협착 등의 위장관 폐쇄성 질환자
- 3) 위식도역류 환자 또는 식도염을 일으키거나 악화시킬 수 있는 경구용 비스포스포네이트와 같은 약을 현재 투여중인 환자
- 4) 위장관 운동성 감소 환자
- 5) 자율신경병증 환자
- 6) 조절되는 협우각 녹내장 환자
- 7) 이 약의 활성대사체의 생성이 증가될 것으로 예상되는 다음 환자들에게 이 약을 투여하거나 증량할 경우 신중하여야 한다. 다음 환자들에서 이 약을 병용투여시 용량비례적으로 항무스카린 작용으로 인한 이상반응이 나타날 수 있다.

(1) 간장애 환자

(2) 신장애 환자

(3) 중등도 또는 케토코나졸과 같은 강력한 CYP3A4 저해제를 투여중인 환자

(4) 강력한 CYP2D6 저해제를 투여중인 환자

4. 이상반응

- 1) 위약대조시험을 통해 2,859명의 과민성방광 환자에 대하여 이 약의 안전성을 평가하였다. 이 중 780명이 위약을 투여 받았다. 이 약의 약리학적 작용으로 인해

설명서작성년월일: 2008.10.02

설명서개정년월일: 2024.04.30

구갈, 안구건조, 소화불량 및 변비와 같은 경미하거나 중등도의 항무스카린 효과가 나타날 수 있다. 흔하지 않게 요폐가 발생할 수 있다. 가장 흔한 이상반응인 구갈은 이 약군에서 28.8%에서 나타났으며 위약군에서는 8.5%에서 나타났다. 주요 이상약물반응은 이 약 투여 첫 1개월 이내에 나타났으나, 예외적으로 요폐 또는 200 mL 이상의 배뇨 후 잔뇨량이 장기간 투여 후에 여성보다 남성 환자에게서 더 흔하게 발생되었다.

2) 이 약을 투여받은 환자에서 다음의 이상반응들이 보고되었다.

기관계	매우 흔하게 (≥1/10)	흔하게 (≥1/100 - <1/10)	흔하지 않게 (≥1/1,000 - <1/100)	드물게 (≥1/10,000 - <1/1,000)
심장			빈맥, 두근거림*	
정신계		불면		혼돈상태*
신경계		어지러움*, 두통*,	미각이상, 졸음*, 감각 저하*	
눈		안구건조	흐려보임*	
귀 및 미로			현기증	
호흡기, 흉부 및 종격동(mediastinal)		인후건조	인후통, 기침, 코의 건조	
위장관계	구갈	복통‡, 설사, 소화불량, 변비, 구역	복부 불편함, 헛배부름 위식도역류	
비뇨기계		배뇨장애	요폐*(잔뇨감, 배뇨장애 포함), 배뇨지체	
피부 및 피하조직			발진*†, 피부건조, 가려움증*	혈관부종*§, 두드러기*
감염			요로감염	
전신계			피로	
간.담도 질환			ALT 증가, GGT 증가	

* 시판 후에 확인된 이상반응

§ 혈관부종: MedDRA Preferred Terms인 알레르기 부종, 눈부종, 눈종창, 눈꺼풀 부종, 안면부종, 입술종창, 안와부종, 인두부종, 인두종창, 안면종창, 종창성 혀 포함

† 발진: MedDRA Preferred Terms인 발진, 가려움발진, 약물발진, 흥반발진, 반점발진, 소수포발진 포함

‡ 보통: MedDRA Preferred Terms인_보통, 상부보통, 하부보통 포함

- 3) 임상시험에서 현저하게 상승된 간효소치가(ALT증가, GGT 증가) 몇 건 보고되었으나 위약군에서의 발생빈도와 차이가 없었으며 이 약과의 상관관계는 불분명하다.
- 4) 4 mg을 투여한 782명의 환자, 8 mg을 투여한 785명의 환자, 12 mg을 투여한 222명의 환자 및 위약을 투여한 780명의 환자에게서 심전도를 측정하였다. 페소테로딘을 투여한 환자군에서 심박동수를 보정한 QT 간격은 위약 투여군과 차이가 없었다. $QTc \geq 500$ ms이거나 또는 기저치로부터 $QTc \geq 60$ ms 증가된 발생빈도는 이 약 4 mg, 8 mg, 12 mg 투여군 및 위약군에서 각각 1.9%, 1.3%, 1.4% 및 1.5%의 빈도로 발생되었다. 이러한 결과는 환자 개개인의 위험요소와 감수성 차이에 따라 임상적으로 차이가 날 수 있다.
- 5) 시판 후 이상반응으로 카테터삽입을 필요로 하는 요폐가 보고되었다. 요폐는 일반적으로 이 약을 복용한 첫 주 이내에 나타났다. 보고된 요폐는 대체로 전립선 비대증의 병력을 가진 남성 노인환자 (65세 이상)에서 나타난 것이다.
- 6) 국내 시판 후 조사결과
 - (1) 국내에서 재심사를 위하여 6 년동안 3,107 명을 대상으로 실시한 사용성적조사결과 유해사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 8.53%(265/3107 명, 총 319 건)로 보고되었다. 이 중 중대한 유해사례는 보고되지 않았다.

예상하지 못한 유해사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 0.29%(9/3107 명, 총 10 건)으로, 인두염 0.10%(3/3107 명, 3 건), 식욕감퇴, 질소혈증, 혈뇨, 고혈당증, 여성회음부통증, 질분비물, 에스지오티증 각 0.03%(1/3107 명, 1 건)으로 보고되었으며, 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 유해사례 발현율은 0.13%(4/3107 명, 총 4 건)으로 식욕감퇴, 혈뇨, 여성회음부통증, 질분비물 각 0.03%(1/3107 명, 1 건)으로 보고되었다.
 - (2) 이 약에 대한 국내 재심사 유해사례 및 자발적 부작용 보고자료를 국내 시판 허가된 모든 의약품에 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

설명서작성년월일: 2008.10.02

설명서개정년월일: 2024.04.30

다음과 같다. 다만, 이 결과가 해당성분과 다음의 유해사례간에 인과관계가 입증된 것을 의미하는 것은 아니다.

- 중추 및 말초신경계장애: 발성장애, 언어장애
- 정신질환: 우울증
- 비뇨기계 질환: 뇨뇨, 꺾뇨
- 위장관계 장애: 위염
- 대사 및 영양 질환: 당뇨병악화

5. 일반적 주의

- 1) 다른 과민성방광의 치료제와 마찬가지로 항무스카린 약물을 투여하기 전에 구조적인 원인들을 제외시켜야 한다. 신경인성 배뇨근 과활동성 환자에서의 유효성과 안전성이 확립되어 있지 않다.
- 2) 이 약을 투여하기 전에 빈뇨의 다른 원인들(예: 심부전, 신질환)에 대해서도 평가되어야 한다. 요로감염이 있을 경우에는 적절한 항균치료를 실시해야 한다.
- 3) 다른 항무스카린 약물과 마찬가지로 이 약은 QT간격 연장의 위험이 있는 환자(저칼륨혈증, 빈맥, QT간격을 연장시키는 약물과의 병용투여 등)와 심장질환을 가지고 있는 환자(심근허혈, 부정맥, 울혈성 심부전 등)에게 투여 시 주의하여야 한다.
- 4) 운전 및 기계 조작능력에 미치는 영향
이 약을 포함한 항무스카린 약물에서 시야흐림, 어지러움, 졸림과 같은 이상반응이 나타났으므로, 운전 및 기계 조작능력에 부정적인 영향을 가져올 수 있다. 환자에게 주의하도록 해야 한다.

6. 상호작용

- 1) 다른 항무스카린 약물 및 항콜린성 약물(아만타딘, 삼환계 항우울약, 신경이완제

설명서작성년월일: 2008.10.02

설명서개정년월일: 2024.04.30

등)과 병용 투여할 경우 이 약의 치료효과를 증대시키나 이상반응(예, 변비, 구갈, 졸림, 요폐)이 증가될 수 있으므로 주의하여야 한다.

2) 이 약은 메토클로프로마이드와 같은 위장관 운동을 증가시키는 약물의 효과를 감소시킬 수 있다.

3) *In Vitro* 시험

시토크롬 P450에 의해 대사되는 약물: 시험관내(*In vitro*)실험결과, 이 약의 임상적 치료농도에서 활성대사체는 CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4를 저해하거나 CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 3A4를 유도하지 않는다. 따라서 이 약은 이러한 CYP 효소에 의해 대사되는 약물의 청소율을 변화시키지 않을 것 같다.

4) *In Vivo* 시험

(1) CYP3A4 저해제

- 강력한 CYP3A4 저해제: CYP2D6 빠른 대사군(extensive metaboliser, EM)에게 이 약 8 mg을 경구 투여 한 후 강력한 CYP3A4 저해제인 케토코나졸 1일 2회, 1회 200 mg을 5일 동안 병용투여한 결과, 이 약 활성대사체의 C_{max} 및 AUC는 각각 2.0배와 2.3배 증가되었다. CYP2D6 느린 대사군(poor metaboliser, PM)에서는 케토코나졸 1일 2회, 1회 200 mg을 5일 동안 병용투여한 결과, 이 약 활성대사체의 C_{max} 및 AUC가 각각 2.1배와 2.5배 증가되었다. 이 약과 케토코나졸 1일 2회, 1회 200 mg을 5일 동안 병용투여한 다른 별도의 시험에서는 이 약 활성대사체의 C_{max} 및 AUC가 각각 CYP2D6 빠른 대사군(EM)에서 2.2배, CYP2D6 느린 대사군(PM)에서 1.5배 및 1.9배가 증가되었다. 따라서 강력한 CYP3A4 저해제(케토코나졸, 미코나졸, 아타자나비르, 클래리트로마이신, 이트라코나졸, 나파조돈, 넬피나비르, 리토나비르, 사퀴나비르, 텔리트로마이신 등)와 병용투여시, 이 약의 투여량은 4 mg을 넘지 않는 것이 권장된다.
- 중등도 CYP3A4 저해제: 중등도 CYP3A4 저해제는 페소테로딘의 약동학적 특성에 임상적으로 관련 있는 영향을 미치지 않는다. 중등도 CYP3A4 저해제인 플루코나졸 200 mg 1일 2회로 이틀간 병용투여하여 CYP3A4를

설명서작성년월일: 2008.10.02

설명서개정년월일: 2024.04.30

저해한 결과, 페소테로딘 활성대사체의 C_{max} 와 AUC가 각각 약 19% 와 27%로 증가하였다. 중등도 CYP3A4저해제(예, 에리트로마이신, 플루코나졸, 델티아젠펜, 베라파밀, 자몽주스)와의 병용투여시 용량 조절은 권장되지 않는다.

- 약한 CYP3A4 저해제: 약한 CYP3A4저해제(예, 시메티딘)의 영향이 평가된 바 없다. 중등도 저해제를 넘어서는 영향은 예상되지 않는다.

(2) CYP3A4 유도제: 이 약 8 mg을 경구 투여 한 후 CYP3A4 유도제인 리팜피신 1일 1회 600 mg과 병용투여 했을 때, 이 약의 활성대사체의 C_{max} 및 AUC가 각각 약 70%와 75% 감소되었다. 활성대사체의 최종 반감기(terminal half-life)는 변화되지 않았다. CYP3A4가 유도되면 혈중농도의 감소를 야기할 수 있다.

CYP3A4 유도제(카르바마제핀, 리팜피신, 페노바르비탈, 페니토인, 세인트존스워트 등)와의 병용투여는 권장되지 않는다.

(3) CYP2D6 저해제: CYP2D6 저해제와의 약물상호작용에 대해 임상적으로 연구된 바가 없다. CYP2D6의 최대 저해작용을 나타내는 CYP2D6 느린 대사군 (PM)에서 페소테로딘의 활성 대사물의 평균 C_{max} 및 AUC가 빠른 대사군(EM)에 비해 각각 1.7배와 2배 증가하였다

강력한 CYP2D6 저해제와의 병용투여시 페소테로딘의 치료 효과 및 이상반응이 증가될 수 있다.

(4) 경구 피임제: 페소테로딘의 경구 호르몬 피임제의 배란 억제를 손상시키지 않는다. 페소테로딘이 복합 경구 피임제(에티닐에스트라디올/레보노르게스트렐)의 혈중 농도에 영향을 미치지 않는다.

(5) 와파린: 임상시험 결과, 페소테로딘 8 mg 1일 1회 투여가 와파린의 약동학적 특성 또는 항응고 작용에 유의한 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

설명서작성년월일: 2008.10.02

설명서개정년월일: 2024.04.30

임부에 대한 페소테로딘 투여에 대한 적절한 자료가 없다. 동물에 대한 생식독성시험은 배자독성을 일으킨 것으로 나타났다. 동물 생식독성시험에서, 기관형성기의 임신한 마우스와 토끼에 이 약을 경구 투여 시, AUC 근거 사람 최대권장용량의 각각 6배 및 3배의 모체노출 농도에서 태자독성이 나타났다. 사람에 대한 위험성은 알려지지 않았으므로 임부에게 이 약을 투여해서는 안 된다. ('11. 기타 1) 전임상 안전성 자료' 항 참조)

2) 수유부

사람에서 모유로의 이행에 대해 알려진 바가 없으므로 수유중 이 약의 사용은 피해야 한다.

3) 수태능

사람 수태능에 대해서 이 약의 영향을 평가하기 위한 임상시험은 수행되지 않았다. 마우스에 사람최대권장용량의 약 5-19배로 노출시, 이 약은 암컷의 수태능에 영향을 미치는 것으로 나타났다. ('11. 기타 1) 전임상 안전성 자료' 항 참조)

8. 소아에 대한 투여

이 약은 소아 및 18세 미만의 청소년에 대한 안전성 및 유효성이 확립되어 있지 않으므로 투여해선 안된다.

9. 과량투여시의 처치

1) 이 약을 포함한 항무스카린 약물은 과량투여시 심각한 항콜린성 효과가 나타날 수 있고, 그에 따른 치료가 이루어져야 한다. 치료는 대증적이고 보조적이다. 과량투여시에 ECG 모니터링이 권장되어진다. 이 약의 과량 투여시 QT간격 연장을 치료하기 위한 표준 지지요법이 시행되어야 한다. 페소테로딘은 임상시험에서 28 mg/day까지 안전하게 투여된 바 있다.

2) 이 약 과량투여시 위세척을 실시하고 약용탄을 투여하며, 증상은 다음과 같이 치료되어야 한다.

- (1) 중증의 중추성 항콜린 효과(예: 환각, 중증의 흥분)가 현저할 경우에는 피소스티그민 또는 카바콜로 치료한다
 - (2) 경련 및 과도한 흥분이 일어나는 경우에는 벤조다이아제핀계 약물로 치료한다.
 - (3) 호흡부전증의 경우에는 인공호흡을 실시한다.
 - (4) 빈맥은 베타-차단제로 치료한다.
 - (5) 요폐는 카테터삽입법으로 치료한다.
 - (6) 동공산대는 필로카르핀 점안액으로 치료하고 환자를 암실에 있게 한다.
- 3) 다른 항무스카린 약물과 마찬가지로 과량투여시 QT 간격 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. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
- 2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고 원인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 주의한다.

11. 기타

1) 전임상 안전성 자료

활성물질의 약리학적 효과와 관련된 영향들을 제외하고, 비임상 안전성약리, 일반독성, 유전독성, 발암성 시험들에서 임상적으로 연관된 영향은 관찰되지 않았다. 이 약은 마우스에 대해 45 mg/kg/day까지의 용량에서 수컷의 생식기능 및 수태능에 영향이 없었다. 암컷 마우스에 교미 2주 전부터 임신 7일차까지 이 약을 투여 시, 사람최대권장용량의 약 5-19배 노출인 45 mg/kg/day의 용량에서 황체수, 착상수, 생존 태자수가 감소하였다. 생식독성시험에서는 경미한 배아독성이 나타났다(흡수 및 착상전후 소실 수의 증가).

설명서작성년월일: 2008.10.02

설명서개정년월일: 2024.04.30

모체에서의 무해용량(NOEL)과 생식 및 초기 배아발생에 미치는 무해용량은 모두 15 mg/kg/day 이었다.

[포장단위]

4 mg, 8 mg: 28정

[저장방법]

기밀용기, 25℃이하에서 보관

[사용기한]

외부포장을 참조하십시오

[교환]

구입시 사용(유효)기한이 지났거나 변질·변패·오염되거나 손상된 의약품은 약국개설자, 의약품 판매업자에게 한하여 교환하여 드리오니 이와 같은 제품은 구입 유통 경로를 통해서 반송하여 주시기 바랍니다.

[기타]

1. 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
2. 포장에 기록된 사용(유효)기한에 유의하고 사용(유효)기한이 경과된 약은 사용하지 않도록 한다.
3. 이 약을 처방·조제 또는 사용하기 전에 첨부문서를 참고한다.

<가장 최근 개정된 제품설명서의 내용은 당사 홈페이지(www.pfizer.co.kr)를 통해

설명서작성년월일: 2008.10.02

설명서개정년월일: 2024.04.30

확인하실 수 있습니다.>

* 의약품 부작용 신고 및 피해구제 상담: 1644-6223, 피해구제 상담: 14-3330

제품 관련 의학정보 문의: 02-317-2148 / www.pfizermedinfo.co.kr

[제조사]

제조사:

Aesica Pharmaceuticals GmbH

Galileistraße 6, 08056 Zwickau, Germany

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH

Betriebsstätte Freiburg, Mooswaldallee 1, 79090 Freiburg, Germany

수입자:

한국화이자제약

서울특별시 중구 퇴계로 100, 5층, 6층