

KGMP 적격업체제출

전문약품 분류번호 : 259

슬베나정 5mg

(솔리페나신속신산염)

■ 원료약품 및 분량 (1정 중)

유효성분 : 솔리페나신속신산염(결구) 5mg
첨가제(동물유래) : 유당수화물(건강한 소의 우유)
기타첨가제 : 스테아르산아그네슘, 오파드라이노란색(03B52293), 이산화규소, 전효화전분, 코코비든

■ 성상

밝은 노란색 원형 필름코팅정

■ 효능·효과

질박성 노실균, 빈뇨, 요절박과 같은 과민성방광 증상의 치료

■ 용법·용량

통상 성인(고령자 포함)에서는 권장용량으로서 5mg을 1일 1회 투여한다. 필요한 경우 1일 1회 최대 10mg까지 증량할 수 있다. 이 약은 식사와 무관하게 복용할 수 있으며 물과 함께 한번에 삼키도록 한다. 다음의 환자에게는 용법·용량의 조절이 필요하다.
1. 신장애환자: 경증 및 중등도 신장애환자(creatinine clearance)30ml/min)의 경우 용량을 조절할 필요가 없다. 중증의 신장애환자(creatinine clearance≤30ml/min)의 경우 신중히 투여가 필요하며 1일 1회 5mg을 초과하지 않도록 한다.
2. 간장애환자: 경증의 간장애환자의 경우 용량을 조절할 필요가 없다. 중등도 간장애환자(Child-Pugh 등급B)의 경우 신중히 투여가 필요하며 1일 1회 5mg을 초과하지 않도록 한다.
3. 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 5mg으로 제한한다.

■ 사용상의 주의사항

- 다음 환자에게는 투여하지 말 것
 - 요저류 증상이 있는 환자
 - 중독성 거대결장을 포함한 중증의 위장관 상태를 가진 환자
 - 중증근무력증 환자
 - 협우각 녹내장 환자
 - 이 약 또는 이 약에 함유된 성분에 과민성이 있는 환자
 - 혈액투석중인 환자
 - 중증의 신장애환자(Child-Pugh 등급C)
 - 중증의 신장애환자이거나 중증도의 간장애 환자이면서 강력한 CYP3A4 저해제(예 : 케토코나졸)를 투약하고 있는 환자
 - 갈락토오스 불내성, Lapp 유당분해효소 결핍, 포도당-갈락토오스 흡수장애와 같은 유전적인 문제를 가진 환자
- 다음 환자에게는 신중히 투여할 것
 - 요저류의 위험이 있는 현저한 방광출구폐쇄 환자
 - 위장관 폐색성 질환자
 - 위장관 운동성 감소의 위험성이 있는 환자
 - 중증의 신장애환자(creatinine clearance≤30ml/min) : 1일 최대용량 5mg을 초과해서는 안된다.
 - 중등도의 간장애환자(Child-Pugh 등급B): 1일 최대용량 5mg을 초과해서는 안된다.
 - 강력한 CYP3A4 저해제(예 : 케토코나졸)를 병용투여중인 환자
 - 열공허니아(흉쇄탈장, hiatus hernia) 환자, 위식도역류 환자 및 식도염을 일으키거나 악화시킬 수 있는 비스포소노네이트와 같은 약을 현재 투여중인 환자
 - 자율신경병증 환자
- 이상반응
 - 외국임상시험에서 보고된 이상반응
무작위, 위약대조 시험을 통해 1,811명의 환자에 대한 이 약의 안전성을 평가하였다. 항무스카린 제제의 예상되는 이상반응은 구강건조, 변비, 시야흐림(조절이상), 요저류, 안구건조이다. 이 약을 투여받은 환자들에서 보고된 가장 흔한 이상반응은 구강건조와 변비였으며 이 두 가지 이상반응의 발현율은 5mg 투여군에 비해 10mg 투여군에서 더 높았다. 4건의 12주 이중맹검 임상시험에서 3건의 위장관련 증대한 이상반응이 있었으며, 모두 이 약 10mg을 투여받은 환자에서 나타났다(대변악립 1건, 결장폐쇄, 1건, 장폐쇄 1건). 이중맹검시험에서 증대한 이상반응의 전체비율은 2%였다. 이 약 5mg을 투여받은 환자에서 혈관신경성부종 1건이 보고되었다. 이 약을 12개월 동안 투여받은 환자에 대한 이상반응의 발현율과 중증도는 이 약을 12주 동안 투여받은 환자와 비교하여 유사하였다. 이상반응으로 인해 이 약을 중단하게 된 가장 흔한 원인은 구강건조로 1.5%였다. 12주, 무작위, 위약대조 임상시험에서 이 약 5mg 또는 10mg을 1일 1회 투여받은 환자에서 인과관계와 상관없이 위약군에 비해 발현율이 더 높고 1% 이상 발생한 이상반응은 [표1]과 같다.

[표 1] 외국임상시험에서 위약보다 높은 1% 이상 발생한 이상반응

이상반응, (%)	위약 (1,216명)	솔리페나신속신산염 5mg (578명)	솔리페나신속신산염 10mg (1,233명)
이상반응이 발생한 환자 수	634 명	265 명	773 명
위장관계			
구강건조	4.2	10.9	27.6
변비	2.9	5.4	13.4
오심	2	1.7	3.3
소화불량	1	1.4	3.9
상복부통	1	1.9	1.2
구토 NOS	0.9	0.2	1.1
감염			
요로감염 NOS	2.8	2.8	4.8
인플루엔자	1.3	2.2	0.9
인두염 NOS	1	0.3	1.1
정신신경계			

어지러움	1.8	1.9	1.8
우울증 NOS	0.8	1.2	0.8
시계이상			
시아흐림	1.8	3.8	4.8
안구건조 NOS	0.6	0.3	1.6
신장 및 비뇨기계			
요저류	0.6	0	1.4
전신 및 투여부위			
하지부종	0.7	0.3	1.1
피로	1.1	1	2.1
호흡기계			
기침	0.2	0.2	1.1
심혈관계			
고혈압	0.6	1.4	0.5

* NOS : not otherwise specified(따로 분류되지 않는)
2) 국내 임상시험에서 보고된 이상반응
국내에서 실시된 무작위배정, 이중맹검, 플러로딘 대조, 임상시험을 통해 354명의 환자에 대한 안전성을 평가하였다. 이 약을 투여받은 환자들에서 보고된 가장 흔한 이상반응은 구강건조, 시야흐림, 변비였다. 인과관계와 상관없이 2%이상 발생한 이상반응은 [표 2]와 같다.

[표 2] 국내임상시험에서 2%이상 발생한 이상반응

이상반응, (%)	플러로딘 (118명)	솔리페나신속신산염 5mg (118명)	솔리페나신속신산염 10mg (118명)
이상반응이 발생한 환자 수	59명	49 명	72 명
위장관계			
구강건조	18.6	7.6	19.5
변비	2.5	6.8	14.4
소화불량	1.7	2.5	3.4
상복부통	0.9	1.7	3.4
시계이상			
시아흐림	10.2	13.6	17
안구건조 NOS	2.5	0	0.9
신장 및 비뇨기계			
배뇨곤란	5.1	0.9	5.1
요속감소	2.5	2.5	2.5
방광후중/방광이 묵직한 느낌, vesical tenesmus)	2.5	0.9	0.9
감염			
방광염	1.7	2.5	1.7
코인두염	2.5	0.9	0.9

- * NOS : not otherwise specified(따로 분류되지 않는)
3) 외국에서의 시판 후 경험
다음의 이상반응은 전세계에서 시판 후 자발적으로 보고되었기 때문에 이들 이상반응의 빈도를 평가할 자료는 없다.
① 위장관계 : 구토, 위식도역류질환, 장폐색
② 전신 및 투여부위 : 말초부종
③ 정신신경계 : 두통, 환각, 어지러움, 졸림, 섬망
④ 신장 및 비뇨기계 : 요저류, 신장애
⑤ 피부 및 피하조직 : 가려움, 발진, 두드러기, 혈관부종, 다형홍반, 발작성 피부염
⑥ 심혈관계 : 심방세동, 심계항진, 빈맥, 다형심실성빈맥(토르사데 드 포인트), 심전도상 QT 연장
⑦ 간장 : 간기능 검사(AST, ALT, GGT) 이상
⑧ 대사 및 영양 : 식욕감퇴, 고칼륨혈증
⑨ 호흡기계 : 발생장애
⑩ 면역계 : 아나필락시스 반응
⑪ 눈 : 녹내장
⑫ 근골격계 및 결합조직 : 근위약

- 4) 국내 시판 후 조사
① 국내에서 재심을 위하여 6년동안 8,616명을 대상으로 실시한 시판 후 사용성적조사결과 유효사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 12.62%(1,087/8,616명)(1,245건)로 보고되었고, 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응 발현율은 11.46%(987/8,616명) [1,119건]로 보고되었다.
중대한 유효사례 발현율은 인과관계와 상관없이 0.27%(23/8,616명)(24건)로 요저류 8건, 혈중크레아티닌증가 3건, 천공성심이지장계막, 배뇨불능, 급성신부전, 방광경부폐쇄, 신기능장애, 맥박, 전립샘특이항원증가, 난소암증, 담관암, 자궁암, 심근경색증, 심박출량감소, 연조직염이 각 1건 순으로 보고되었으며, 이중 이약과 인과 관계를 배제할 수 없는 약물유해반응 발현율은 0.1%(9/8,616명)(9건)로 요저류 7건, 배뇨불능, 급성신부전 각 1건이 보고되었다.
예상하지 못한 유효사례는 0.77%(66/8,616명)(70건)로 혈중크레아티닌증가 5건, 빈뇨, 열갈부종 각 4건, 배뇨장애, 전립샘특이항원증가 각 3건, 설사, 긴박노, 신경인성방광, 피부자극, 전신부종, 남성회음부부종, 불면증 각 2건, 천공성심이지장계막, 헛배부름, 급성신부전, 야뇨증, 요양감소, 요로결석, 요실금, 감각이상, 보행곤란, 시지떨림, 가슴긴장, 가슴통증, 눈주위부종, 부종, 양성전립선비대증, 남성생식기가려움증, 발기부전, 비정상오르가즘, 역행성사정, 혈장액, 폐렴, 각화증, 탈모, 가려움증, 불안, 성욕감소, 난소암증, 담관암, 자궁암, 등통증, 질출혈, 심근경색증, 심박출량감소, 실신, 청력장애, 연조직염 각 1건 순으로 보고되었으며, 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응 발현율은 0.35%(30/8,616명)(32건)로 열갈부종 4건, 빈뇨, 배뇨장애 각 3건, 긴박노, 신경인성방광, 피부자극 각 2건, 설사, 헛배부름, 급성신부전, 야뇨증, 요양감소, 감각이상, 전신부종, 가슴긴장, 눈주위부종, 부종, 남성회음부부종, 양성전립선비대증, 남성생식기가려움증, 발기부전, 불면증, 불

안 각 1건이 보고되었다.
② 이 약에 대한 국내 재심사 유효사례와 자발적 부작용 보고자료를 국내 시판 허가된 모든 의 약품을 대상으로 보고된 유효사례 보고자료와 재심사 종료시점에서 통합 평가한 결과, 다른 모든 약약품에서 보고된 유효사례에 비해 이 약에서 통계적으로 유의하게 많이 보고된 유효 사례 중 새로 확인된 것들은 다음과 같다. 다만, 이 결과가 해당성분과 다음의 유효사례간 인과관계가 입증된 것을 의미하는 것은 아니다.
대사 및 영양질환 : 갈증
생식기계 : 발기부전

4. 일반적 주의
1) QT연장 증후군, 고칼륨혈증 등의 위험요인이 동반된 환자에서 QT 연장 및 다형심실성빈맥(토르사데 드 포인트)가 관찰되었다.
2) 이 약을 투여 받은 일부 환자에서 기도폐색이 동반된 혈관부종이 보고되었다. 이 약의 투여 중 혈관 부종이 발생할 경우 이 약의 투여를 중단하고 적절한 치료 및 처치를 취해야 한다.
3) 이 약을 투여 받은 몇몇 환자에서 아나필락시스 반응이 보고되었다. 아나필락시스 반응이 나타난 환자의 경우 이 약의 투여를 중단하고 적절한 치료 및/또는 처치를 취해야 한다.
4) 이 약을 투여하기 전에 빈뇨의 다른 원인들(예 : 삼투성, 신질환)에 대해서도 평가되어야 한다. 요로감염이 있을 경우에는 적절한 항균치료를 실시해야 한다.
5) 신경인성 배뇨곤 과활동성 환자에서의 안전성 및 유효성은 확립된 바 없다.
6) 이 약의 최대효과는 4주 후에 나타난다.
7) 다른 항콜린성 약물들처럼 이 약에 의해 시야흐림, 졸림, 피로가 드물게 나타날 수 있으므로 운전 및 기계조작능력에 부정적 영향을 미칠 수 있다.

5. 상호작용
1) 약리학적 상호작용
① 항콜린성 약물과 병용 투여할 경우 이 약의 치료 효과를 증대시키거나 비활성하지 않은 효과가 나타날 수 있다. 이 약의 치료를 중단한 후 다른 항콜린성 약물로 치료를 할 경우 약 1주일 정도의 휴약기가 필요하다. 콜린 수용체 효능약을 병용 투여할 경우 이 약의 치료효과가 감소될 수 있다.
② 이 약은 메토클로프라이드, 시사프라이드와 같은 위장관 운동성을 증가시키는 약물의 효과를 감소시킬 수 있다.
2) 약물동력학적 상호작용
시험관내(in vitro) 실험 결과, 이 약은 치료 농도에서 사람 간 마이크로솜에서 추출된 CYP1A1/2, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4를 저해하지 않았다. 따라서, 이 약은 이러한 CYP 효소에 의해 대사되는 약물의 청소율(clearance)을 변화시키지 않을 것 같다.
3) 이 약의 약물동력학에 대한 다른 약물들의 영향
① 이 약은 CYP3A4에 의해 대사된다. 강력한 CYP3A4 저해제인 케토코나졸 200mg/day를 병용 투여한 경우 이 약의 AUC는 2배 증가되었고, 케토코나졸 400mg/day를 투여한 경우에는 이 약의 AUC가 3배 증가되었다. 따라서, 케토코나졸 또는 다른 강력한 CYP3A4 저해제(예 : 리토나비어, 넬피나비어, 이트라코나졸)를 이 약과 병용 투여하는 경우에는 이 약의 1일 최대 용량을 5mg으로 제한해야 한다.
② 중증의 신장애 환자 또는 중등도 간장애 환자에게는 이 약을 강력한 CYP3A4 저해제와 병용 투여하지 말아야 한다.
③ 친화성이 더 높은 CYP3A4 기질이 이 약에 미치는 영향과 효소유도가 이 약과 그 대체제의 약물동력학에 미치는 영향에 대한 시험은 수행되지 않았다. 그러나, 이 약은 CYP3A4에 의해 대사가 이루어지기 때문에, 친화성이 더 높은 CYP3A4 기질(예 : 베라파릴, 딜티아제) 및 CYP3A4 유도제(예 : 리팜피신, 페니토인, 카르바마제핀)와 약물동력학적 상호작용이 일어날 가능성이 있다.
4) 다른 약물들의 약물동력학에 대한 이 약의 영향
① 경구파립약 : 이 약은 복합 경구피임약(에치넬레스트라디올/레보논게스트렐)과 약물동력학적 상호작용을 나타내지 않았다.
② 와파린 : 이 약은 R-와파린 또는 S-와파린의 약물동력학에 변화를 주지 않았다. 또한 와파린에 의한 프로트롬빈 시간(prothrombin time)에 대해서도 이 약은 영향을 미치지 않았다.
③ 디곡신 : 이 약은 건강한 피험자를 대상으로 한 디곡신의 약물동력학에 대해 영향을 미치지 않았다.

6. 임부에 대한 투여
임부 치료에 대한 임상 경험은 없다. 동물실험 결과 생식능력, 배자/태자 생성, 분만에 직접적인 영향은 없었다. 그러나 임신한 여성에 대한 위험성은 알려지지 않았으므로 임부에 이 약을 투여할 경우 주의가 요구된다.

7. 수유부에 대한 투여
모유로의 이행에 대한 자료는 없다. 마우스에서 이 약과 그 대체제는 유즙으로 분비되었고 농도 의존적으로 신생자의 사망을 일으켰다. 따라서 수유중 이 약의 사용은 피해야 한다.

8. 소아에 대한 투여
소아에서의 안전성과 유효성은 확립된 바 없다. 따라서 이 약을 소아 환자에게 투여하지 말아야 한다.

9. 과량 투여시의 처치
1) 건강한 지원자에게 투여된 이 약의 최대용량은 1회 용량으로서 100mg이었다. 이 용량에서 가장 흔한 이상반응은 두통(경증), 구갈(중등도), 어지러움(중등도), 졸음(경증), 시야흐림(중등도)이었다.
2) 환자에게 사고로 투여된 이 약의 최대용량은 5시간 동안 280mg이었다. 의식수준의 변화는 있었으나 입원을 필요로 하지는 않았다.
3) 이 약의 과량 투여시에는 약물탄으로 치료해야 한다. 위세척을 실시할 수 있으나 구토를 유도하지는 말아야 한다.
4) 다른 항콜린성 약물들처럼 과량투여시 관련 증상은 다음과 같이 처치한다.
① 중증의 중추성 항콜린 효과(예 : 환각, 과도한 흥분)가 현저할 경우에는 피조스티그민 또는 카비콜로 치료한다.
② 경련 및 과도한 흥분이 일어나는 경우에는 벤조다이아제핀계 약물로 치료한다.
③ 호흡부전증의 경우에는 인공호흡을 실시한다.
④ 빈맥은 베타-차단제로 치료한다.
⑤ 요저류는 카테터삽입법으로 치료한다.
⑥ 동공산대는 필로카르핀 점안액으로 치료하고 환자를 암실에 있게 한다.
5) 다른 항무스카린 약물과 마찬가지로 과량투여시 QT 연장의 위험성이 있는 환자(예 : 저칼륨혈증, 사력, QT 간격을 연장시키는 것으로 알려진 약물의 병용투여) 및 심장질환 병력(예 : 심근허혈, 부정맥, 율혈성심부전)이 있는 환자에 대해서 특별한 주의가 필요하다.

10. 기타
1) 이 약은 다음 시험에서 유전독성을 나타내지 않았다 : Salmonella typhimurium 또는 Escherichia coli를 이용한 돌연변이시험, 사람 말초혈액 림프구세포에서 염색체이상시험 등 체외시험, 랫드 소핵시험 등 체내시험
2) 이 약을 수컷과 암컷 마우스에게 200mg/kg/day(최대임상경량용량(MRHD))의 5배 및 9배에 해당하는 용량(까지) 104주간 투여한 경우 및 수컷과 암컷 랫드에게 각각 20, 15mg/kg/day(MRHD)의 1배 미만(에 해당하는 용량)까지 104 주간 투여한 경우, 종양의 증가는 나타나지 않았다.
3) 이 약은 수컷과 암컷 마우스에게 250mg/kg/day(MRHD)의 13배 미만(에 해당하는 용량), 수컷 랫드에게 50mg/kg/day(MRHD)의 5배 미만(에 해당하는 용량), 암컷 랫드에게 100mg/kg/day(MRHD)의 1.7배(에 해당하는 용량)를 투여한 경우 생식능, 수태능, 초기배발생에 영향을 미치지 않았다.

- 포장단위 : 100정(10정/PTP X 10)
- 저장방법 : 기밀용기, 실온(1~30℃)보관
- 제조번호 · 사용기한 : 외부포장참조
- 제조자 : (주)동구바이오제약 / 경기도 화성시 향남읍 제약공단2길 18
- 제조의뢰자 : (주)화이트생명과학 / 경기도 화성시 향남읍 제약공단4길 89

* 의약품을 사용하기 전에 첨부문서를 주의 깊게 읽어야 하며, 첨부문서를 의약품과 함께 보관하시기 바랍니다.
* 본 의약품은 엄격한 품질관리를 위한 제품입니다. 구입 시 사용기한이 경과하였거나 변형·파손 또는 오손된 제품이 발견된 경우에는 구입처를 통하여 교환하여 드립니다.
* 의약품을 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관하여야 합니다.
* 사용(유효)기한이 지난 의약품을 사용하지 않도록 합니다.
* 작성일자 이후 변경된 내용은 의약품통합정보시스템(https://medu.rmds.go.kr) 또는 소비자상담실 031-359-96000에서 확인할 수 있습니다.
* 부작용 피해조사 신청을 한국약품안전관리원에서 할 수 있습니다.

작성일 : 2019. 12. 26. (Rev.0)

