사용상의주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것.

1) 이 약의 주성분에 과민반응이 있는 환자

2) 이완성 마비 및 근이완 환자

3) 임신부 및 임신하고 있을 가능성이 있는 여성, 수유부

2. 이상반응

1) 정신신경계 : 흥분, 불면증, 혼몽 등이 나타날 수 있다. 드물게 비경구투여시 긴장력 약화나 의식소실이 나타날 수 있다.

2) 소화기계 : 설사, 위통, 소화불량이 나타날 수 있으므로 이러한 경우에는 감량한다(경구제에 한함).

3) 과민반응 : 피부의 과민반응이 나타날 수 있다.

3. 일반적주의

전임상시험 결과, 사람이 1일 2회, 1회 8mg 용량을 경구투여했을 때의 노출과 근접한 농도에서 티오콜키코시드의 대사체 중 하나(SL59.0955)가 염색체이수성을 유도하는 것으로 나타났다.(예, 분열하는 세포에서 다른 염색체수) (6. 기타항 참고) 염색체이수성은 배아/태아독성, 자연유산, 남성생식능력감퇴 및 암의 잠재적 위험인자인 최기형성의 위험인자로 간주된다. 이에 권장용량을 초과하는 용량 또는 장기간 사용은 피해야 한다.(용법용량항 참고)

임신가능성의 잠재적 위험 및 효과적인 피임방법이 뒤따라야 함을 환자에게 주의 깊게 알려야 한다.

4. 임신부 및 수유부에 대한 투여

1) 임신부에서 티오콜키코시드 사용에 대한 자료는 제한적이다. 그러므로 배아 및 태아의 잠재적인 위험성은 알려지지 않았으나, 동물실험에서 최기형 효과가 나타났다.(6. 기타항 참고) 이 약은 임신부 및 임신하고 있을 가능성이 있는 여성에게 금기이다. (1. 다음 환자에는 투여하지 말 것항 참고)

2) 이 약은 모유중으로 이행되므로 수유부에는 투여를 중단한다.

3) 랫드에서 수행된 생식시험 결과, 임상효과를 유도하지 않는 12mg/kg까지의 용량에서 생식장애가 나타나지 않았다. 티오콜키코시드 및 그 대사체들은 사람 생식장애의 위험인자인 염색체이수성 활성을 나타낸다.

5. 적용상의 주의

위복부를 붕대로 고정시켰을 경우에는 경구제를 투여한다.

6. 기타

〈약리학적 특성〉

1) 약물동태학적 특성

(1) 흡수

- 경구투여 후, 혈장에서 티오콜키코시드가 검출되지 않았고 활성대사체인 SL18.0740 및 비활성대사체인 SL59.0955만 검출되었다.

두 대사체의 최고혈장농도는 티오콜키코시드 투여 1시간 후에 나타났다. 8mg 단회 경구투여 시 SL18.0740의 최고혈중농도 및 AUC는 각각 약 60ng/mL 및 130 ng.h/mL이었다. SL59.0955의 최고혈중농도는 약 13ng/mL 및 AUC 범위는 15.5ng.h/mL(3시간까지) ~ 39.7ng.h/mL(24시간까지)였다.

- 근육주사 투여 후, 티오콜키코시드의 최고혈중농도는 30분에서 나타나며, 4mg 용량 투여 후 113 ng/mL, 8mg 용량 투여 후 175ng/mL로 나타났다. 이에 상응하는 AUC는 각각 283 및 417 ng.h/mL였다.

약리학적으로 활성대사체인 SL18.0740은 또한 5시간 투여 후 11.7 ng/mL의 낮은 농도로 나타났으며, AUC는 83 ng.h/mL였다.

비활성대사체인 SL59.0955에 대한 자료는 없다.

(2) 분포

- 티오콜키코시드의 겉보기 분포용적은 근육주사 8mg 투여 후 약 42.7L로 예측된다. 두 대사체에 대한 자료는 없다.

(3) 생체내변화(Biotransformation)

- 경구투여 후, 티오콜키코시드는 alycon-3-demethyltiocolchine 또는 SL59.0955로 처음 대사된다. 이 단계는 이 투여경로에서 미변화된 티오콜키코시드 결여로 설명되는 장 대사에 의해 주로 일어난다.

SL59.0955는 티오콜키코시드와 동등한 약리학적 활성을 나타내는 SL18.0740으로 글루코콘쥬게이션화되며, 티오콜키코시드 경구 투여 후 약리학적 활성을 지원한다. SL59.0955는 또한 didemethyl-thiocolchicine으로 탈메칠화된다.

(4) 배설

- 경구투여 후 총 방사선활성은 소변배설의 경우 오직 20%인데 비해 주로 변을 통해 배설된다.(79%) 미변화된 티오콜키코시드는 소변이나 변으로 배설되지 않았다. SL18.0740 및 SL59.0955는 소변 및 변에서 나타난 반면, didemethy-thiocolchicine은 오직 변에서만 나타났다.

티오콜키코시드 경구투여 후 S:18.0740 대사체는 3.2 ~ 7 시간 범위의 겉보기 반감기로 배설되며, SL59.0955는 평균 0.8시간의 반감기로 배설되었다.

- 근육투여 후 티오콜키코시드의 겉보기 반감기는 1.5 시간이며, 청소율은 19.2L/h이다.

2) 전임상자료

티오콜키코시드는 랫드에서 2mg/kg/day 용량 이하로 반복투여했거나 영장류에서 2.5mg/kg/day 용량 이하로 반복투여했을 때 랫드 및 영장류 둘 다 6개월까지 독성이 관찰되지 않았으며, 영장류에서 근육주사경로로 4주간 0.5mg/kg/day 용량으로 반복투여했을 때 독성이 관찰되지 않았다.

고용량의 티오콜키코시드는 개에서 구토를, 랫드에서 설사를, 설치류 및 비설치류에서 경련을 유도하였다.

티오콜키코시드를 반복투여했을 때, 경구투여경로에서 위장관계장애(장염, 구토)를, 근육투여경로에서 구토를 유도하였다.

티오콜키코시드는 복귀돌연변이 시험, 체외염색체이상시험 및 체내 소핵시험에서 유전독성이 관찰되지 않았다.

글루코콘쥬게이션된 주요 대사체인 SL18.0740은 복귀돌연변이시험에서 유전독성이 관찰되지 않았다; 그러나 체외 소핵시험(사람 림프구 사용) 및 체내 소핵시험에서 유전자 변이가 양성으로 나타났으며, 대부분 염색체이수성 특성을 제시한다. SL18.0740의 염색체이수성 효과는 치료용량에서 사람혈장에서 얻어진 농도보다 더 높은 시험관 내(in vitro) 시험에서의 농도와 생체 내(in vivo) 시험에서의 AUC 혈장 노출에서 얻어졌다.

경구투여 후 주로 형성되는 아글리콘 대사체(3-demethylthiocolchicine-SL59.0955)는 체외 소핵시험(사람 림프구 사용) 및 체내 소핵시험에서 유전자 변이가 양성으로 나타났으며, 대부분 염색체이수성 특성을 제시한다. SL59.0955의 염색체이수성 효과는 경구로 8mg을 일일 2회 투여한 치료용량에서 사람혈장에서 얻어진 농도와 근접한 시험관 내(in vitro) 시험에서의 농도 및 생체 내(in vivo) 시험에서의 노출에서 얻어졌다. 세포분열에서 염색체이수성 효과는 홀배수체세포를 야기한다. 염색체이수성은 염색체수 수정 및 이형접합성 손실로, 생식세포에 대한 영향으로 최기형성, 배아독성/자연유산, 남성 생식능력 감퇴의 위험인자로 인식되며, 체세포에 대한 영향으로 암의 잠재적인 위험 인자로 인식된다. 근육주사 투여 후 아글리콘 대사체의 존재(3-dimethylthiocolchicine-SL59.0955)는 평가되지 않았다.

랫드에서 티오콜키코시드를 일일 12mg/kg으로 경구투여했을 때 생식·발생독성을 유발한다(성장지연, 태아사망, 성별분포비율 장애). 독성효과가 없는 용량은 일일 3mg/kg이었다.

토끼에서 티오콜키코시드는 일일 24mg/kg부터 모태독성을 유발했으며, 경미한 기형이 관찰되었다(갈비뼈 과잉, 뼈형성지연).

랫드에서 수행된 생식능력 시험 결과, 임상적 효과를 유도하지 않은 용량단위인 일일 12mg/kg까지의 용량에서 생식능 저하가 나타나지 않았다. 티오콜키코시드 및 그 대사체는 서로 다른 농도 단위에서 사람 생식능 장애의 위험인자로 인식되는 염색체이수성 활성을 나타냈다.

잠재적인 발암성은 평가되지 않았다.