

사용상의주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 이 약 또는 이와 구조적으로 유사한 화합물에 과민증이 있는 환자

2. 다음 환자에는 신중히 투여 할 것

- 1) 간장애 환자 (용법 · 용량 및 4. 일반적 주의 항 참조)
- 2) 신장애 환자 (용법 · 용량 및 4. 일반적 주의 항 참조)

3. 이상반응

1) 이 약을 피하로 투여 받은 환자들에서 내재성 질환 (호흡곤란, 피로, 가슴통증, 우심실 심부전 및 창백)과 잠재적으로 관련이 있는 광범위한 이상반응이 보고되었다. 임상시험 기간동안 이 약의 피하주입시 가장 흔하게 보고된 이상반응은 주입부위의 통증 및 반응이었다. 주입부위 반응은 주입부위의 통증 혹은 출혈/타박상 증후군을 제외한 국소 이상반응으로 정의되고 홍반, 경화 혹은 발진과 같은 증상을 포함한다. 주입부위반응은 때로 중증이고 치료 중단을 유발할 수 있다.

표1. 피하주입부위의 이상반응을 보고한 피험자의 비율

	반응		통증	
	Placebo	Remodulin	Placebo	Remodulin
중증	1	38	2	39
마약 필요성*	⁺ NA	⁺ NA	1	32
약물중단 유발	0	3	0	7

* 마약 처방에 근거함, 실질적인 사용 아님

⁺
주입부위 통증을 치료하기 위하여 투여된 약물과 부위반응을 치료하기 위하여 사용된 약물을 구분하지 않음.

이외에도 이 약의 약리효과와 관련된 설사, 턱 통증, 부종, 혈관확장 및 구역 등의 이상반응이 보고되었다.

2) 장기 투여시의 이상반응

표 2는 적어도 3% 이상의 비율로 발생한 이상반응으로, 폐동맥고혈압(PAH) 환자를 대상으로 한 대조임상 시험에서 위약보다 이 약을 피하투여 받은 환자에서 더 빈번히 보고되었다.

표2. 폐동맥 고혈압 환자의 12주 대조시험에서 발현율 3%이상인 이상반응

이상반응	리모둘린(N=236) 환자의 비율	위약(N=233) 환자의 비율
주입 부위 통증	85	27
주입 부위 반응	83	27
두통	27	23
설사	25	16
구역	22	18
발진	14	11
턱 통증	13	5
혈관확장	11	5
어지러움	9	8
부종	9	3
가려움증	8	6
저혈압	4	2

보고된 이상반응(최소 3%)에서 너무 일반적이라 정보제공에 적합하지 않고, 치료시 환자 상태와 관련이 있거나 치료받는 환자들에서 매우 흔한 증상으로 이약의 사용에 기인하지 않는 것들은 제외하였다.

공개 임상 시험을 통해 레모둘린(Remodulin)의 장기 안전성이 연구되었다. 평균 1.6년간 레모둘린을 투여 받은 860 명의 환자를 대상으로 하였으며 (최대 4.6 년 투약) 이 가운데 29%는 최소한 40 ng/kg/min (최대 290 ng/kg/min)의 용량을 투여받았다. 본 장기 투여 연구기간 동안 안전성과 관련된 이상반응(최소 3%에서 발생)은 식욕 부진, 구토, 주사부위 감염, 무력증, 복부통증 등이었으며 이를 제외하고는 12주 위약 대조 연구에서 관찰된 것과 유사한 안전성을 보였다.

3) 약물전달시스템에 기인하는 이상반응

피하로 투여된 이 약의 대조 시험에서 약물전달시스템과 관련된 감염에 대한 보고는 없었다. 187건의 주입시스템 합병증이 28%의 환자에서 보고되었다.(23% 레모둘린, 33% 위약); 173건(93%)은 주입펌프와 관련이 있었고 14건(7%)은 주입세트와 관련이 있었다. 이러한 환자들 중 8명(레모둘린 4명, 위약 4명)에서 주입시스템 합병증으로 인한 심각한 이상반응은 보고되지 않았다. 전달 시스템에 기인한 이상반응은 전형적으로 과도한 레모둘린 증상 (예: 오심) 혹은 폐동맥고혈압 증상(예: 호흡곤란)의 재발과 관련이 있었다. 이러한 현상들은 일반적으로 전달시스템 펌프 혹은 저장장치나 배터리를 교체하는 것과 같은 주입 세트의 문제를 교정하고, 펌프를 재프로그래밍하거나 구부러진 주입선을 바르게 함으로써 해결되었다. 전달 시스템의 문제로 인한 이상반응은 임상적 불안정성이나 신속한 악화를 유발하지는 않았다.

이 약을 정맥으로 투여한 대조임상시험은 실시하지 않았다. 공개 임상시험에서 12주 동안 치료받은 피험자 (38명)중 2명의 환자에서 선 감염(line infection)이나 패혈증을 나타냈다. 주입방식과 잠재적으로 관련있는 다른 이상반응에는 팔의 부기(arm swelling), 이상감각, 혈종 및 통증이 있다.

4) 시판 후 사용경험

이약의 시판 후 사용결과, 임상시험에서 보고된 이상반응 이외에 말초 정맥 주입과 관련된 혈전정맥염, 혈소판감소증 및 뼈의 통증, 고박출성심부전, 관절통, 근육통/근육연축 및 팔다리통증이 보고되었다. 시판 후에 보고된 이상반응은 자발적으로 보고된 것으로 발현빈도를 추정하기 어려우며, 중증정도, 보고빈도, 연관성을 종합적으로 고려하여 선택되었다. 추가적으로 전신 발진 (경우에 따라 반상 또는 구진성), 연조직염 등이 드물게 보고되었다.

4. 일반적 주의

1) 약물전달체계에 기인한 위험성

이 약은 중심 정맥 카테터 삽입을 통해 만성 정맥 주입된다. 이러한 투여 경로는 혈류감염(blood stream infections, BSIs) 및 패혈증의 위험성과 관련이 있으며, 치명적일 수 있다. 따라서 지속 피하 주입(회석하지 않음)이 선호된다.

2) 용량조절

증상이 개선되지 않거나 악화될 경우 용량이 증량되어야 하고 과도한 약물효과 혹은 주입 부위에 견디기 힘든 증상이 나타날 경우 감량되어야 한다.

3) 갑작스런 투여중단 또는 급격한 용량 감량

갑작스러운 약물 투여 중지 혹은 큰 폭의 급격한 용량 감량은 폐동맥고혈압 증상을 악화시킬 수 있으므로 피해야 한다.

4) 일반사항

이 약은 폐동맥고혈압의 진단 및 치료의 경험이 있는 의사에 의해서만 사용되어야 한다. 이 약은 강력한 폐 및 전신적 혈관확장제이다. 이 약의 투여는 생리학적 모니터링 및 응급처치를 위한 적절한 인력 및 장비를 갖춘 후에 시작하여야 한다.

5) 간장애 환자

문맥성 폐고혈압 및 경증($n=4$) 및 중등도($n=5$) 간기능 장애 환자에서, 이 약을 150분 동안 10ng/kg/min 의 용량으로 피하 투여시 건강한 피험자에 비해 C_{max} 는 2배 및 4배로 각각 증가하였고 $\text{AUC}_{(0-\infty)}$ 는 각각 3배 및 5배 증가하였다. 간기능 장애 환자에서 청소율(clearance)은 건강한 성인에 비해 80%까지 감소하였다.

경증 혹은 중등증의 간기능 장애환자에 대한, 이 약의 초회 용량은 0.625ng/kg/min으로 감량하고 주의하여 천천히 증량하여야 한다. 이 약은 중증의 간기능 장애환자에 대해서는 연구된 바 없다.

6) 신장애 환자

신기능 장애환자에 대해서 이 약의 영향에 관한 연구는 진행된 바 없다. 다만 건강한 사람에 비해 전신 노출이 증가될 우려될 있으므로 용량 증량시 주의하여 천천히 증량하여야 한다.

7) 환자를 위한 정보

이 약을 투여 받는 환자들은 다음의 정보를 제공받아야 한다. : 이 약은 주입펌프를 이용하여 피하 또는 외과적 수술로 삽입된 중심정맥카테터를 통해 지속적으로 주입된다. 치료기간이 장기간 소요되며, 수년간 지속될 수도 있으므로 환자의 수용능력과 카테터 및 주입펌프 사용에 대한 관리가 주의깊게 고려되어야 한다. 감염의 위험을 줄이기 위하여 이 약의 준비 및 투여시 무균 조작을 숙지하여야 한다.

8) 저혈압 위험성

이 약은 폐 및 전신성 혈관확장제이다. 전신성 동맥압이 낮은 환자에게 이 약의 치료시 증상성 저혈압을 발생시킬 수 있다.

9) 폐정맥 폐색 질환 위험성

이 약을 복용하는 동안 폐부종이 발생하면 폐정맥 폐색 질환의 가능성을 고려해야 한다. 폐정맥 폐색 질환이 나타날 경우 치료를 중단하여야 한다.

10) 출혈 위험성

이 약은 혈소판 응집을 억제시키고 출혈위험을 증가시킨다.

5. 상호작용

1) 혈압강하제 또는 다른 혈관확장제

이 약에 의해 유발된 혈압 강하는 이뇨제, 혈압강하제 또는 혈관확장제 등의 혈압 조절 약물들에 의하여 악화될 수 있다.

2) 항응고제

NSAID, “nitric oxide(NO) donors”이라 불리는 작용물질 또는 혈전 방지제를 포함한 항혈소판제와 이 약의 병용투여는 출혈 위험이 높아질 수 있다.

이 약은 혈소판 응집을 억제하므로, 특히 항응고제를 투여 받는 환자에게는 출혈의 위험성이 증가할 수 있다.

3) 이 약에 다른 약물이 미치는 영향

건강한 사람을 대상으로 이 약(피하 주입 또는 트레프로스티닐 디올아민으로서 경구)과 아세트아미노펜(4g/day), 에스오메프라졸(40mg/day), 보센탄(250mg/day), 실데나필(60mg/day), 그리고 와파린(25mg/day)과의 약물상호작용을 평가한 결과, 트레프로스티닐의 약동학에 임상적으로 유의한 영향이 없었다. 또한, 트레프로스티닐(10 ng/kg/min의 속도로 피하 주입)은 와파린(25mg/day)의 약동학 및 약력학(INR)에 영향을 미치지 않았다.

4) 사이토크롬 P450(CYP) 저해제 및 유도제가 이 약에 미치는 영향

① 겐피브로질

트레프로스티닐의 경구투여 제제와 사이토크롬 P450(CYP) 2C8 저해제(예: 겐피브로질)의 병용투여시 트레프로스티닐의 노출(C_{max} 및 AUC)이 증가되었다.

② 리팜핀

사이토크롬 P450(CYP) 2C8 유도제(예: 리팜핀)와 병용투여시 트레프로스티닐의 노출이 감소되었다. 따라서 주사제인 이 약과 사이토크롬 P450(CYP) 2C8 저해제와 병용투여시 트레프로스티닐의 노출증가로 인하여 이상반응이 증가될 수 있으며, 사이토크롬 P450(CYP) 2C8 유도제와 병용투여시 트레프로스티닐의 노출 감소로 인하여 치료 효과가 감소될 수 있다.

③ 플루코나졸

트레프로스티닐의 경구투여 제제(트레프로스티닐 디올아민)와 사이토크롬 P450(CYP) 2C9 저해제(예: 플루코나졸)의 병용투여는 트레프로스티닐의 약동학에 유의한 영향을 미치지 않았다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

임신한 랫트에서, 기관형성기 및 임신후기(late gestational development)동안 900ng/kg/min의 빠른 속도(ng/m^2 에 근거하여 사람에서의 주입시작속도의 약 117배, 임상시험에서 평균속도의 약 16배)로 이 약을 지속적으로 피하투여한 결과 태아에게 유해하다는 어떠한 증거도 관찰되지 않았다. 임신한 토끼에서 기관형성기 동안 이 약의 지속적인 피하 투여시 태아 골격변이(bilateral full rib 혹은 lumbar 1에 right rudimentary rib)의 발생이 증가하였고, 이것은 150 ng/kg/min의 주입속도(ng/m^2 에 근거하여 사람에서의 주입시작속도의 약 41배 그리고 임상시험에서 평균속도의 약 5배)에서는 모체독성(체중 감소 및 음식섭

취 감소)과 관련이 있었다. 동물시험 (랫트)에서, 착상에서부터 수유말기까지, 450ng/kg/min까지의 속도로, 이 약의 지속적인 피하 주입은 후손의 성장발육에 영향을 미치지 않았다. 동물에서의 생식시험은 사람에서의 반응을 항상 예측할 수 있는 것은 아니므로, 이 약은 명백하게 필요한 경우에만 한하여 임부에 투여되어야 한다.

2) 분만

분만시 이약의 투여와 관련된 어떠한 영향도 동물시험에서 나타나지 않았다. 이 약이 사람의 분만에 미치는 영향은 알려져 있지 않다.

3) 수유부

이 약이 사람의 모유로 분비되는지 또는 섭취 후에 전신으로 흡수되는지는 알려져 있지 않다. 많은 약물들이 사람의 모유로 분비되므로 이 약을 수유부에게 투여하는 경우 주의하여야 한다.

7. 소아에 대한 투여

소아 및 청소년 환자에 대한 안전성 · 유효성이 확립되지 않았다.

8. 고령자에 대한 투여

65세 이상의 환자에 대한 임상 연구가 충분하지 않다. 일반적으로 고령 환자는 간, 신장, 혹은 심장 기능 감소 및 동반질환 또는 다른 약물 투여 등의 높은 발현빈도로 인하여, 용량 선택시 주의하여야 한다.

9. 과량 투여시의 처치

임상시험동안 이 약의 과량 투여시의 징후 및 증상은 이 약의 용량-제한(dose-limiting) 약리학적 효과의 연장이었고, 홍조, 두통, 저혈압, 오심, 구토 및 설사로 나타났다. 대부분의 증상들은 자가 제한적(self-limiting)이었고 이 약의 감량 혹은 투약중지로 해결되었다.

대조임상시험에서 7명이 과량으로 투여를 받았고 공개 추적 투여군에서 7명의 추가 환자들이 과량투여를 받았다.; 이러한 현상들은 펌프의 프로그래밍된 투여 속도의 오류와 부정확한 용량의 처방으로 인하여 이 약의 우발적인 일시투여(bolus administration)가 발생했다. 이 약을 과량으로 투여한 환자에서 2건의 혈액학적 문제점이 나타났다(저혈압, 실신).

1명의 소아환자는 우발적으로 중심정맥 카테터를 통하여 이 약 7.5mg을 투여받았다. 홍조, 두통, 오심, 구토, 저혈압 및 수분동안 지속되는 의식 소실을 동반한 간질양작용(seizure-like activity)의 증상들이 나타났으며 나중에 회복되었다.

10. 적용상의 주의

이 약은 피하 또는 정맥주사로만 투여되어야 한다.

이 약은 지속적 주입으로 투여된다. 지속적 주입을 위해 주입펌프(체외소형펌프)와 카테터를 통해 이 약을 환자에게 일정한 속도로 투여한다.

11. 보관 및 취급상의 주의

이 약은 미개봉시 25℃에서 안정하고, 2-30℃에서 보관할 수 있다.

투여 기간동안 희석하지 않은 상태에서 주입펌프의 저장장치에서 37℃에서 72시간까지 투여할 수 있다. 멸균주사용수나 0.9% 염화나트륨 주사액으로 0.004mg/mL 만큼 낮은 농도로 희석된 상태에서는 40℃에서 48시간까지 투여할 수 있다.

사용 개시 후 바이알의 사용기간은 30일을 초과하지 않아야 한다.

투여하기 전에 육안으로 미립자 물질 및 변색여부를 관찰해야 한다. 미립자 물질 또는 변색이 관찰되면 투여해서는 안 된다.

12. 기 타

1) 발암성, 변이원성, 수태능 장애

이 약의 발암 가능성을 평가하기 위한 장기간의 연구는 실시되지 않았다. In vitro 및 in vivo 의 유전독성 연구에서 이 약의 변이원성 혹은 염색체 손상 효과 (clastogenic effect)는 나타나지 않았다. 이 약은 450ng/kg/min[임상시험에서 얻어진, 사람에게 대한 투여시 추천된 최초주입속도(1.25ng/kg/min)의 약 59배 그리고 평균 주입속도(9.3ng/kg/min)의 약 8배, (ng/m² 근거)]까지의 주입속도로 지속적으로 피하 투여 받은 수컷 랫트 혹은 암컷 랫트의 수태능 혹은 교미능력에 영향을 미치지 않았다. 이 연구에서 수컷은 교미 10주전부터 시작하여 2주의 교미기간까지 투여 받았다. 암컷은 교미 2주전부터 임신 6일째까지 투여 받았다.