

사용상의주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

이 약 또는 이 약의 구성성분에 과민증이 있는 환자

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 1) 저혈압 환자
- 2) 간장애 환자
- 3) 출혈 위험이 특별히 높은 환자: 이 약은 혈소판 응집을 억제하여 출혈의 위험을 증가시킨다.
- 4) 천식 또는 만성폐쇄성폐질환 또는 기타 기관지 과민반응이 있는 환자: 모든 흡입성 프로스타글란딘과 마찬가지로, 천식, 만성폐쇄성폐질환 또는 기타 기관지 과민반응이 있는 환자에서는 기관지 연축 발생 위험이 증가된다. 이러한 환자는 이 약을 투여하기 전과 투여하는 동안 반응성 기도 질환에 대해 적절한 치료를 받아야 한다.

3. 이상반응

1) 이 약의 안전성은 326명의 간질성 폐질환으로 인한 폐고혈압 환자를 대상으로 실시한 16주 투여 위약대조 임상시험(RIN-PH-201)에 근거하였다. 이 약은 프로스타사이클린 유사체로 가장 흔하게 나타난 이상반응은 프로스타사이클린과 관련된 이상반응이었다. 임상시험에서 보고된 매우 흔한($\geq 10\%$ 환자에서 발생) 약물 이상반응을 기관계별 및 빈도별로 정리하여 표 1에 나타냈다.

표 1. 약물이상반응

기관	이 약 N=163 n (%)	위약 N=163 n (%)
신경계 장애		
두통	37 (22.7)	29 (17.8)
현기증	22 (13.5)	14 (8.6)
호흡기, 흉곽 및 종격 장애		
기침	67 (41.1)	45 (27.6)
호흡곤란	27 (16.6)	26 (16.0)
인후 자극	20 (12.3)	5 (3.1)
위장관 장애		
설사	17 (10.4)	12 (7.4)
오심	16 (9.8)	19 (11.7)

중대한 이상반응은 이 약 투여군 38명(23.3%), 위약 투여군 42명(25.8%)에서 발생했으며, 이 약 투여군 13명(8.0%), 위약 투여군 10명(6.1%)에서 약물과 관련된 중대한 이상반응이 발생했다. 가장 흔한 중대한 이상반응은 급성 호흡부전으로, 이 약 투여군의 2.5%를 차지하였다. 이상반응으로 인한 투여중단 비율은 두 군 모두 28명(17.2%)으로 동일했다. 투여중단을 초래한 가장 흔한 이상반응은 호흡곤란으로, 이 약 투여군의 4.3%를 차지하였다. 사망에 이르는 이상반응은 이 약 투여군 10명(6.1%), 위약 투여군 12명(7.4%)으로 유사했다. 사망 원인의 대부분은 질병의 진행으로 인한 것이었다.

4. 일반적 주의

- 1) 이 약은 반드시 전용 흡입기인 타이바소 흡입기를 사용하여 투여해야 한다.
- 2) 이 약이 운전 및 기계조작 능력에 미치는 영향에 대해서는 연구된 바 없다. 다만, 이 약을 투여한 환자에서 저혈압이나 어지러움이 보고되었으므로, 환자는 자동차 운전을 포함하여 위험한 기계를 작동할 때 주의해야 한다.
- 3) 이 약은 의사나 약사가 지시한 대로 정확한 용량으로 투여해야 한다. 의사의 지시가 없는 한 이 약의 복용을 임의로 중단해서는 안 된다.
- 4) 다른 약을 복용 중이거나 최근에 복용했거나 복용할 가능성이 있는 경우 의사나 약사에게 알려야 한다.
- 5) 이 약을 복용하는 동안 폐부종이 발생하면 폐정맥 폐색 질환의 가능성을 고려해야 한다. 폐정맥 폐색 질환이 나타날 경우 치료를 중단하여야 한다.

5. 상호작용

이 약의 약물상호작용 연구는 별도로 수행되지 않았다. 다만, 트레프로스티닐 주사 제형으로 수행된 약물상호작용 시험결과는 다음과 같다.

1) 이뇨제, 항고혈압제 또는 기타 혈관확장제

이뇨제, 항고혈압제 또는 기타 혈관확장제와 이 약을 동시에 투여하는 경우 저혈압의 위험이 증가한다.

2) 항혈소판제, 비스테로이드소염제(NSAIDs) 및 항응고제

이 약은 혈소판 기능 억제 작용이 있다. 따라서 이 약과 NSAIDs를 포함한 항혈소판제, 또는 항응고제를 병용하는 경우 출혈 위험이 증가할 수 있으므로, 이들 약물을 복용하는 환자들은 일반적인 의료 관리에 의한 모니터링이 진행되어야 한다.

3) 사이토크롬 P450(CYP450) 억제제 및 유도제

인간 간 마이크로솜을 이용한 시험관내(in vitro) 시험에서 이 약은 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 및 CYP3A4을 억제하지 않는 것으로 나타났다. 또한, 이 약은 CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 및 CYP3A4와 관련된 효소활성을 유도하지 않는다.

이 약의 흡입 경로에 따른 CYP2C8의 억제제 또는 유도제에 의한 노출 변화는 연구된 바 없다. 트레프로스티닐 경구 제형에서 실시된 임상약동학시험에서 CYP2C8 효소 억제제인 겐피브로질과의 병용투여는 이 약의 노출량(Cmax 및 AUC)를 증가시켰고, CYP2C8 효소 유도제인 리팜핀과의 병용투여는 노출량을 감소시켰다. 트레프로스티닐과 CYP2C8 저해제의 병용투여시 트레프로스티닐의 노출 증가로 인하여 이상반응이 증가될 수 있으며, CYP2C8 유도제와 병용투여시 트레프로스티닐의 노출 감소로 인하여 효과가 감소될 수 있다.

4) 트레프로스티닐 경구 제형에서 실시된 임상약동학시험에서 보센탄 또는 실데나필과의 약동학적 상호작용은 관찰되지 않았다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

임부에 대한 이 약의 안전성과 유효성은 확립되지 않았다. 이 약을 임신한 랫드에게 5-20 mg/kg/day의 용량(AUC에 근거시 임상치의 1316배)으로 경구 투여하였을 때 모든 투여군에서 태자 생존/성장, 발달 및 출산 후 발달에 대한 영향은 없었다. 이 약을 임신한 토끼에게 0.5-3.0 mg/kg/day 용량으로 경구 투여하였을 때 1.5 및 3.0 mg/kg/day 용량 투여군에서 외부태자(external fetus) 및 연조직기형 및 태자골격기형이 관찰되었다. 0.5 mg/kg/day(AUC에 근거시 임상치의 129배)의 용량에서는 독성이 관찰되지 않았다. 동물시험에서 출산이나 운동능력에 대한 영향은 없었다. 사람에게 대한 잠재적 위험성이 알려지지 않았으므로, 이 약은 태아에 대한 잠재적 위험성보다 임부에 대해 예측되는 유익성이 더 큰 경우에만 임신 중에 사용되어야 한다.

2) 수유부

이 약이 모유로 분비되는지 또는 섭취 후에 전신으로 흡수되는지는 알려져 있지 않으므로, 이 약을 투여받는 동안 수유를 중단하는 것을 권장한다.

3) 수태능

이 약이 사람의 수태능에 미치는 영향에 대한 자료는 없다. 동물시험에서 이 약은 수컷이나 암컷의 수태능에 영향을 미치지 않았다.

7. 소아 및 청소년에 대한 투여

18세 미만의 소아 및 청소년에 대한 이 약의 안전성과 유효성은 확립되지 않았다.

8. 고령자에 대한 투여

일반적으로 고령자에서의 용량 선택은 고령자에서 간기능, 신기능, 심장기능 장애 또는 동반 질환 또는 다른 약물 치료 등이 빈번하다는 것을 고려하여 신중하게 결정되어야 한다. 간질성 폐질환으로 인한 폐고혈압 환자에서 이 약의 유효성을 평가한 RIN-PH-201 임상시험에 등록된 65세 이상의 고령자 214명(65.6%)에서 관찰된 유효성과 안전성은 젊은 성인 환자와 유사하였다.

9. 간장애 환자에 대한 투여

이 약의 간장애 환자에 대한 연구는 진행된 바 없다. 경증 및 중등도 간장애 환자를 대상으로 트레프로스티닐을 피하 투여한 임상시험에서 혈장 청소율은 건강한 성인에 비해 80%까지 감소하였다. 이 약을 간장애 환자에게 투여할 때 혈중 농도가 상승할 수 있으므로 천천히 증량해야 한다. 이 약은 중증의 간장애 환자에 대해서는 연구된 바 없다.

10. 신장애 환자에 대한 투여

이 약의 신장애 환자에 대한 연구는 진행된 바 없다. 문헌에 따르면 투석이 필요한 중증 신장애 환자(n=8)에게 투석 전 또는 후에 트레프로스티닐 1 mg을 단회 경구 투여한 결과, 건강한 시험대상자와 비교하여 AUC_{inf}의 유의한 차이는 나타나지 않았다.

11. 과량 투여시의 처치

임상시험에서 이 약을 과량투여한 사례는 보고되지 않았다. 이 약의 과량 투여로 인해 일반적으로 나타날 수 있는 증상은 홍조, 두통, 저혈압, 오심, 구토 및 설사이다. 이러한 경우에는 증상이 완화될 때까지 대증요법을 실시해야 한다.

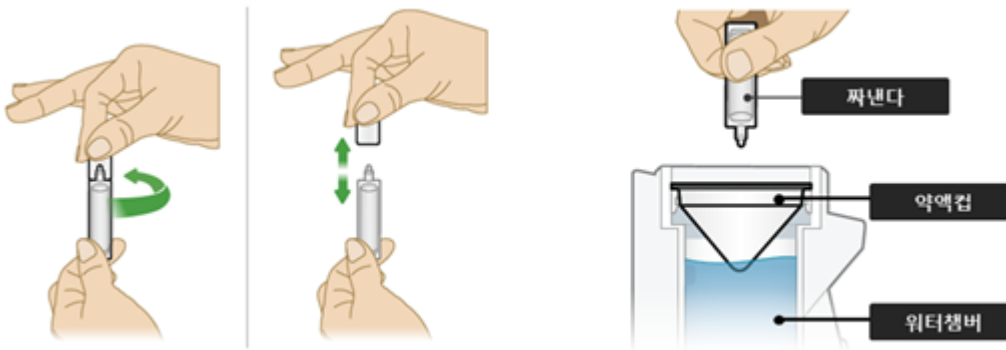
12. 적용상의 주의

- 1) 이 약은 반드시 전용 흡입기인 타이바소 흡입기를 사용하여 투여해야 한다. 전용 흡입기의 사용설명서에 따라 사용하고 매일 마지막 투여 후 흡입기의 부품을 세척해야 한다. 장비 고장으로 인한 투약 중단을 예방하기 위해 여분의 흡입기를 보유해야 한다.
- 2) 이 약은 전용 흡입기 내에서 다른 약과 혼합해서는 안 된다. 다른 약과의 배합 적합성은 연구되지 않았다.
- 3) 이 약은 사용법에 따라 매일 흡입기에 준비하여야 한다. 이 약 앰플 한 개는 1일 4회 투여에 충분한 용량이다. 매일 초회 투여 전에, 이 약의 앰플을 약액컵에 채운다.

① 흡입기의 워터 챔버에 표시선까지 증류수를 따라 넣는다.

② 앰플 1개를 꺼내 한손으로는 앰플 아래를 잡고 한손으로는 상단의 캡을 잡은 후 비틀어 캡을 제거한다.

③ 앰플을 눌러 전체 내용물을 약액컵으로 옮긴다.

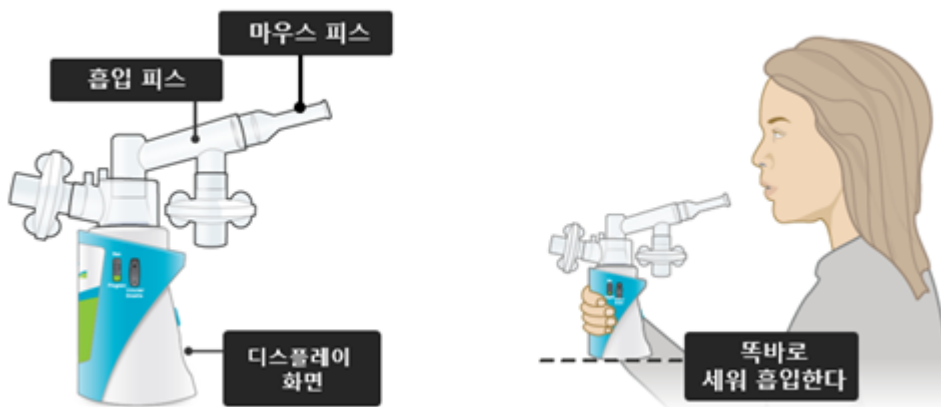


④ 흡입기를 조립한 후 똑바로 세운다.

⑤ 처방량에 따라 치료 세션당 흡입횟수를 설정한 후, 디스플레이 화면을 보면서 마우스피스를 통해 약액을 흡입한다.

4) 1일 4회 진행되는 각 투여 사이에는 흡입기의 오픈홀은 마개로 닫고 내부에 남아 있는 약물이 흐르지 않도록 똑바로 세워 보관해야 한다.

5) 매일 마지막 투여 후 약액컵과 남은 약물은 버려야 한다. 흡입기는 사용설명서에 따라 매일 세척 해야 한다.



6) 피부 또는 눈과의 접촉을 피하고 경구로 섭취해서는 안 된다.

13. 보관 및 취급상의 주의

1) 이 약의 앰플은 미개봉한 상태에서 15-30°C의 온도에서 보관한다.

2) 호일 파우치 개봉 후에는 7일 이내에 사용해야 한다.

3) 이 약은 빛에 민감하기 때문에 사용하지 않은 앰플은 호일 파우치에 보관해야 한다.

4) 매일 한 개의 새로운 앰플을 사용해야 한다.

5) 한 개의 앰플을 개봉하여 약액컵으로 옮겨서 전용 흡입기를 통해 투여하고 흡입기에 남은 용액은 1일(24 시간) 이상 보관하지 않아야 한다.

6) 매일 마지막 투여가 끝나면 남은 용액은 모두 폐기해야 한다.