

사용상의주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 이 약의 주성분 또는 첨가제의 성분에 과민증이 있는 경우
 - 2) 중등증 또는 중증의 간장애 환자(Child-Pugh B 또는 C)
 - 3) 중증의 면역학적 질환 환자 (예, HIV감염, 다발성경화증, 전신성 홍반성 루프스, 진행성 다발성 백질뇌병증 등)
 - 4) 중증의 급성 감염성 질환
 - 5) 암 환자 (기저세포암종 제외)
 - 6) 면역억제제를 투여중인 환자 (예: 메토트렉세이트, 아자티오프린, 인플리시맙, 에타너셉트 또는 장기간의 경구용 코르티코스테로이드)
- 단, 단기간의 전신적 코르티코스테로이드 투여환자는 제외한다.
- 7) 잠복성 감염환자 (예, 결핵, 바이러스성 간염, 헤르페스 바이러스 감염, 대상포진 등)
 - 8) 울혈성심부전 환자 (NYHA III 또는 IV)
 - 9) 자살 관념이나 행동과 관련된 우울증 병력이 있는 환자
 - 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.

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 1) 경증의 간장애 환자(Child-Pugh A) : 로플루미라스트 및 그 대사체의 전신노출이 각각 51%, 24%가 증가했다.
- 2) 저체중 환자
- 3) 정신질환이 있거나 병력이 있는 환자 또는 정신과적 사건을 일으킬 우려가 있는 의약품을 투여하는 환자

3. 이상반응

1) COPD에 대한 임상시험에서 약 16%의 환자들이 이 약에 대한 이상반응 (위약군은 5%)을 경험하였다. 가장 흔한 이상반응은 설사(5.9%), 체중 감소(3.4%), 구역(2.9%), 복통(1.9%) 및 두통(1.7%)이었다. 이상반응의 대부분은 경증이거나 중등증이었고, 치료 첫 주에 주로 발생하였으며, 대부분 치료 지속시 소실되었다.

2) 임상시험에서 보고된 이상반응을 아래 표에 기관별 발현빈도에 따라 내림차순으로 기재하였다. 빈도는 다음과 같이 정의된다: 매우 흔하게 ($\geq 1/10$); 흔하게 ($\geq 1/100$, $< 1/10$); 흔하지 않게($\geq 1/1,000$, $< 1/100$); 드물게 ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$); 매우 드물게 ($< 1/10,000$)

표 1. COPD 임상시험에서 로플루밀라스트 투여시 보고된 이상반응

기관계 분류	흔하게 ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	흔하지 않게 ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$)	드물게 ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$)
면역계 장애		과민반응	혈관부종
내분비계 장애			여성형유방증
대사 및 영양 장애	체중 감소, 식욕 감소		
정신계 장애	불면	불안	자살 관념 및 행동, 우울증, 신경과민, 공황발작
신경계 장애	두통	떨림, 어지러움, 현훈	미각이상
순환계 장애		심계항진	
호흡기계, 흉부 및 종격 장애			기도 감염 (폐렴 제외)
위장관계 장애	설사, 구역, 복통	위염, 구토, 위-식도 역류성 질환, 소화불량	혈변, 변비
간담도계 장애			감마글루타밀전이효소(GGT) 상승, 아스파르테이트아미노전이효소(AST) 증가
피부 및 피하조직 장애		발진	두드러기
근골격계 및 결합조직 장애		근육연축 및 근쇠약, 근육통, 등통증	혈중 크레아티닌포스포키나제 증가
전신 및 투여부위 장애		권태감, 무력증, 피로	

3) 임상시험 및 시판 후 경험에서, 드물게 자살 관념 및 행동(자살 포함)이 보고되었다. 환자 및 보호자는 자살 관념이 발생할 경우 의사에게 알리도록 교육을 받아야 한다.

4) 이 약을 투여받은 서양인의 안전성 데이터군(n=5128)과 아시아인 대상 임상시험에 참여한 한국인 환자군(n=102)의 이상반응을 비교한 결과, 한국인에서 발현율이 5%이상이고, 서양인보다 더 많이 발현된 이상반응은 다음과 같다.: 상기도감염(20.6%), 식욕감소(14.7%), 설사(13.7%), 체중감소(8.8%).

5) 국내 시판 후 조사 결과

국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 1,556명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 43.32% (674/1,556명, 총 1,354건)로 보고되었다. 이 중 인과관계와 상관없는 중대한

이상사례 및 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응은 발현 빈도에 따라 아래 표에 나열하였다. 빈도는 다음과 같이 정의된다: 매우 흔하게 ($\geq 1/10$); 흔하게 ($\geq 1/100$, $< 1/10$); 흔하지 않게($\geq 1/1,000$, $< 1/100$); 드물게 ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$); 매우 드물게 ($< 1/10,000$)

발현빈도	기관계 분류	인과관계와 상관없는 중대한 이상사례 6.75%(105/1,556명, 149건)	인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응 0.45%(7/1,556명, 10건)
흔하게	호흡기계 장애	COPD악화, 호흡곤란	-
	방어기전 장애	폐렴	-
흔하지 않게	위장관계 장애	복통, 식욕감소	-
	호흡기계 장애	객혈, 기흉	-
	중추 및 말초신경계 장애	어지러움	-
	방어기전 장애	상기도 감염	폐렴
	전신적 장애	무력증, 상세불명의 탈장	-
	신생물	폐암	-
	심근, 심내막, 심막, 판막 장애	심근경색증	-
드물게	위장관계 장애	설사, 구역, 소화불량, 위염, 치질, 항문불쾌감, 위장염, 소화궤양	위장염
	호흡기계 장애	기침, 천식, 폐질환(폐결절)	COPD악화, 호흡곤란, 객혈
	중추 및 말초 신경계 장애	신경병증(특발성)	-
	방어기전 장애	폐농양, 인플루엔자 바이러스 B 감염, 패혈성 쇼크, 폐결핵	-
	전신적 장애	발열	-
	근골격계 장애	등통증, 골관절염	-
	정신 장애	우울한 기분, 약물중독	-
	대사 및 영양 장애	고혈당증	-
	신생물	대장용종, 위암, 식도암, 직장암, 양성신장신생물	위암, 직장암
	일반적 심혈관 장애	실신	-
	간 및 담도계 장애	ALT증가, AST증가, 알코올성 간질환	ALT증가, AST증가
	비뇨기계 장애	배뇨장애	-
	심근, 심내막, 심막, 판막 장애	불안정협심증, 심근병증	-
	기타	척추골절, 늑골골절	-

또한, 인과관계와 상관없는 예상하지 못한 이상사례와 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응은 발현빈도에 따라 다음의 표에 나열하였다.

발현빈도	기관계 분류	인과관계와 상관없는 예상하지 못한 이상사례 21.02%(3270/1,556명, 572건)	인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응 5.78%(90/1,556명, 107건)
	위장관계 장애	복부불편감	-

흔하게	호흡기계 장애	호흡곤란, COPD악화, 기침, 가래질환	-
	방어기전 장애	폐렴	-
	전신적 장애	가슴통증	-
흔하지 않게	위장관계 장애	구강건조, 치통, 치질, 구내염	복부불편감, 구강건조
	호흡기계 장애	객혈, 콧물, 가래증가, 인후통, 기흉, 천식, 폐질환(폐결절)	호흡곤란, COPD악화
	중추 및 말초 신경계 장애	무감각, 감각이상, 목소리변성	무감각
	방어기전 장애	-	폐렴
	전신적 장애	하지통증, 가슴불편함, 옆구리통증, 발목부종, 발열, 상세불명의 탈장, 말초부종, 사지통증	가슴통증, 하지통증, 가슴불편함, 발열
	근골격계 장애	관절통증, 목/어깨통증, 다리무력증, 골관절염	-
	정신장애	수면장애, 졸음	수면장애, 졸음
	대사 및 영양 장애	고혈당증, 고칼륨혈증	-
	피부 및 부속기관 장애	가려움증	가려움증
	신생물	폐암, 대장용종	-
	일반적 심혈관 장애	고혈압	고혈압
	간 및 담도계 장애	ALT증가	ALT증가
	비뇨기계 장애	요백혈구증가	-
	시각 장애	건성안	-
	심근, 심내막, 심막, 판막 장애	관상동맥폐색, 심근경색증	-
	기타	척추골절, 피부열상	-
드물게	위장관계 장애	복부팽만, 항문통, 항문불쾌감, 십이지장염, 연하곤란, 위궤양, 위장염, 잇몸통증, 배변횟수증가, 구강불편감, 소화궤양, 뒤무직	구내염, 연하곤란, 위장염, 배변횟수증가, 구강불편감, 뒤무직
	호흡기계 장애	기관지확장증, 흉막통증, 수포음, 호흡부전,	기침, 가래질환, 객혈, 콧물, 천식
	중추 및 말초 신경계 장애	작열감, 당뇨병성신경병증, 신경병증(특발성), 다발신경병증	목소리변성, 작열감, 다발신경병증
	방어기전 장애	폐농양, 인플루엔자 바이러스 B 감염, 비염, 패혈성쇼크, 부비동염, 화농성객담, 아구창, 손발톱백선증, 발백선증, 폐결핵	아구창
	전신적 장애	얼굴부종, CRP증가, 오한, 유두통증, 전신부종	상세불명의 탈장, 말초부종, 얼굴부종, CRP증가, 오한, 전신부종
	근골격계 장애	혈관절증, 목경직, 골다공증	다리무력증, 골관절염, 목경직
	정신 장애	착란, 약물중독, 환청	-
	대사 및 영양 장애	고지혈증, 당뇨병, 전해질이상, 통풍, 고콜레스테롤혈증, 저혈당증, 혈중칼륨감소, 갈증, 혈중요산증가	고칼륨혈증, 갈증, 혈중요산증가
	피부 및 부속기관 장애	연조직염, 피부염, 피부통증, 땀증가	피부통증, 땀증가
	신생물	위암, 식도암, 양성뇌하수체종양, 직장암, 양성신장신생물	위암, 직장암

일반적 심혈관 장애	심부전, 실신	-
간 및 담도계 장애	알코올성간질환, ALP증가, 지방간	-
비뇨기계 장애	배뇨장애, 혈뇨, 신부전, 빈뇨, 배뇨지체	요백혈구증가, 혈뇨, 빈뇨
시각 장애	백내장, 각막궤양, 안구감염, 황반변성, 시야흐림	건성안, 백내장, 황반변성, 시야흐림
심근, 심내막, 심막, 판막 장애	불안정협심증, 심근병증	-
생식기능 장애	서혜부탈장, 전립선비대	서혜부탈장
혈관 장애	뇌허혈, 혈관통	뇌허혈
중독 관련 용어	진폐증	-
적혈구 장애	빈혈	-
기타	타박상, 늑골골절, 수술후통증	-

4. 일반적주의

- 1) 급성 기관지연축의 완화를 위해 이 약을 응급치료제로 사용해서는 안된다.
- 2) 체중 감소 : 위약대조 1년 임상시험에서 체중감소가 위약군(7%)에 비해 이 약 투여군(20%)에서 더 빈번하게 나타났다. 대부분의 환자들은 이 약의 중단 3개월 후에 체중을 회복하였다. 이 약을 투여하는 저체중 환자들은 정기적으로 체중을 모니터링해야한다. 설명되지 않는 임상적으로 우려할만한 체중 감소의 경우, 이 약의 투여를 중단하고 체중을 추적 관찰한다.
- 3) 정신 질환 : 이 약은 불면, 불안, 신경과민 및 우울증과 같은 정신 질환의 위험 증가와 관련이 있다. 과거 우울증 병력 여부와 상관없이 주로 이 약의 치료 초기 수 주 이내에 자살 관념 및 행동(자살 포함)이 드물게 보고되었다. 환자가 이전의 또는 현재의 정신과적 증상을 알렸거나 정신과적 사건을 일으킬 우려가 있는 다른 의약품을 병용 투여하고 있다면 이 약의 치료 시작과 치료 지속에 대해 치료효과 대비 위험성을 주의 깊게 평가해야 한다. 환자 및 보호자는 환자의 행동 또는 기분의 변화, 자살 관념을 의사에게 알리도록 교육을 받아야 한다. 정신과적 증상이 발현되거나 기존 정신과적 증상의 악화, 자살 관념, 또는 자살시도가 나타난다면 이 약의 투여 중단이 권장된다.

5. 상호작용

- 1) CYP3A4, CYP2C19 및 CYP1A2 저해제 : CYP1A2/2C19/3A4 억제제들과의 병용은 총 PDE4 저해 활성의 증가와 지속적인 불내성을 일으킬 수 있다. 이러한 경우에는, 로플루밀라스트 치료는 재평가되어야 한다. 로플루밀라스트의 phase 1 대사는 CYP3A4와 CYP1A2가 주로 관련하며, CYP2C19는 일부 관여한다. 에리트로마이신과 케토코나졸(CYP3A4 저해제)은 병용 투여 시 총 PDE4 저해 활성이 약 9% 증가했다. 에녹사신(CYP3A4/CYP1A2 저해제)과 플루복사민과 시메티딘(CYP1A2/CYP2C19

/CYP3A4 저해제)을 병용 투여 시 총 PDE4 저해 활성은 각각 25%, 59% 및 47% 증가했다.

2) CYP450 효소 유도제 : 강력한 CYP450 유도제 (예, 리팜피신, 페노바르비탈, 카르바마제핀, 페니토인)과 병용투여시 로플루밀라스트의 치료적 유효성을 감소시킬 수 있다. 리팜피신과 병용투여시 총 PDE4 저해활성이 약 60% 감소했다.

3) 테오필린 : 테오필린과 병용 투여 시 총 PDE4 저해 활성이 8% 증가했다. 만성폐쇄성폐질환의 유지 치료를 위해 테오필린과 병용 투여를 뒷받침하는 임상적 자료가 없으므로 병용 투여는 권장되지 않는다.

4) 경구피임약(게스토덴과 에티닐에스트라디올) : 경구 피임약과 병용투여시 총 PDE4 저해 활성이 17% 증가했다.

5) 흡입용 살부타몰, 포르모테롤, 부데소니드 및 경구 몬테루카스트, 디곡신, 와파린, 실데나필 및 미다졸람에서는 상호작용이 관찰되지 않았다.

6) 제산제 (수산화알루미늄 및 수산화마그네슘)와의 병용 투여는 로플루밀라스트 또는 대사체인 N-산화물의 흡수 또는 약동학적 양상을 변화시키지 않았다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부: 이 약은 임신 중이거나 피임법을 사용하지 않는 가임여성에게 권장되지 않는다. 이 약의 임부 투여에 대해 잘 조절되고 적절하게 연구된 자료는 없다. 동물 실험에서 생식 독성이 나타났고, 로플루밀라스트는 임신한 랫트에서 태반을 통과하는 것으로 나타났다.

2) 수유부: 이 약은 수유 중에 투여해서는 안된다. 동물시험에서 로플루밀라스트 및 대사체는 유즙으로 분비되었다. 모유수유아에 대한 위험성을 배제할 수 없다.

3) 수태력에 대한 영향

사람에 대한 정자형성 시험에서 이 약의 3개월 투여 및 이후 3개월 투여중단기간동안 정액 또는 생식 호르몬에 대한 영향은 없었다.

7. 소아에 대한 투여

18세 미만의 소아환자에 대한 이 약의 투여는 안전성·유효성이 확립된 바 없으므로 투여해서는 안 된다.

8. 고령자에 대한 투여

연령에 따라 특별한 용량조절이 필요하지 않다.

9. 과량투여시의 처치

1) 증상 : 이 약의 단위 경구 용량 2,500 마이크로그램 및 5,000 마이크로그램(권장 용량의 10배) 투여에서 다음 증상의 발현이 증가했다.: 두통, 위장관 장애, 어지러움, 심계항진, 두부경중감(light-headedness), 끈적한 느낌(clamminess) 및 동맥성 저혈압.

2) 처치 : 과량 투여 발생시, 환자에 대해 면밀하게 모니터링을 하고, 적절한 보조치료법을 실시한다. 로플루밀라스트는 단백결합률이 높은 약물로 혈액투석은 효과적인 방법이 아니다. 로플루밀라스트가 복막 투석에 의해 투석 가능한 지는 알려져 있지 않다.

10. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 의약품의 오용에 따른 사고 발생이나 의약품 품질저하의 원인이 될 수 있으므로 원래의 용기에 보관한다.