

사용상의주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 이 약의 주성분 또는 첨가제에 대한 과민반응이 있는 환자
- 2) 중증의 신장장애 환자 (크레아티닌 청소율 < 30 mL/min)
- 3) 중등증 또는 중증의 간장애 환자
- 4) 강력한 CYP3A4 억제제 (예: 이트라코나졸, 케토코나졸, 보리코나졸, 포사코나졸, HIV 단백질분해효소 억제제, 클래리스로마이신, 텔리스로마이신, 네파조돈)와의 병용투여 환자
- 5) 아미오다론이 아닌 항부정맥제 Class Ia (예: 퀴니딘) 또는 Class III (예: 도페틸라이드, 소타롤)과의 병용투여 환자
- 6) 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 (750밀리그램에 한함).

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 1) 다음과 같이 노출량 증가가 예상되는 환자에게 라놀라진을 처방하거나 증량 할 경우 주의를 기울여야 한다:

- 중등도 CYP3A4 억제제와의 병용투여 환자
- P-gp 억제제와의 병용투여 환자
- 경증의 간장애 환자
- 경증 내지 중등증의 신장장애 환자 (크레아티닌 청소율 30 - 80 mL/min) 환자
- 고령자
- 저체중 환자 (≤ 60 kg)
- 중등증 내지 중증의 울혈성 심부전 환자 (NYHA Class III-IV) 환자

- 2) 1) 항에 해당되는 요인들을 복합적으로 가지고 있는 환자들의 경우, 노출량의 추가적인 증가가 예상된다. 용량 의존적인 부작용이 발생할 가능성이 있다. 이 약을 이러한 요인 몇 가지를 복합적으로 가지고 있는 환자

들에게 사용할 경우, 이상사례에 대한 모니터링을 자주 실시하고, 필요한 경우 용량을 감소시키거나 치료를 중단해야 한다.

3) 1) 항에 해당되는 환자들에게 이상사례를 발생시킬 수 있는 노출량 증가에 대한 위험은, CYP2D6 대사 능력을 가진 대상자 (extensive metabolisers, EM)보다 CYP2D6 활성이 없는 환자 (poor metabolisers, PM)에서 더 높다 ('12. 전문가를 위한 정보' 참조). 상기 2) 항의 주의사항은 CYP2D6 PM 환자에서의 위험에 근거하며, CYP2D6 상태를 알지 못하는 경우에도 요구된다. CYP2D6 EM 환자들의 경우 상기 2) 항의 예방조치에 대한 필요성은 더 낮다. 환자의 CYP2D6 상태가 (예를 들어, 유전형 확인을 통해) EM으로 확인되었거나 EM인 것으로 이전에 알려진 경우, 그러한 환자가 위의 위험요인 몇 가지를 복합적으로 가지고 있는 경우 이 약은 주의하여 투여가 가능하다.

4) 이 약은 황색4호(타르트라진)를 함유하고 있으므로 이 성분에 과민하거나 알레르기 병력이 있는 환자에는 신중히 투여한다 (750밀리그램에 한함).

3. 이상반응

이 약을 투여 받은 환자들에서 나타난 이상사례는 대체로 경증 내지 중등증이며 보통 치료 후 처음 2 주 이내에 발생된다. 이러한 이상사례는 이 약으로 치료를 받은 만성 협심증 환자 총 1,030 명이 포함된 3 상 임상개발 프로그램 중 보고되었다.

치료와 관련성이 있는 것으로 간주된 이상사례는 기관 별 발현빈도에 따라 정리되어 있다. 발현빈도는 다음과 같이 정의되었다. 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 ($\leq 1/10,000$).

발현부위별	발현빈도	이상반응
대사 및 영양장애	흔하지 않게	식욕부진, 식욕감퇴, 탈수
	드물게	저나트륨혈증
정신장애	흔하지 않게	불안, 불면증, 착란상태, 환각
	드물게	지남력장애
신경계장애	흔하게	어지러움, 두통
	흔하지 않게	졸음증, 실신, 감각저하, 졸림, 진전, 체위성어지럼증, 감각이상
	드물게	기억상실증, 의식의우울한정도, 의식소실, 협조이상, 보행장애, 이상후각
눈장애	흔하지 않게	시야흐림, 시각장애, 복시
귀 및 미로 장애	흔하지 않게	현기증, 이명
	드물게	청력손상
혈관장애	흔하지 않게	안면홍조, 저혈압
	드물게	말초냉감, 기립성저혈압
호흡기, 흉곽 및 종격장애	흔하지 않게	호흡곤란, 기침, 코피
	드물게	목구멍긴장
	흔하게	변비, 구토, 구역

위장관 장애	흔하지 않게	복통, 구강건조, 소화불량, 복부팽만, 위불편감
	드물게	췌장염, 미란성십이지장염, 구강감각저하
피부 및 피하조직장애	흔하지 않게	가려움증, 땀과다증
	드물게	혈관부종, 알레르기성피부염, 두드러기, 식은땀, 발진
근골격 및 결합조직장애	흔하지 않게	팔다리통증, 근육경련, 관절부기, 근육쇠약
신장 및 요로장애	흔하지 않게	배뇨곤란, 혈뇨, 착색뇨
	드물게	급성신부전, 소변정체
생식계 및 유방장애	드물게	발기기능장애
전신 장애 및 투여 부위 병태	흔하게	무력증
	흔하지 않게	피로, 말초부종
임상검사	흔하지 않게	혈액크레아티닌증가, 혈액요소증가, 교정된QT간격증가, 혈소판수 또는 백혈구수증가, 체중감소
	드물게	간효소수치상승

1) 이상사례 프로파일은 대체로 MERLIN-TIMI 36 시험에서 확인된 것과 비슷하였다. MERLIN-TIMI 36 장기 시험에서, 급성 심부전은 위약 및 라놀라진 투여 군 모두에서 1% 미만의 발현율로 보고되었다. 다른 항협심 증 약물과 함께 치료할 경우 이상사례 발생 위험이 보다 높을 것으로 간주될 수 있는 환자들 (예: 당뇨병, Class I 및 II 심부전, 또는 폐쇄성 기도질환 환자)에 대한 평가 결과, 이러한 상태가 임상적으로 유의한 이상사례 발생을 증가와 관련 없음이 확인되었다.

2) PCI 후 불완전한 재관류 병력을 가진 환자가 라놀라진을 최대 1000 mg 1 일 2 회 또는 위약을 약 70 주 간 투여 받은 RIVER-PCI 임상시험 (‘12. 전문가를 위한 정보’ 참조)에서 라놀라진으로 치료 받은 환자군의 이상사례 발생률이 증가했다. 이 연구에서, 라놀라진 군의 울혈성 심부전 보고율이 더 높았다 (라놀라진 2.2 % vs. 위약 1.0 %). 또한 일과성 허혈발작은 위약과 비교하여 라놀라진 1000 mg 1 일 2 회 (라놀라진 1.0 % vs. 위약 0.2 %) 환자에서 더 자주 발생했다. 그러나 뇌졸중의 발생률은 치료 군 간에 유사했다 (라놀라진 1.7 % vs. 위약 1.5 %).

3) 특수한 환자군

일반적으로, 이상사례는 고령자와 신장애 환자에서 보다 빈번하게 발생되었다. 그러나, 이러한 하위그룹에서 발생한 이상사례의 종류는 일반인에서 관찰된 것과 비슷하였다.

① 고령자

가장 흔하게 보고된 이상사례 가운데, 다음 이상사례는 보다 낮은 연령대의 환자 (만 75 세 미만)와 비교하여 고령 (만 75 세 이상)의 환자에서 이 약 (위약으로 교정한 발생빈도) 투여 시 더 자주 발생되었다 (만 75세 이상 vs. 만 75세 미만): 변비 (8% vs. 5%), 구역 (6% vs. 3%), 어지러움 (13% vs. 7%), 저혈압 (5% vs. 1%), 구토 (4% vs. 1%).

② 신장애 환자

신기능이 정상 (크레아티닌 청소율 > 80 mL/min)인 환자와 비교하여 경증 또는 중등증 신장애 (크레아티닌 청소율 $\geq 30 - 80$ mL/min)인 환자들에서, 가장 흔하게 보고된 이상사례 및 그 위약으로 교정한 발생빈도에는 다음이 포함되었다 (경증 또는 중등증 신장애 vs. 정상 신기능): 변비 (8% vs 4%), 어지러움 (7% vs 5%), 구역 (4% vs 2%).

③ 저체중 환자

일반적으로, 저체중 (≤ 60 kg) 환자들에서 보고된 이상사례의 종류와 발생빈도는 보다 높은 체중 (> 60 kg)의 환자들과 비슷하였다. 그러나, 다음의 흔하게 발생한 이상사례의 위약으로 교정한 발생빈도는 저체중 환자에서 고체중 환자보다 더 높았다 (≤ 60 kg vs. > 60 kg): 구역 (14% vs. 2%), 구토 (6% vs. 1%), 저혈압 (4% vs. 2%).

4) 실험실 검사

미미하고, 임상적으로 유의하지 않고, 가역적인 혈청 크레아티닌 수치 증가가 이 약으로 치료받은 건강한 자원자와 환자들에서 관찰되었다. 이러한 결과와 관련된 신장 독성은 없었다. 건강한 자원자를 대상으로 한, 신기능에 따른 라놀라진의 약동학평가 시험에서 크레아티닌 청소율 감소가 입증되었고 사구체여과율은 변화가 없었으며 이는 크레아티닌의 신세뇨관 분비 억제와 일치하는 것으로 확인되었다.

4. 일반적 주의

1) QT 간격연장 : 환자와 건강한 자원자로부터 얻은 통합 데이터에 대한 인구기반 분석에서, 혈장 농도-QTc 관계의 기울기가 1000 ng/mL 당 2.4 msec인 것으로 추정되었고 이는 라놀라진 500 - 1000 mg 1일 2회에 대한 혈장 농도 범위에서 2 - 7 msec 증가와 대략적으로 동등하다는 사실이 입증되었다. 그에 따라, 선천성 QT 간격 연장 증후군 병력 또는 가족력이 있는 환자, 알려진 후천성 QT 간격 연장이 있는 환자, QTc 간격에 영향을 미치는 약물로 치료받은 환자를 치료할 경우 주의하여 관찰해야 한다 ('5. 상호작용' 참조).

2) 약물상호작용: CYP3A4 유도제와 병용투여 시 효과부족이 발생할 것으로 예상된다. 이 약은 CYP3A4 유도제 (예: 리팜피신, 페니토인, 페노바르비탈, 카바마제핀, 성요한풀)로 치료받고 있는 환자들에게 투여해서는 안 된다 ('5. 상호작용' 항 참조).

3) 신장애 환자: 신기능은 연령에 따라 감소되므로 라놀라진으로 치료하는 동안 신기능을 정기적으로 검사하는 것이 중요하다 ('용법·용량' 및 '3. 이상반응' 항 참조).

4) 나트륨: 이 약은 1개의 서방정 당 1mmol (23밀리그램) 미만의 나트륨을 함유하고 있다.

5. 상호작용

1) 라놀라진에 대한 다른 의약품의 영향

① CYP3A4 또는 P-gp 억제제:

라놀라진은 사이토크롬 CYP3A4 의 기질이다. CYP3A4 억제제는 라놀라진의 혈장 농도를 증가시킨다. 용량 관련 이상사례 (예: 구역, 어지러움)의 잠재적인 발생 가능성도 혈장 농도 증가에 따라 증가될 수 있다. 라놀라진 치료 중 케토코나졸 200 mg 1 일 2 회와의 병용투여 시 라놀라진의 AUC 가 3.0 - 3.9 배까지 증가되었다. 라놀라진을 강력한 CYP3A4 억제제 (예: 이트라코나졸, 케토코나졸, 보리코나졸, 포사코나졸, HIV 단백질분해효소 억제제, 클라리스로마이신, 텔리스로마이신, 네파조돈)와 병용투여 해서는 안된다 ('1. 다음 환자에는 투여하지 말 것' 항 참조). 자몽 주스도 강력한 CYP3A4 억제제이다.

중등도의 CYP3A4 억제제인 딜티아젬 (180 - 360 mg 1 일 1 회)은 평균 라놀라진 항정상태 농도를 1.5 - 2.4 배 용량 의존적으로 증가시킨다. 딜티아젬 및 기타 중등도의 CYP3A4 억제제 (예: 에리스로마이신, 플루코나졸)로 치료받은 환자들에 대해서는 이 약에 대한 신중한 용량 걱정이 권장된다. 이 약 용량의 하향 걱정이 요구될 수 있다 ('용법·용량' 및 '2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것' 항 참조).

라놀라진은 P-gp의 기질이다. P-gp의 억제제 (예: 시클로스포린, 베라파밀)는 라놀라진의 혈장 농도를 증가시킨다. 베라파밀 (120 mg 1 일 3 회)은 라놀라진의 항정상태 농도를 2.2 배 증가시킨다. P-gp 억제제로 치료받은 환자들에 대해서는 이 약에 대한 신중한 용량 걱정이 권장된다. 이 약 용량의 하향 걱정이 요구될 수 있다 ('용법·용량' 및 '2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것' 항 참조).

② CYP3A4 유도제:

리팜피신 (600 mg 1 일 1 회)은 라놀라진의 항정상태 농도를 약 95 % 감소시킨다. CYP3A4 유도제 [예: 리팜피신, 페니토인, 페노바르비탈, 카르바마제핀, 성요한풀 (St. John's wort)]를 투여하는 동안 이 약 치료를 시작해서는 안 된다 ('4. 일반적 주의' 항 참조).

③ CYP2D6 억제제:

라놀라진은 CYP2D6 에 의해 부분적으로 대사된다. 그에 따라, 이러한 효소의 억제제는 라놀라진의 혈장 농도를 증가시킬 수 있다. 이 약을 1회 1,000 mg 씩 1일 2회 반복 투여하는 건강한 자원자에 강력한 CYP2D6 억제제인 파록세틴을 20 mg 씩 1 일 1 회 투여 시 라놀라진의 항정상태 혈장 농도를 평균 1.2 배까지 증가시켰다. 용량 조절은 요구되지 않는다. 500 mg 1 일 2 회 용량에서, CYP2D6 의 강력한 억제제와 병용투여 시 라놀라진 AUC가 약 62 % 증가될 수 있다.

2) 다른 의약품에 대한 라놀라진의 영향

라놀라진은 P-gp의 중간 정도 내지 강력한 억제제이며 CYP3A4의 약한 억제제이므로, P-gp 또는 CYP3A4 기질의 혈장 농도를 증가시킬 수 있다. P-gp에 의해 수송되는 약물의 조직 분포가 증가될 수 있다.

민감한 CYP3A4 기질 (예: 심바스타틴, 로바스타틴) 및 좁은 치료범위를 갖는 CYP3A4 기질 (예: 시클로스포린, 타크로리무스, 시롤리무스, 에베로리무스)의 용량 조절이 필요할 수 있다. 라놀라진이 이러한 약물의 혈장 농도를 증가시킬 수 있기 때문이다.

사용 가능한 데이터는 라놀라진이 CYP2D6의 약한 억제제라는 사실을 제시해준다. 이 약 750 밀리그램 1 일 2 회 투여 시 메토프롤롤의 혈장 농도는 1.8 배까지 증가되었다. 그에 따라, 메토프롤롤 또는 기타 CYP2D6 기질 (예: 프로파페논 및 플레카이니드 또는, 보다 낮은 정도로 삼환계 항우울제 및 항정신병약물)에 대한 노출량은 이 약과 병용투여 시 증가될 수 있으며 그에 따라 이러한 의약품은 보다 낮은 용량으로 투여해야 할 수 있다.

CYP2B6의 잠재적인 억제 가능성은 평가되지 않았다. CYP2B6 기질 (예: 부프로피온, 에파비렌즈, 사이클로포스파미드)과의 병용투여 시 주의를 기울여야 한다.

① 디곡신:

이 약과 디곡신을 병용 투여하였을 때 혈장 디곡신 농도가 평균 1.5 배 증가된 것으로 보고되었다. 그러므로, 이 약 치료 시작 및 종료 후 디곡신 농도를 모니터해야 한다.

② 심바스타틴:

심바스타틴 대사와 청소율은 CYP3A4에 매우 의존적이다. 라놀라진 1000 mg 1 일 2 회 투여 시 심바스타틴 락톤, 심바스타틴 산의 혈장 농도가 약 2 배까지 증가되었다. 횡문근융해증이 고용량의 심바스타틴과 관계가 있었고, 횡문근융해증 증례가 시판 후 경험에서 이 약과 심바스타틴을 투여 받은 환자들에서 관찰되었다. 이 약을 복용중인 환자들에 대해서는 심바스타틴 용량을 20 mg 1 일 1 회로 제한하도록 한다.

③ 아토르바스타틴:

라놀라진 1000 mg 1 일 2 회 투여 시 아토르바스타틴 80 mg 1 일 1 회의 C_{max} 및 AUC 가 각각 1.4 배와 1.3 배 증가되었고, 아토르바스타틴 대사체의 C_{max} 와 AUC 는 35% 이내로 변화하였다. 이 약을 복용할 경우 아토르바스타틴의 용량 제한 및 적절한 임상적 모니터링이 고려될 수 있다.

이 약을 복용할 경우 CYP3A4 (예: 로바스타틴)에 의해 대사되는 다른 스타틴계 약물의 용량 제한이 고려될 수 있다.

④ 타크로리무스, 시클로스포린, 시로리무스, 에베로리무스:

고령자에서 용량 적정은 신중하게 주의를 기울여 실시해야 한다 (‘2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것’ 항 참조). 고령자는 연령과 관련된 신기능 감소로 인해 라놀라진 노출이 증가되었을 수 있다 (‘12. 전문가를 위한 정보’ 항 참조). 이상사례 발생율은 고령자에서 더 높았다 (‘3. 이상반응’ 항 참조).

9. 과량 투여 시의 처치

- 1) 협심증 환자에 대한 경구 고용량 내약성 시험에서, 어지러움, 구역, 구토 발생률은 용량 의존적으로 증가되었다. 이러한 이상사례 이외에, 복시, 기면, 실신이 건강한 자원자를 대상으로 한 정맥 내 과량 투여 시험에서 관찰되었다.
- 2) 과량 투여가 발생한 경우, 환자를 면밀하게 모니터하고 증상에 따라 지지요법으로 치료를 실시해야 한다.
- 3) 라놀라진의 약 62%는 혈장 단백질에 결합되며 그에 따라, 혈액투석에 의해 완전한 제거가 발생할 가능성은 적다.

10. 적용상의 주의

운전 및 기계 작동 능력에 대한 이 약의 영향을 조사하는 연구는 실시되지 않았다. 이 약은 어지러움, 시야흐림, 복시, 착란상태, 협조이상, 환각을 유발할 수 있으며 (‘3. 이상반응’ 항 참조), 운전 및 기계 작동 능력에도 영향을 미칠 수 있다.

11. 보관 시 주의사항

- 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
- 2) 의약품을 원래의 용기에 보관하고, 사용(유효)기간이 경과한 뒤에는 사용하지 않도록 한다.

12. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용

라놀라진의 작용기전은 거의 알려져 있지 않다. 라놀라진은 심장세포에서 후기 나트륨 유입의 억제를 통해 항협심증 효과를 나타낼 수 있다. 이는 세포내 나트륨 축적을 감소시키며 결과적으로 세포내 칼슘 과부하를 감소시킨다. 라놀라진은 허혈 중, 후기 나트륨 유입 억제를 통해 세포내 이온 불균형을 감소시키는 것으로 간주된다.

이러한 세포의 칼슘 과부하 감소는 심근 이완을 향상시키며 그에 따라 좌심실의 이완성 경직을 감소시킬 것으로 예상된다. 라놀라진의 이러한 효과는 심박수나 혈압의 감소 또는 혈관확장에 의존적이지 않다.

2) 약동학적 정보

라놀라진 경구 투여 후, 최고 혈장 농도 (C_{max})는 일반적으로 2 - 6 시간 사이에 관찰된다. 항정상태는 1 일 2 회 투여한 후 일반적으로 3 일 이내에 도달된다.

① 흡수

속방형 라놀라진 정제를 경구 투여한 후 라놀라진의 평균 절대 생체이용율은 35 - 50%으로, 개인 간 큰 변동성을 나타내었다. 라놀라진의 노출은 용량 비례적인 수준보다 더 크게 증가한다. 용량이 500 mg 에서 1000 mg 1 일 2 회로 증가됨에 따라 항정상태 AUC 는 2.5 - 3 배 증가되었다. 건강한 자원자에 대한 약동학시험에서, 500 mg 1 일 2 회 투여 후 항정상태 C_{max} 는 평균 약 1,770 (SD 1,040) ng/mL, 항정상태 AUC_{0-12} 는 평균 13,700 (SD 8,290) ng x h/mL 이었다. 음식물은 라놀라진의 흡수 속도와 정도에 영향을 미치지 않는다.

② 분포

라놀라진의 약 62%가 혈장 단백질에 결합하며, 주로 알파-1산 당단백질 (alpha-1 acid glycoprotein)에, 알부민에 대해서는 약하게 결합한다. 평균 항정상태 분포용적 (V_{ss})은 약 180 L 이다.

③ 대사

라놀라진은 빠르고 광범위한 대사가 진행된다. 건강한 성인에서, 500 mg 의 [14 C]-라놀라진 단회 경구 투여 후 방사능의 약 13%가 혈장에서 검출된다. 인간 혈장 (대사체 47 개), 소변 (대사체 100 개 이상) 및 대변 (대사체 25 개)에서 다수의 대사체가 확인되었다. 14 개의 1 차 경로가 확인되었고, 이 가운데 O-탈메틸화 및 N-탈알킬화가 가장 중요하다. 인간 간 마이크로솜을 이용한 시험관내 시험에서 라놀라진은 주로 CYP3A4 의해 그리고 CYP2D6 에 의해 대사되었다. 500 mg 1 일 2 회 투여에서, CYP2D6 활성이 없는 대상자 (poor metabolisers, PM)는 CYP2D6 대사 활성이 있는 대상자 (extensive metabolisers, EM)보다 AUC 가 62% 더 높았으며, 1000 mg 1 일 2 회 투여 시 그 차이는 25%였다.

④ 배설

라놀라진은 주로 대사에 의해 제거된다. 투여된 용량의 5% 미만이 미변화체로 소변과 대변으로 배설된다. 건강한 자원자에게 500 mg 의 [14 C]-라놀라진을 단회 경구 투여한 후, 방사능의 73% 가 소변에서 회수되었고 25% 는 대변에서 회수되었다.

라놀라진의 청소율은 용량 의존적이며 용량 증가에 따라 감소된다. 제거 반감기는 정맥내 투여 후 대략 2 - 3 시간이다. 라놀라진을 경구 투여한 후 항정상태에서 말단 제거반감기는 흡수속도 제한적인 제거로 인해 약 7 시간이다.

⑤ 특수 집단

라놀라진의 약동학 파라미터에 영향을 미치는 다양한 인자에 대하여, 928 명의 협심증 환자 및 건강한 대상자에 대해 실시된 집단약동학 평가에서 평가되었다.

가. 성별

성별은 약동학 파라미터에 임상적으로 유의미한 영향을 미치지 않았다.

나. 고령자

연령은 그 자체로 약동학 파라미터에 대해 임상적으로 유의미한 영향을 미치지 않았다. 그러나, 고령 환자들은 신기능의 연령 관련 감소로 인해 라놀라진 노출량이 증가되었을 수 있다.

다. 체중

체중이 70 kg 인 대상자와 비교하여, 체중이 40 kg 인 대상자에서 노출량은 약 1.4 배 더 높을 것으로 예상되었다.

라. 울혈성 심부전 (congestive heart failure, CHF)

NYHA Class III 및 IV 에서 혈장 농도가 약 1.3 배 더 높을 것으로 예상되었다.

마. 신장애 환자

라놀라진의 약물동태에 대한 신기능의 영향을 평가한 시험에서, 라놀라진 AUC 는 신기능이 정상인 대상자와 비교하여 경증, 중등증, 중증의 신장애 환자에서 평균 1.7 - 2 배 더 높았다. 신장애 환자에서 AUC 의 개인 간 변동성이 컸다. 대사체의 AUC 는 신기능 감소에 따라 증가되었다. 신기능 감소에 따른 라놀라진 노출 증가 대비 약리학적 활성이 있는 라놀라진 대사체 GS-450216 의 AUC 는 중증의 신장애 환자에서 5 배 증가되었다.

집단약동학 분석 결과, 중등증의 신장애 (크레아티닌 청소율 40 mL/min) 환자에서 라놀라진 노출은 1.2 배 증가할 것으로 예상되었다. 중증의 신장애 (크레아티닌 청소율 10 - 30 mL/min) 환자에서 라놀라진 노출은 1.3 - 1.8 배 증가할 것으로 예상되었다. 라놀라진 약동학에 대한 투석의 영향은 평가되지 않았다.

바. 간장애 환자

라놀라진의 약물동태는 경증 또는 중등증 간장애 환자에서 평가되었다. 중증의 간장애 환자에 대한 데이터는 없다. 라놀라진 AUC 는 경증의 간장애 환자에서는 영향을 받지 않았으나, 중등증의 간손상이 있는 환자에서는 1.8 배 증가되었다. QT 간격연장은 이러한 환자들에서 보다 더 두드러졌다.

사. 소아 환자

라놀라진의 약동학 파라미터는 소아 (< 만 18 세)에서 연구되지 않았다.

3) 임상시험 정보

임상시험에서 단독요법 또는 다른 항협심증 치료제의 부가요법으로 만성 협심증 환자의 치료에서 이 약의 유효성과 안전성이 입증되었다.

핵심시험 CARISA 에서, 이 약은 아테놀롤 50 mg 1 일 1 회, 암로디핀 5 mg 1 일 1 회, 또는 딜티아젬 180 mg 1 일 1 회 치료에 추가되었다. 823 명의 환자 (여성 23%)가 이 약 750 mg 1 일 2 회, 1000 mg 1 일 2 회, 또는 위약 치료를 12 주간 받도록 무작위 배정되었다.

이 약을 부가요법으로 사용하였을 때, 위약과 비교하여 라놀라진 두 용량 모두에서 12 주 후 운동시간 연장 측면에서 우수한 유효성을 나타내는 것으로 입증되었다. 그러나, 두 용량 간에 운동시간 차이는 없었다 (위약과 비교하여 24 초; $p \leq 0.03$). 이 약은 위약과 비교하여 1 주간 협심증 발작 횟수와 속효성 니트로글리세린 사용량을 유의하게 감소시켰다.

이 약에 대한 내성은 치료 중 발생되지 않았고 급작스런 치료 중단 후에도 협심증 발작의 반동작용 증가는 관찰되지 않았다. 여성에서 운동시간의 향상은 1000 mg 1 일 2 회 투여 남성에서의 향상 정도의 약 33%였다. 그러나, 남성 및 여성 모두에서 협심증 발작 빈도와 니트로글리세린 사용량이 유사하게 감소되었다. 용량 의존적인 부작용 발생률과 750 및 1000 mg 1 일 2 회 투여의 유사한 유효성을 고려할 때, 최대용량 750 mg 1 일 2 회가 권장된다.

핵심시험 ERICA 에서, 이 약은 암로디핀 10 mg 1 일 1 회 (최대 허용량) 치료에 추가되었다. 565 명의 환자들이 암로디핀 10 mg 1 일 1 회와의 병용요법에 추가하여 이 약 500 mg 1 일 2 회 또는 위약을 1 주 동안 투여 받은 다음, 이 약 1000 mg 1 일 2 회 또는 위약 치료를 6 주간 받도록 무작위 배정되었다. 또한, 베이스라인에서 시험대상자의 45%는 지속형 질산염 제제를 투여받고 있었다. 이 약은 위약 대비 1 주간 협심증 발작 횟수 ($p = 0.028$) 및 속효성 니트로글리세린 사용량 ($p = 0.014$)을 유의하게 감소시켰다. 주간 평균 협심증 발작 횟수 및 니트로글리세린 사용량은 대략 1 씩 감소되었다.

주요 용량범위 확인시험 MARISA 에서, 라놀라진은 단독요법으로 사용되었다. 191 명의 환자가 이 약 500 mg 1 일 2 회, 1000 mg 1 일 2 회, 1500 mg 1 일 2 회, 그리고 위약에 무작위 배정되었고, 이러한 치료를 교차 설계하여 각각 1 주 동안 실시하였다. 이 약은 시험된 모든 용량에서 운동시간, 협심증 도달 시간, 1 mm ST 분절 하강 도달 시간 연장 측면에서 위약보다 유의하게 우월하였고 용량-반응 관계가 관찰되었다. 운동시간은 500 mg 1 일 2 회 투여 시 24 초에서 1500 mg 1 일 2 회 투여 시 46 초로 3 개의 모든 용량의 라놀라진에 대해 위약과 비교하여 통계적으로 유의하게 향상되었고, 용량 관련 반응을 보여주었다. 이 시험에서, 운동시간은 1500 mg 1 일 2 회 투여 군에서 가장 길었으나, 부작용 발생률이 용량 증가 비 이상으로 증가하여 1500 mg 용량은 더 이상 연구되지 않았다.

6,560 명의 비ST분절상승심근경색 (UA/NSTEMI) 급성관상동맥증후군 환자를 대상으로 실시된 대규모 시험 (MERLIN-TIMI 36)에서, 표준요법 치료제 (베타차단제, 칼슘통로차단제, 질산염, 항혈소판제, 지질강화제, ACE억제제 포함)에 대한 부가요법으로 이 약 투여 시 위약 대비 모든 원인에 의한 사망 (상대적 위험비 라놀라진:위약 0.99), 심장 돌연사 (상대적 위험비 라놀라진:위약 0.87), 또는 증상성 부정맥 기록 빈도 (라놀라진 3.0% vs 위약 3.1%)의 위험에서 차이가 없었다. MERLIN-TIMI 36 시험 환자의 대략 1/2 에서 협심증 병력이 있었다. 시험 결과, 위약 대비 라놀라진 투여에서 운동시간이 31 초 더 길게 나타났다 ($p = 0.002$). 시애틀 협심증 설문조사(Seattle Angina Questionnaire) 결과는 위약으로 치료받은 환자와 비교하여 협심증 발생빈도를 포함하여 몇몇 척도에 대한 유의한 영향이 있음을 보여주었다 ($p < 0.001$). 대조 임상 시험에는 낮은 비율의 비 백인(약 5 %)이 포함되어 있어, 비 백인에서의 효과 및 안전성과 관련된 결론을 도출할 수 없었다.

경피적 관상 동맥 중재술 (PCI) 후 만성 협심증과 불안정한 재관류의 병력을 가지는 만 18 세 이상의 환자 2,604 명을 대상으로 한 제 3 상, 이중맹검, 위약대조, 사건기반 (event-driven) 시험 (RIVER-PCI)에서 환자들은 1 일 2 회 1000mg 까지 투여용량이 조절되었다. 종합적인 1 차 평가 변수 (허혈로 인한 재관류 또는 재관류 없이 허혈로 인한 입원의 최초 발생까지의 시간)에서 위약 (28.3 %) 대비 라놀라진 (26.2 %) 투여 군에서의 위험비는 0.95 (95 % CI 0.82-1.10, $p = 0.48$) 로 유의한 차이는 없었다. 모든 원인에 의한 사망, CV 사망 또는 주요 심혈관계 관련 사건 (MACE) 및 심부전으로 인한 입원 발생률의 위험은 전체 인구에서 치료 군간 유사했다. 그러나, MACE 는 위약과 비교하여 라놀라진으로 치료받은 만 75 세 이상의 환자에서 더 자주 보고되었다 (라놀라진 17.0 % vs. 위약 11.3 %, $p = 0.032$). 또한 라놀라진으로 치료받은 만 75 세 이상 환자에서 모든 원인에 의한 사망율이 증가하였다 (라놀라진 9.2 % vs. 위약 5.1 %, $p = 0.074$).

4) 독성시험 정보

이상반응이 임상시험에서 관찰되지 않았으나, 임상적 노출량과 비슷한 수준의 동물에서는 확인되었고 다음과 같았다: 라놀라진은 제안된 최대 임상적 용량보다 약 3 배 더 높은 혈장 농도에서 랫드와 개에서 경련 및 사망률 증가와 관계가 있었다.

① 랫드 반복투여 독성시험 결과는, 임상시험에서 관찰된 것보다 약간 높은 노출량에서 부신 변화와 관계가 있었음을 제시해주었다. 이러한 효과는 혈장 콜레스테롤 농도 증가와 관계가 있다. 임상에서 비슷한 변화 및 부신-피질 축에 대한 영향은 확인되지 않았다.

② 발암성시험

임신 암컷 랫드에 임상 노출 보다 1.3 배 높은 라놀라진에 노출시켰을 때 출생 후 사망은 기록되지 않았으나, 3 배 더 높은 노출에서 라놀라진의 모유로의 배설 증거와 함께 출생 후 사망이 기록되었다. 임상에서 관찰된 것과 유사한 노출 수준에서 출생자에 대한 부작용은 관찰되지 않았다.