

- 3) 이 약 투여시 AST, ALT, ALP, γ-GTP의 수치 상승을 동반한 간기능 장애와 황달이 발생할 수 있다. 이 경우 즉시 투여를 중지하고, 환자의 상태를 충분히 관찰하면서 적절한 조치를 고려해야 한다.
- 4) 중증도의 간장애 환자(Child-Pugh B등급)에서 이 약 2.5μg 또는 5μg을 단회투여시 건강한 성인남성에 비해 C_{max}와 AUC_{0-∞}가 상승하였고, 중증의 간장애 환자에 이 약을 투여한 시험은 수행되지 않았다. 따라서 중증도에서 중증의 간장애 환자에 이 약 투여시 주의해야 한다.
- 5) 이 약의 투여로 프로락틴 수치의 상승, 테스토스테론 감소, 갑상선 자극호르몬 상승 또는 저하 등의 내분비기능 이상이 나타날 수 있으므로 필요시 적절한 검사를 실시한다.
- 6) 이 약 투여시 졸음, 어지럼증이 나타날 수 있으므로 이 약을 투여중인 환자는 자동차 운전 등 위험을 동반하는 기계조작은 피한다.
- 7) 이 약 투여시 효과가 확인되지 않을 경우에 장기간 투여하지 않도록 주의한다.

5. 상호작용

- 1) 이 약은 주로 CYP3A4에 의해 대사되므로, CYP3A4 저해제(케토코나졸, 미데카마이신, 리토나비어, 사이클로스포린, 니페디핀, 시메티딘, 자몽주스 등)와 병용시 이 약의 혈중농도가 상승할 가능성이 있다. 이 약과 병용투여하거나, 용량변경 및 투여중단 시 환자의 상태를 충분히 관찰하는 등 주의해야 한다. 건강한 성인 남성에서 케토코나졸 400mg과 이 약 10μg을 병용투여시 이 약의 C_{max} 및 AUC가 각각 49.7%, 60.5% 증가했다.
- 2) 이 약은 수면제, 항불안제, 항우울제, 항정신병제, 항전간제 등과 병용투여시 불면증, 환각, 졸음, 어지럼증, 떨림, 섬망등 중추신경계 이상반응이 증가할 수 있으므로 이 약과 병용투여하거나 용량변경 및 투여중단 시 환자의 상태를 충분히 관찰하는 등 주의해야 한다.
- 3) 이 약은 오피오이드계 약물과 병용투여시 이 약의 작용이 증가 또는 감소할 수 있으므로 주의해야 한다.
- 4) 생체외시험에서 이 약의 AUC는 케토코나졸과 병용시 최대 5.5배, 미데카마이신과 병용시 최대 2.5배, 사이클로스포린과 병용시 최대 2.3배 증가할 가능성이 있는 것으로 나타났다.
- 5) 생체외시험에서 이 약은 P-당단백의 기질이나, P-당단백을 매개로 하는 디곡신 수송에는 영향이 없었다. 이 약은 P-당단백 기질인 약물(예: 케토코나졸, 베라파밀, 사이클로스포린, 타크로리무스, 세티리진)에 의해 이 약의 P-당단백 매개수송이 저해될 가능성이 있다.

6. 임부에 대한 투여

- 1) 임부
임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성에게 이 약의 투여는 권장되지 않는다. 랫드를 대상으로 한 동물실험에서 태반통과, 생존태자수의 감소, 출산율의 저하 및 출생자 체중의 감소가 보고되었다.
- 2) 수유부
랫드를 대상으로 한 동물실험에서 이 약은 유즙으로 이행하는 것이 보고되었으므로 이 약을 복용 중인 수유부는 수유를 피한다.

7. 소아에 대한 투여

18세 미만의 소아에 대한 임상시험은 없다. 이 약의 소아에 대한 안전성 · 유효성은 확립되지 않았으므로 투여해서는 안된다.

8. 고령자에 대한 투여

일반적으로 고령자는 생리기능이 저하되어 있기 때문에 환자의 상태를 관찰하면서 신중히 투여한다.

9. 과량투여시의 처치

- 1) 이 약의 과량투여로 인해 환각, 불안, 중증의 졸음, 불면증 등이 나타날 수 있다.
- 2) 과량 투여시 이 약의 투여를 중지하고 필요에 따라 적절한 대증요법을 실시한다. 이 약은 투석에 의해 제거될 수 있다.

10. 적응상의 주의

- 1) 이 약은 반드시 PTP 포장상태로 조제한다.
- 2) 낱알 개봉 후에는 즉시 복용한다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
- 2) 이 약은 차광보관한다.
- 3) 이 약을 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고 원인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.

12. 기타

- 1) 비글견에서 0.1μg/kg 이상을 정맥내 투여시 전신마취하에서 혈압저하가 보고된 바 있다.
- 2) 랫드에서 40μg/kg 이상을 정맥내 투여시 수태율의 저하가 보고된 바 있다.
- 3) 랫드에서 신체적 의존성시험 결과 이 약에 대한 금단증상은 거의 나타나지 않았고, 원숭이에서 정맥내 자가투여시험 결과, 강화효과가 나타나지 않았다. 이 약의 임상용량에서 신체적, 정신적 의존성이 나타날 가능성은 매우 낮다.

13. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용

이 약은 k-오피오이드 수용체에 강한 친화도를 가지고 있어, k-오피오이드 수용체에 선택적으로 작용한다.

2) 약동학적 정보

시험약 레밋치구강붕해정2.5μg(날푸라핀염산염)(에스케이케미칼(주))(물과함께) 2정과 레밋치구강붕해정2.5μg(날푸라핀염산염)(에스케이케미칼(주))(물없이) 2정과 대조약 레밋치연질캡슐2.5μg(날푸라핀염산염)(에스케이케미칼(주))(물과함께) 2정을 3x3 교차시험으로 건강한 성인 남성 30명에게 공복 시 5일간 단회 경구투여 후 혈중 날푸라핀염산염을 측정한 결과, 비교평가항목치(AUC,C_{max})를 로그변환하여 통계처리 하였을 때, 항정상태에서의 C_{max,ss}와 AUC_{τ,ss}에 대한 GMR과 90% CI는 각각 0.858(0.824~0.894), 0.943(0.911~0.975) 및 0.840(0.807~0.874), 0.952(0.920~0.984)이었다.

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC _{0-24,ss} (pg* h/mL)	C _{max,0-24,ss} (pg/mL)	T _{max,ss} (h)	t _{1/2,ss} (h)
대조약	레밋치연질캡슐2.5μg(날푸라핀염산염)(에스케이케미칼(주))	72.626 ± 12.477	6.598 ± 1.438	2.15 ± 0.76	10.00 ± 1.81
시험약	레밋치구강붕해정2.5μg(날푸라핀염산염)(에스케이케미칼(주))(물과함께)	68.383 ± 11.055	5.650 ± 1.149	2.43 ± 1.01	10.61 ± 3.90
	레밋치구강붕해정2.5μg(날푸라핀염산염)(에스케이케미칼(주))(물없이)	69.559 ± 14.555	5.567 ± 1.333	3.08 ± 1.25	9.88 ± 1.60
90% 신뢰구간*(기준: log 0.8 ~ log 1.25)	레밋치연질캡슐2.5μg(날푸라핀염산염)(에스케이케미칼(주))과 레밋치구강붕해정2.5μg(날푸라핀염산염)(에스케이케미칼(주))(물과함께)	0.911~0.975	0.824~0.894	—	—
	레밋치연질캡슐2.5μg(날푸라핀염산염)(에스케이케미칼(주))과 레밋치구강붕해정2.5μg(날푸라핀염산염)(에스케이케미칼(주))(물없이)	0.920~0.984	0.807~0.874	—	—

(AUC_{0-24,ss},C_{max,0-24,ss},t_{1/2}:평균값±표준편차, T_{max}:중앙값(범위), n=30)
Day dosing
Night dosing
AUC_{0-24,ss}:항정상태에서 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 까지의 혈중농도-시간곡선하면적
C_{max,0-24,ss}:항정상태에서의 최고혈중농도
T_{max,ss}:항정상태에서 최고혈중농도 도달시간
t_{1/2}:말단 소실 반감기
* 비교평가항목치를 로그변환한 평균치 차의 90%신뢰구간

3) 임상시험 정보

300명 이상의 기존치료에 저항성을 나타내는 혈액투석환자를 대상으로 경구 투여 시 이 약을 시험약으로 하여, 위약 비교 시험을 진행하였다. 위약 대조 시험에서 이 약이 위약에 비해 소양증 개선에 있어 통계적으로 유의하게 개선되었다. 한국인에서 혈액투석환자 중 기존 소양증 치료에 대해 저항성을 나타내는 환자를 대상으로 경구 투여 시 이 약을 시험약으로 하여 이 약 2.5μg, 5μg, 위약 3개 투여군으로 시험을 진행하였다. 시험 결과 이 약 2.5μg, 5μg군이 혈액투석 환자에서 난치성 소양증을 갖고 있는 환자에게서 소양증을 효과적으로 개선하면서 우수한 안전성을 나타낸 것으로 평가되었다.

4) 비임상 정보

- (1) 비글견에서 0.1μg/kg 이상을 정맥내 투여시 전신마취하에서 혈압저하가 보고된 바 있다.
- (2) 랫드에서 40μg/kg 이상을 정맥내 투여시 수태율의 저하가 보고된 바 있다.
- (3) 랫드에서 신체적 의존성시험 결과 이 약에 대한 금단증상은 거의 나타나지 않았고, 원숭이에서 정맥내 자가투여시험 결과, 강화효과가 나타나지 않았다. 이 약의 임상용량에서 신체적, 정신적 의존성이 나타날 가능성은 매우 낮다.

【저장방법】 차광기밀용기, 실온보관(1~30℃)

【사용기한】 직접용기에 별도표기

【포장단위】 14정/상자(14정/PTP X 1), 140정/상자(14정/PTP X 10)

레밋치®구강붕해정2.5μg날푸라핀염산염

【원료약품 및 그 분량】 1정 중
• 유효성분: 날푸라핀염산염(별규) 2.5μg
• 기타첨가제: 티오헬산나트륨수화물, D-만니톨, 크로스포비돈, 스티어산마그네슘, 폴리비닐알코올부분가수분해물, 유당수화물, 폴리에틸렌글리콜400, 산화티탄, 적색산화철

【성상】 연한 자홍색 또는 탁한 빨간색의 필름코팅 구강붕해정

【효능·효과】 혈액투석환자에서 기존 치료법에 효과가 불충분한 소양증 개선

【용법·용량】

성인: 1일 1회, 1회 1정(날푸라핀염산염으로서 2.5μg)을 저녁식후에 경구투여한다.

1일 최대용량은 1일 1회 5μg이다.

이 약은 혀에 놓고 타액으로 녹여 삼키거나 물과 함께 복용한다.

【사용상의 주의사항】

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 이 약 또는 이 약의 성분에 대해 과민증의 병력이 있는 환자
- 2) 소아

3) 이 약은 유당(젖당)을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp유당(젖당)분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스흡수장애 (glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다.

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 1) 중증도에서 중증의 간장애 환자(혈중농도 상승의 위험이 있다.)
- 2) 임신부 또는 임신 가능성이 있는 여성
- 3) 고령자

3. 이상반응

1) 날푸라핀염산염의 임상시험에서 확인된 발현부위별 이상반응은 다음과 같다.

	5% 이상	1% 이상~5% 미만	1% 미만	빈도불명
정신신경계	불면증 ^{주1)} , ^{주2)}	졸음 ^{주1)} , ^{주2)} 어지러움, 두통	나쁜기분, 환각, 조음 장애, 하지 불안 증후군, 떨림, 저린감	불안, 섬망, 화를 잘냄
소화기계	변비 ^{주1)} , ^{주2)}	갈증, 오심, 설사	구토, 식욕부진, 복부 불편감, 위염, 구내염	—
피부계	—	가려움 악화, 습진, 발진	두드러기, 홍반, 구진	색소침착
간담도계	—	총 담즙산 증가	AST 증가, ALT 증가, ALP증가, γ-GTP 증가, 빌리루빈 증가	LDH 증가
신장계	빈뇨/야간뇨 ^{주2)} , ^{주3)}	다뇨 ^{주3)}	—	—
심혈관계	—	—	두근거림, 홍조, 혈압 증가	—
내분비계	프로락틴 증가	테스토스테론 감소, 갑상선 자극호르몬 감소, 갑상선 자극호르몬 증가, 항이노 호르몬 증가	남성의 여성형 유방	—
혈액계	—	—	호산구 증가, 빈혈	—
비뇨기계	—	혈뇨 존재 ^{주3)} 요단백 존재 ^{주3)}	—	—
기타	—	병감(권태)	홍부 불편감, 무기력, 약해진 느낌, 현훈, 이상한 느낌, 부종, 혈액 인 감소	—

^{주1)} 해당 이상반응은 혈액투석 환자에서 치료 시작 후 2주 이내에 종종 나타난다.

^{주2)} 해당 이상반응은 만성 간질환 환자에서 치료 시작 후 4주 이내에 종종 나타난다.

^{주3)} 일본에서 만성 간질환 환자를 대상으로 실시한 임상시험에서의 발생률

 SK케미칼 수입자 케미칼 Life Science Biz. 에스케이케미칼(주) 충청북도청주시흥덕구신도1로 149	 제조의뢰자 Toray Industries, Inc. Mishima Plant: 4845, Mishima, Shizuoka 411-8852 Japan	 제조사 Bushu Pharmaceuticals Ltd. 1 Takeno, Kawagoe, Saitama, 350-0801, Japan
자세한 문외는 제품상담 전용전화를 이용하시기 바랍니다. 제품상담 전용전화(무료): 080-021-3131	2021.10.26 작성 (Ver.001)	

	전문의약품
	회귀의약품
	분류번호 : 119

2) 국내에서 실시한 무작위배정 위약대조 임상시험에서, 전체 104명의 환자에게 2주간 이 약(2.5μg 또는 5μg) 또는 위약을 투여하였을 때, 보고된 이상반응 발현율은 이 약 투여군 17.3%(18명), 위약군 3.8%(4명)이었다. 보고된 이상반응은 대부분 경증 내지 중등증이었다. 흔하게 보고된 이상반응은 불면증(10.45%, 7명), 불안(2.99%, 2명)이었고, 이상약물반응 발현율은 2.5μg 투여군보다 5μg 투여군에서 더 높았다. 발현부위별 이상반응은 다음과 같다.

기관계	이상반응	이 약 투여군 (67명) %(명)	위약군(37명) %(명)
정신신경계	불면증	10.45(7)	2.99(2)
	수면장애	1.49(1)	—
	불안	2.99(2)	—
	섬망	1.49(1)	—
	환각	1.49(1)	—
	두통	—	1.49(1)
	어지럼증	1.49(1)	—
	인식 수준의 저하	2.99(2)	—
소화기계	이상운동	1.49(1)	—
	졸음	—	1.49(1)
	변비	1.49(1)	—
소화기계	구역	1.49(1)	—
	구강 감각이상	1.49(1)	—
임상검사	혈중 LDH 상승	1.49(1)	—
	혈압 상승	1.49(1)	—
	γ-GTP 상승	—	1.49(1)
감염	비인두염	1.49(1)	—
	물사마귀	1.49(1)	—
	두부백선	1.49(1)	—
혈관계	홍조	1.49(1)	—
골격근계	요통	1.49(1)	—
호흡기계	각혈	—	1.49(1)
기타	홍부 불쾌감	2.99(2)	1.49(1)
	이상감	1.49(1)	—
	냉감	1.49(1)	—
	고열	1.49(1)	—

4. 일반적 주의

- 1) 이 약은 혈액투석에 의해 제거될 수 있으므로 이 약 투여 후 혈액투석 개시까지 충분한 간격(8시간 이상)을 유지해야 한다(이 약 투여 후 4시간 이내 투석시 혈중농도가 감소할 가능성이 있다).
- 2) 이 약 투여시작 2주일 이내에 불면증, 변비, 졸음이 나타나는 경우가 많으므로, 환자 상태를 충분히 관찰하고, 이상이 확인된 경우에는 감량 등 적절한 조치를 고려해야 한다.