

전문의약품

[제품명]

아템파스정 0.5 밀리그램(리오시구앗)

아템파스정 1 밀리그램(리오시구앗)

아템파스정 2.5 밀리그램(리오시구앗)

[원료약품 및 그 분량]

| | | | |
|-----|----------------|--|-----------|
| 주성분 | 아템파스정 0.5 밀리그램 | 이 약 1 정 (87.50 밀리그램) 중 리오시구앗(미분화)(별규) | 0.50 밀리그램 |
| | 아템파스정 1 밀리그램 | | 1.00 밀리그램 |
| | 아템파스정 2.5 밀리그램 | | 2.50 밀리그램 |

| | |
|-----|--|
| 첨가제 | 라우릴황산나트륨, 미결정셀룰로오스, 산화티탄, 산화철(적색)(2.5 밀리그램), 산화철(황색)(1 밀리그램, 2.5 밀리그램), 스테아르산마그네슘, 유당수화물, 크로스포비돈, 프로필렌글리콜, 히드록시프로필셀룰로오스, 히프로멜로오스 |
|-----|--|

[성상]

| | | |
|----------------|---------|------------------|
| 아템파스정 0.5 밀리그램 | 양면이 볼록한 | 흰색의 원형 필름코팅정 |
| 아템파스정 1 밀리그램 | | 연노란색의 원형 필름코팅정 |
| 아템파스정 2.5 밀리그램 | | 빨간 주황색의 원형 필름코팅정 |

[효능·효과]

- 수술이 불가능하거나 수술 후 지속 또는 재발하는 만성 혈전색전성 폐고혈압 (CTEPH, WHO Group 4) 성인 환자에서 운동능력의 개선
- WHO 기능분류 II~III 단계에 해당하는 폐동맥고혈압(WHO Group I) 성인 환자에서 운동능력의 개선.

[용법·용량]

1) 성인

o 초기 용량

초기 용량으로 2 주 동안 1 회 1.0 mg 을 1 일 3 회 투여한다. 이 약은 음식물 섭취 여부와 관계없이 약 6-8 시간 간격으로 1 일 3 회 복용해야 한다. 잠재적인 저혈압 발생을 최소화 하기 위하여 초기용량을 1 일 3 회 0.5mg 으로 시작할 수도 있다.

o 용량적정방법

- 수축기 혈압이 95 mmHg 이상이고 저혈압의 징후나 증상이 없는 경우 1 회 용량을 0.5 mg 씩 증량하여 최대 2.5 mg 까지 투여하고, 용량적정은 2 주 간격으로 해야 한다.
- 수축기 혈압이 95 mmHg 미만이고, 저혈압의 징후나 증상이 없는 경우, 용량은 유지되어야 한다.
- 수축기 혈압이 95 mmHg 미만이고 저혈압의 징후나 증상이 관찰되는 경우는 어느 시점에서든 다음 3 회 투여를 보류하고, 24 시간 후에 임상적으로 허용된다면 1 회 용량을 0.5 mg 감량하여 재투여 하도록 해야 한다.

o 유지 용량

환자 별로 확정된 유지 용량은 저혈압 징후나 증상이 발생하지 않는다면 유지되어야 한다. 이 약의 1 일 최대 용량은 7.5 mg 이다. 복용을 잊은 경우, 예정된 다음 복용을 계속한다. 내약성이 좋지 않은 경우, 어느 시점에서든 용량 감소를 고려할 수 있다.

o 치료 중단

치료가 3 일 이상 중단되어야 하는 경우, 재투여는 초기투여 용량으로 2 주간 1 일 3 회 투여하고 위에 설명된 용량적정방법에 따라 투여를 계속한다.

o 정제를 삼킬 수 없는 환자의 경우, 사용 직전에 이 약을 부수어 물 또는 사과 소스와 같은 부드러운 음식에 섞어서 경구로 투여할 수 있다.

2) 특수한 환자군에 대한 투여

(1) 고령자

만 65 세 이상의 고령자에서 이 약의 노출이 증가했으므로 개인별 용량 적정 시 특별한 주의가 필요하다.

(2) 간장애 환자

중등도의 간장애 환자 (Child Pugh B)에서 이 약의 노출이 증가했으므로 개인별 용량 적정 시 특별한 주의가 필요하다. 이 약은 중증의 간장애 환자 (Child Pugh C)에서는 연구되지 않았으므로 투여하지 않도록 한다.

(3) 신장애 환자

경증, 중등도 또는 중증의 신장애 환자 (크레아티닌 청소율 15-80 mL/min)에서 이 약의 노출이 증가했으므로 개인별 용량 적정 시 특별한 주의가 필요하다. 이 약은 크레아티닌 청소율이 15 mL/min 인 환자 또는 투석 환자에서 연구되지 않았으므로 투여하지 않도록 한다.

(4) 흡연자

흡연자들에게는 금연이 권장된다. 흡연자에서 이 약의 혈중 농도는 비흡연자보다 낮았다. 치료 기간 동안 금연 또는 흡연을 시작하는 환자에서 이 약의 용량 조절이 필요할 수 있다.

3) 약물의 전환

- 실데나필은 이 약 투여 최소 24 시간 전에 투여를 중단한다.
- 타다라필은 이 약 투여 최소 48 시간 전에 투여를 중단한다. 저혈압 위험이 있는 환자의 경우, 이 약의 초기용량을 0.5mg 으로 시작하는 것을 고려한다. 약물의 전환 시, 초기에 저혈압의 징후나 증상에 대한 관찰이 권장된다.
- 이 약은 PDE-5 저해제 투여로부터 최소 24 시간 전에 투여를 중단한다. 약물의 전환 시, 초기에 저혈압의 징후나 증상에 대한 관찰이 권장된다.

[사용상의 주의사항]

1. 경고

이 약은 태아에게 해로울 수 있으므로 임부에게 투여하지 않는다. 임신 가능성이 있는 여성은 이 약 투여 시작 전, 투여 중 매 달 그리고 투여 종료 후 1개월 시점에 임신하지 않았음을 확인하여야 한다. 이 약을 투여하는 동안 및 투여 종료 이후 1개월까지 적절한 피임법을 사용하여 임신을 방지하여야 한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 이 약의 구성성분에 과민증이 있는 환자
- 2) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성 및 수유부
- 3) 모든 형태의 질산염 제제 또는 산화질소 공여제(예: 아질산아밀)를 병용하는 환자
- 4) PDE-5 저해제 (예: 실데나필, 타다라필, 바데나필 등)를 병용하는 환자
- 5) 아즐계항진균제(예: 케토코나졸, 이트라코나졸) 및 HIV단백분해효소저해제(예: 리토나비어, 인디나비어, 보리코나졸, 아타자나비어, 사퀴나비어)를 병용하는 환자
- 6) 치료 시작 시 수축기 혈압이 95 mm Hg 미만인 환자
- 7) 중증의 간장애 환자 (Child Pugh C)
- 8) 크레아티닌 청소율이 15ml/min미만이거나 투석중인 환자
- 9) 특발성 간질성 폐렴(PH-IP)과 관련된 폐고혈압환자
- 10) 갈락토오스불내성(galactose intolerance), Lapp유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption)등의 유전적인 문제가 있는 환자 (이 약은 유당을 함유하고 있음)

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 폐정맥 폐색성 질환 환자

폐혈관 확장제는 폐정맥 폐색성 질환 (Pulmonary veno Occlusive Disease, PVOD)환자의 심혈관 상태를 심각하게 악화시킬 수 있다. 따라서 이러한 환자들에게 이 약 투여는 권장되지 않는다. 폐부종의 징후가 발생할 경우, PVOD의 관련 가능성이 고려되어야 하며, PVOD가 확진되면 이 약 투여를 중단해야 한다.

2) 호흡기 출혈 환자

폐고혈압 환자 중 특히 항응고 치료를 받는 환자에서 호흡기 출혈의 가능성이 증가한다. 이 약을 복용하는 동안, 특히 기관지 동맥색전술 등으로 치료 받은 경우를 포함하여 최근에 심각한 객혈을 경험한 경우와 같은 위험 인자가 있으면 심각하고 치명적인 호흡기 출혈의 위험성이 더욱 증가할 수 있다. 의사는 정기적으로 개별 환자의 유익성-위험성을 평가해야 한다.

3) 저혈압 가능성이 있는 환자

이 약은 혈관을 확장시키며 저혈압을 발생시킬 수 있다. 이 약을 처방하기 전에, 의사는 특정 기저 질환을 가진 환자가 이러한 혈관확장 효과 때문에 악영향을 받을 가능성이 있는지 신중하게 고려해야 한다. (예: 고혈압 치료를 받는 환자, 또는 휴식기 저혈압, 저혈량증, 중증 좌심실 유출로 폐쇄 또는 자율신경계 이상 환자). 저혈압의 증상이나 징후가 나타나면 이 약의 감량을 고려해야 한다.

4) 간장애 환자

중등도의 간장애 환자 (Child Pugh B)에서 이 약의 노출이 증가했으므로 경증내지 중등도의 간장애 환자는 개인별 용량 적정 시 특별한 주의가 필요하다.

5) 신장애 환자

경증, 중등도 또는 중증의 신장애 환자 (크레아티닌 청소율 15-80 mL/min)에서 이 약의 노출이 증가했으므로 경증내지 중증의 신장애환자는 개인별 용량 적정 시 특별한 주의가 필요하다.

6) 고령자

만 65세 이상의 고령자에서 이 약의 노출이 증가했으므로 개인별 용량 적정 시 특별한 주의가 필요하다.

7) 다른 약물과의 병용 투여

티로신 키나제 저해제인 엘로티닙과 같은 강력한 CYP1A1 억제제, 강력한 P-gp/BCRP 저해제로면역억제제인 사이클로스포린 A와 병용투여 할 경우 이 약의 노출이 증가될 수 있으므로 이러한 약물은

주의해서 사용해야 한다. 혈압을 모니터링하고 이 약의 용량 감소를 고려해야 한다.

4. 이상반응

이 약의 안전성프로파일이 만성 혈전색전성 폐고혈압(CTEPH) 또는 폐동맥고혈압(PAH) 환자군에서 유사하였으므로, 각각의 16주 및 12주 위약대조 3상 임상시험 및 장기 비대조 연장시험에서 이 약을 1회 이상 투여 받은 환자 650명을 대상으로 이상반응을 통합분석하여 표1에 나타냈다.

통합분석 결과, 이 약 투여군(최대 1회 2.5 mg, 1일 3회 투여)에서 10% 이상 발생한 가장 흔하게 보고된 이상반응은 두통, 어지러움, 소화 불량, 말초 부종, 구역, 설사, 구토였다.

비대조 장기 연장 시험에서의 안전성 프로파일은 위약 대조 3상 시험에서 관찰된 것과 유사했다.

이 약으로 치료받은 만성 혈전색전성 폐고혈압 또는 폐동맥고혈압환자에서 치명적인 결과를 포함한 중증의 객혈과 폐 출혈이 관찰되었다.

이 약 투여 후 관찰된 이상반응은 아래 표와 같다. 이상 반응은 기관분류 (System Organ Class, MedDRA)에 따라 분류되었으며 특정 반응이나 동의어 및 관련된 상태를 표현하는데 가장 적절한 MedDRA 용어를 사용하였다. 임상시험에서 나타난 이상반응을 빈도에 따라서 분류하였다.

표1. 만성혈전색전성폐고혈압(CTEPH) 및 폐동맥고혈압(PAH)환자 대상 3상 임상 시험에서 이 약 투여와 관련하여 보고된 이상반응

| 기관 분류 | 매우 흔하게 (≥ 1/10) | 흔하게 (≥ 1/100, <1/10) | 드물게 (≥ 1/10,000, < 1/1,000) |
|----------|------------------------|---|--------------------------------|
| 감염 | | 위장염 | |
| 혈액 및 림프계 | | 빈혈(해당 실험실적 파라미터 포함) | |
| 신경계 | 어지러움 두통 | | |
| 심장 | | 두근거림 | |
| 혈관 | | 저혈압 | |
| 호흡기계, | | 객혈 코피 비출혈 | 폐출혈* |
| 위장관계 | 소화불량 설사 구역 구토 | 위염 위식도 역류 질환 연하 곤란 위장 및 복부 통증 변비 복부 팽만 | |
| 전신 | 말초 부종 | | |

*비대조 장기 연장 시험에서 치명적인 폐 출혈이 보고되었다.

5. 일반적주의

- 1) Nitric Oxide-soluble guanylate cyclase-cGMP (NO-sGC-cGMP)경로에 영향을 미치는 약물
이 약과 세포내 cGMP를 증가시키는 약물들은 혈관을 확장시키므로, 전신혈압에 대하여 상가 또는 상승작용이 나타날 수 있다. 따라서 PDE-5저해제, 질산염 또는 산화질소 공여제와의 병용은 금기이다.
- 2) 식품
음식과의 임상적으로 관련 있는 상호 작용은 관찰되지 않았다.
- 3) 흡연
담배 흡연자에서 이 약의 노출은 50-60 %까지 감소하므로 환자들에게는 금연이 권장된다.
- 4) 운전 또는 기계사용에 미치는 영향
어지러움이 보고된 적 있으며 이는 운전 또는 기계 사용에 영향을 미칠 수 있다. 환자는 운전을 하거나 기계를 사용하기 전에 자신이 이 약에 어떻게 반응하는지 잘 알고 있어야 한다.

6. 상호작용

- 1) 다른 약물이 이 약에 미치는 영향

(1) CYP 저해제 및 P-gp 저해제

이 약은 주로 사이토크롬 P450 매개 (CYP1A1, CYP3A4, CYP2C8, CYP2J2) 산화 대사를 통해 대사되며 대사되지 않은 약물은 직접 대변 또는 담즙으로 배설되고 사구체 여과를 통해 신장으로 배설된다. in vitro 연구에서 이 약은 막 수송 단백질 P-gp / BCRP의 기질인 것으로 나타났다. 이 효소들의 저해제 또는 유도제 또는 수송체들은 이 약의 노출에 영향을 미칠 수 있다.

(2) 케토코나졸 및 HIV 단백분해효소 억제제

In vitro 연구에서, 강력한 CYP3A4와 P glycoprotein (P-gp) 억제제로 분류되는 케토코나졸은 이 약의 대사 과정에서 다중경로 CYP 와 P-gp/BCRP (Breast cancer resistance protein) 저해제로 확인되었다. 1일 1회 400 mg의 케토코나졸을 복용했을 때 이 약의 평균 AUC는 150% 증가하였으며(범위 최대 370%) 평균 Cmax는 46% 증가하였다. 최종 반감기는 7.3시간에서 9.2시간으로 증가하였으며 총 전신 청소율은 6.1 L/h에서 2.4 L/h로 감소하였다. 그러므로, 아졸계 항진균제 (예: 케토코나졸, 이트라코나졸) 또는 HIV 단백분해효소 억제제 (예: 리토나비어)와 같은 강력한 다중경로 CYP, P-gp/BCRP 저해제와 이 약은 병용투여해서는 안 된다.

(3) 사이클로스포린

면역억제제 사이클로스포린 A와 같이 강력하게 P-gp/BCRP를 저해하는 약물은 주의해서 투여해야 한다.

(4) CYP1A1 저해제

재조합 CYP 동종효소(isoform)을 이용한 in vitro 연구에서 CYP1A1이 가장 효과적으로 이 약의 주요 대사산물의 형성을 촉매하는 것으로 확인되었다. 티로신 키나제 억제제 계열도 CYP1A1의 강력한 저해제인 것으로 확인되었으며, 이 중 엘로티닙과 게피티니브가 in vitro에서 가장 강력한 저해 효과를 보였다. 따라서, CYP1A1 저해에 따른 약물 상호작용은 이 약의 노출을 증가시킬 수 있다. 그러므로 강력한 CYP1A1 저해제 투여시에는 주의하여야 한다.

(5) 제산제

이 약은 산성 용액에 비해 중성 pH에서 낮은 용해도를 보인다. 상부 위장관의 pH를 증가시키는 약물과의 병용 투여로 경구 생체 이용률이 감소할 수 있다. 제산제인 수산화알루미늄/수산화마그네슘과의 병용 투여로 이 약의 평균 AUC를 34%까지, Cmax을 56%까지 감소시켰다. 제산제는 이 약 투여 후 최소 1시간

이후에 복용해야 한다.

(6) CYP3A4 유도제

폐동맥고혈압 환자들이 중등도의 CYP3A4 유도제로 알려진 보센탄을 병용 투여했을 때 효과를 저해하지 않으면서 이 약의 항정상태 혈중농도를 27% 감소시켰다. 이 약과 강력한 CYP3A4 유도제(예: 페니토인, 카바마제핀, 페노바르비톤 또는 St. John's Wort)의 병용 투여로, 이 약의 혈장 농도가 감소될 수 있다.

2) 이 약이 다른 약물에 미치는 영향

In vitro에서 이 약 및 이 약의 주요 대사 산물은 치료적 혈장 농도에서 주요 CYP 동종효소(CYP 3A4 포함) 또는 수송체(예: P-gp/BCRP)의 저해제 또는 유도제로 작용하지 않는다. 이 약 및 이 약의 주요 대사 산물은 in vitro에서 강력한 CYP1A1 억제제로 나타났다. 따라서, CYP1A1 매개 생체 내 변환에 의해 상당 부분 대사되는 엘로티닙 또는 그라니세트론과의 병용 투여에 있어서 임상적으로 관련 있는 약물 상호작용을 배제할 수 없다.

3) 질산염 제제

이 약 2.5 mg 정은 복용 4시간과 8시간 후에 설하 투여된 니트로글리세린(0.4 mg)의 혈압 강하 작용을 상승시켰다. 그러므로, 어떠한 형태든 질산염 제제 또는 산화질소 공여제(예: 아질산아밀)와 이 약의 병용은 금기이다.

4) PDE 5 저해제

비임상 동물시험에서 이 약과 실데나필 또는 바데나필을 함께 투여했을 때 상가적인 전신 혈압 강하 작용이 나타났다. 높은 용량의 일부 사례에서는 전신 혈압강하 작용에 있어서 상가작용 이상의 효과가 관찰되었다. 안정적인 실데나필 치료(1회 20mg, 1일 3회 투여)를 받는 7명의 폐동맥고혈압 환자대상 탐색적 상호작용시험에서 이 약(0.5mg과 1mg을 순차적으로 투여)의 단회 투여로 상가적 혈역학적 효과가 나타났다. 이 시험에서 1 mg을 초과하는 용량은 연구되지 않았다.

12주 간의 병용 투여 시험에서 안정적으로 실데나필(1회 20mg, 1일 3회 투여)과 이 약(1회 1.0 mg-2.5 mg, 1일 3회 투여)을 복용한 12명의 환자와 실데나필 만을 복용한 6명의 환자를 비교했다. 이 시험의 비대조 장기 연장 시험에서 이 약을 실데나필과 함께 복용했을 때에 높은 중단율을 나타냈으며, 이는 주로 저혈압에 의한 것이었다. 폐동맥고혈압환자에서 실데나필을 병용 투여 했을 때, 임상적 유익성은 없었다.

PDE 5 억제제 (예: 실데나필, 타다라필, 바데나필)와 이 약의 병용 투여는 금기이다.

5) 와파린/ 펜프로쿠몬

이 약과 와파린의 병용 투여는 항응고제에 의해 유도된 프로트롬빈 시간에 영향을 미치지 않았다. 이 약과 다른 쿠마린 유도체 (예: 펜프로쿠몬)의 병용시에도 프로트롬빈 시간에 영향이 없을 것으로 예상된다. In vivo에서 이 약과 CYP2C9의 기질인 와파린의 약동학적 상호작용이 없는 것으로 입증되었다.

6) 아세틸살리실산

이 약은 아세틸살리실산에 의한 출혈 시간을 증가시키지 않았으며, 인체 내 혈소판 응집에도 영향을 미치지 않았다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

이 약을 임부에게 투여한 적절한 자료는 없다. 동물 시험에서 생식 독성이 나타났다. 따라서, 이 약은 임신 중에는 금기이다. 만약 이 약을 복용하는 동안 임신이 되었다면 태아에게 잠재적 위험이 있음을 환자에게 알려야 한다. 가임 여성은 이 약을 투여하는 동안 효과적인 피임법을 사용해야 한다.

이 약은 랫드를 이용한 배·태자발생시험에서 사람노출의 약8배 용량에서 심장기형(심실중격결손)이 유발되었고, 약2배 용량에서 배자독성(착상후소실증가)이 관찰되었다. 토끼를 이용한 배·태자발생시험에서는 사람노출의 4배용량에서 자연유산이 관찰되었고, 13배용량에서 흡수증가가 관찰되었다.

2) 수유부

모유 수유 중인 여성에서 이 약을 투여한 자료는 없다. 동물 시험에서 이 약은 모유로 분비되는 것으로 확인되었다. 모유 수유를 받는 영아에 대한 중대한 이상 반응의 가능성이 있기 때문에 이 약은 수유 중에는 금기이다. 수유부에 대한 약물의 중요성을 고려하여 모유 수유 중단 또는 약물 치료를 중단/회피 여부에 대한 결정이 필요하다.

3) 생식능

이 약은 사람에서 수태능에 대한 영향을 평가한 자료는 없다. 랫드를 이용한 생식독성시험결과, 암수 모두에서 수태능에 대한 영향은 없었다.

8. 소아에 대한 투여

소아환자에 대한 이 약의 안전성과 유효성은 확립되어 있지 않으므로 소아환자에게 이 약 투여는 권장되지 않는다.

9. 과량투여시의 처치

이 약 투여 2-32일 사이에 실수로 1일 9-25 mg까지 과량 투여한 사례가 보고되었다. 이상반응은 저용량에서 관찰된 것과 유사했다. 과량 투여시에는 필요한 경우, 표적적 보조 처치가 적용되어야 한다. 현저한 저혈압의 경우, 적극적인 심혈관계 처치가 필요하다. 혈장 단백 결합률이 높기 때문에 이 약은 투석이 가능할 것으로 예상되지 않는다.

10. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관하도록 한다

2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의하도록 한다.

11. 기타

1) 골대사에 미치는 영향

발육기 랫드에서, 성장판이 두꺼워지고, 골소주봉괴, 뼈과다증 등 골형성에 영향을 미치는 것으로 확인되었다. 발육기에 투여가 시작된 26주반복독성시험결과, 사람의 치료용량범위 항정상태 전신노출에서 대퇴골의 골재형성/뼈과다증이 증가되었다. 성숙랫드를 이용한 시험에서는 골대사에 영향을 미치지 않았다.

[포장단위]

42 정(21 정/PTP 포장 X 2)

[저장방법]

기밀용기, 실온보관(1-30°C)

- ▶ 만약 구입시 사용기한 또는 유효기한이 경과 되었거나 변질, 변패, 오염 되었거나 손상된 의약품은 약국개설자 및 의약품 판매업자를 통하여 교환하여 드립니다.
- ▶ 이 첨부문서의 작성년월일 이후 변경된 내용은 www.bayer.co.kr 나 (02) 829-6600 에서 확인할 수 있습니다.
- ▶ 본 제품은 공정거래위원회 고시 소비자분쟁해결기준에 의거 교환 또는 보상받을 수 있습니다.

첨부문서 작성년월일: 2018.03.16