

[제품명]

벤타비스흡입액

[원료약품및그분량]

이 약 1 앰플(2mL) 중 일로프로스트(별규)0.02 밀리그램

그 외 첨가제 : 트로메타몰, 96% 에탄올, 염화나트륨, 염산, 주사용수

[성상]

무색 투명한 액이 충전된 앰플

[효능효과]

NYHA Ⅲ,Ⅳ에 해당하는 폐동맥고혈압(WHO Group I)환자의 운동능력 및 증상 개선

[용법용량]

폐고혈압 환자에 대한 치료경험이 있는 의사에 의해 치료를 시작하고 모니터링해야 한다

이 약은 사용상의 주의사항중 " 8. 적용상의 주의" 에서 권고 되는대로 적절한 흡입기구(네블라이저)를 이용하여 투여한다. 이전의 치료는 개개인의 필요에 따라 조절해야 한다.

· 성인 :

이 약을 처음으로 투여할 때, 1 회 흡입 투여 용량(네블라이저의 흡입기에 도달하는 용량)은 일로프로스트 2.5 μ g 으로 시작한다. 이 용량에서 내약성이 좋을 경우, 용량은 5.0 μ g 으로 증량하여 유지시킨다. 5.0 μ g 에서 내약성이 좋지 않다면 2.5 μ g 로 감량해야 한다.

1 일 용량: 환자의 필요 및 내약성에 따라 하루에 6-9 번 흡입한다 흡입기에 도달하는 약물요구량과 사용하는 네블라이저에 따라, 1 회 흡입 시간은 대략 4 분에서 10 분이다.

치료기간: 환자의 임상적 상태와 의사의 판단에 따라 조절하며 이 약 투여 중 상태가 악화되는 환자는 프로스타사이클린 제제의 정맥 투여를 고려해야 한다.

· 간장애 환자 :

간기능이 손상된 환자의 경우 일로프로스트의 배설이 감소된다.

이러한 환자에서 이 약의 예상치 못한 축적을 방지하기 위해 초기 용량 설정시 특별한 주의가 필요하다. 초기 투여시 3-4 시간의 투여 간격을 두고 2.5 μ g 의 일로프로스트를 투여하여야 한다(하루 최대 6 회 투여). 이후에 환자의 상태에 따라 투여 간격을 줄일 수 있다. 만약 5 μ g 까지 용량을 증가시켜야 한다면, 첫 용량 투여시 3-4 시간의 간격으로 이 약을 투여해야 하고 환자의 상태에 따라 다시 본제 투여 간격을 줄일 수 있다. 수면 시간 중 이 약을 투여하지 않으므로 수일 동안의 투여에 따른 일로프로스트 축적의 우려는 거의 없다.

· 신장애 환자 :

크레아티닌 클리어런스가 30mL/min(the Cockcroft and Gault formula 를 이용한 혈장 내 크레아티닌 농도) 초과인 환자의 경우 용량을 조절할 필요가 없다. 크레아티닌 클리어런스가

30mL/min 이하인 환자는 임상 시험에서 제외되었다. 투석을 요하는 신부전환자의 경우 일로프로스트의 배설이 감소하였다. 권장용량은 '간장애 환자' 항목을 참조하도록 한다.

· 소아 :

18 세 이하의 소아에 대한 사용이 산발적으로 보고되었을 뿐이다. 이들에 대한 투여는 권장되지 않는다.

[사용상의 주의사항]

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 이 약의 구성성분에 과민증이 있는 환자
- 2) 이 약의 혈소판에 미치는 영향으로 출혈의 위험을 증가시킬 수 있는 조건(예, 활동성 소화 궤양, 외상, 두개골내 출혈)을 가진 환자
- 3) 심한 관상동맥심장질환 또는 불안정형 협심증 환자, 지난 6 개월 이내에 심근 경색증의 병력이 있는 환자, 면밀한 의학적 관찰 하에 있지 않은 대상부전 심부전, 중증의 부정맥, 폐울혈이 의심되는 환자, 지난 3 개월 이내에 뇌혈관 질환(예, 일과성 허혈성 발작, 뇌졸중)의 병력이 있는 환자
- 4) 정맥 폐쇄성 질환으로 인한 폐고혈압 환자
- 5) 폐고혈압과는 상관없이 임상적으로 심근기능장애를 지닌 선천성 또는 후천성 판막 결함 환자
- 6) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 부인 및 수유부
- 7) 신장애환자(크레아티닌 클리어런스가 30mL/min 이하인 환자)

2. 이상반응

1) 아래 보고된 이상반응은 약물을 투여한 131 명의 환자를 포함한 임상 2 상과 3 상의 임상시험 자료와 시판 후 조사를 합산한 결과에 근거하고 있다. 흡입 시 나타나는 기침과 같은 국소효과와 이상반응들은 프로스타글란딘의 약리학적 특성과 관련이 있다. 임상시험에서 가장 빈번하게 나타난 이상반응($\geq 20\%$)은 혈관확장, 두통 및 기침이었다. 가장 중대한 이상반응은 저혈압, 출혈(bleeding events) 및 기관지 수축이었다. 이상반응의 빈도는 매우 흔하게 ($\geq 1/10$), 흔하게 ($\geq 1/100$, $<1/10$)로 정의된다. 시판 후 조사에서만 발견되었고 임상시험 자료에서 빈도를 예측할 수 없는 이상반응은 “ 알려지지 않은 빈도” 로 분류한다. 각각의 빈도 내에서, 이상반응은 심각도 순으로 나타내진다.

분류	매우 흔하게 ($\geq 1/10$)	흔하게 ($\geq 1/100$, $<1/10$)	알려지지 않은 빈도
혈액 및 림프계	출혈*		혈소판감소증
면역계			과민반응
신경계	두통	현기증	
심장계		빈맥, 두근거림	
혈관계	혈관확장	저혈압*, 실신	
호흡기, 흉부 및 종격기계	가슴통증, 기침	호흡곤란, 인후통, 인후 자극	기관지 수축*, 쌔쌔거리기 비추형
소화기계	구역	설사, 구토, 입과 혀의 자극(통증 포함)	미각이상
피부 및 피하 조직		발진	
근골격계 및 결합 조직계	턱통증/입벌림장애	등통증	
일반증상 및 투여부위반응	말초 부종		

* 생명을 위협, 그리고/또는 치명적인 사례가 보고되었다.

2) 폐고혈압 환자에서 예상되는 대로, 실신은 자주 발생하였고 이는 빈도면에서 치료군간

차이가 없었다.

3) 상당수의 환자들이 항응고제를 병용투여받기 때문에 예상대로 출혈(대부분 혈종)이 매우 흔하게 발생하였다. 혈소판 응집 저해제나 항응고제를 병용투여 시 환자들에서 출혈의 위험이 증가할 수 있다(4. 상호작용 항 참고). 뇌출혈 및 두개 내 출혈의 치명적인 사례가 보고되었다.

4) 임상시험에서, 이 약을 투여 받은 환자의 12.2%, 위약을 투여 받은 환자의 16.2%에서 말초 부종이 보고되었다. 말초 부종은 이 약의 대상 질환에서 매우 흔히 나타나는 증상이지만, 이 약 투여와 관련된 것일 수도 있다.

5) 국내 시판 후 이상사례 보고자료(1989-2015 년)를 토대로 실마리정보 분석·평가 결과 새로 확인된 이상사례는 다음과 같다. 다만, 이로서 곧 해당성분과 다음의 이상사례 간에 인과관계가 입증된 것을 의미하는 것은 아니다.

- 호흡기계 : 객혈
- 혈관계 : 흉조

3. 일반적 주의

1) 불안정형 폐고혈압 환자, 진행성 우측심부전을 가진 환자에게 이 약의 사용이 권장되지 않는다. 우측심부전 더욱 악화되는 경우에는 다른 제제로의 전환이 고려되어야 한다.

2) 흡입 투여된 일로프로스트의 폐혈관 확장 효과는 1-2 시간 정도만 지속된다.

3) 이 약을 처음 사용할 때는 생명징후들이 모니터링되어야 한다. 저혈압 환자의 경우, 저혈압이 더 진행되지 않도록 주의가 요망된다. 수축기 혈압이 85mmHg 이하인 환자에게는 이 약을 투여하지 않는다.

4) 이 약 흡입은 특히 기관지가 과반응하기 쉬운 환자에게서 기관지 수축 유도 위험을 수반할 수 있다 (2. 이상반응 항 참고). 이 약의 유익성은 만성 폐쇄성 폐질환과 중증의 천식이 동반된 환자에 있어서는 성립되지 않는다. 급성 폐감염, 만성 폐쇄성 폐질환 및 중증 천식이 동반된 환자의 경우 면밀히 관찰해야 한다.

5) 수술이 가능한 혈전색전증 폐고혈압 환자의 경우 이 약을 초기 치료 단계에서 사용하지 않는다.

6) 폐고혈압 환자에게 이 약을 흡입 투여하였을 때 폐부종의 증상이 관찰된다면 폐정맥 폐쇄성 질환을 의심해야 하며 이 약의 투여를 중단해야 한다.

7) 이 약의 치료를 중단하였을 경우, 질병이 갑작스럽게 악화될 위험성을 명백하게 배제할 수는 없다. 이 약의 투여를 중단하고 다른 제제로 치료할 때 환자를 주의 깊게 모니터링해야 한다.

8) 의사는 실신의 위험을 증가시킬 수 있는 수반되는 조건 또는 약물의 존재를 알고 있어야 한다 (4. 상호작용 항 참고). 실신은 질병 그 자체의 흔한 증상이기도 하다. 폐고혈압과 관련하여 실신한 병력이 있는 환자는 물리적인 노동 등으로 인한 비일상적 긴장을 유발할 수 있는 상황을 피해야 한다. 물리적인 노동 이전에 이 약을 흡입할 시 도움이 될 수 있다. 실신 발생의 증가는 치료가 충분하게 이루어지지 않았거나 질병이 악화된 것을 의미하므로 용량 조절 그리고/또는 치료방법의 변화를 고려해야 한다 (2. 이상반응 항 참고).

9) 간기능 장애가 있는 환자나 신장 투석이 요구되는 신부전 환자의 경우 일로프로스트의 배설이 감소되므로 용량을 줄여야 한다. 이 때 3-4 시간의 투여 간격으로 초기 용량을 설정하는 것이 권장된다.

10) 개에게 일로프로스트 클래스레이트(iloprost clathrate)를 1 년 동안 장기 경구 투여하였을 때 공복시 혈당 수치가 약간 감소하였다. 이 약을 사람에게 장기투여시 이러한 현상과의 관련성을 배제할 수는 없다.

11) 이 약의 초기 치료시 환자의 운전이나 기계 조작 능력에 어떠한 영향도 끼치지 않는다고 확인되기 전까지 주의가 필요하다. 현기증과 같은 저혈압 증상을 경험한 환자의 경우, 운전이나

기계 조작 능력이 심각하게 영향 받을 수 있다.

4. 상호작용

1) 이 약은 혈관확장제 및 항고혈압약의 혈압강하효과를 증가시킬 수 있다 (3. 일반적 주의 항 참고). 따라서 이 약과 혈관확장제 또는 항고혈압약을 병용할 때는 주의하여야 하며 용량조절이 필요할 수 있다.

2) 이 약은 혈소판 기능을 저해하므로 이 약과 항응고제 (헤파린, 쿠마린 타입의 항응고제), 혈소판응집억제제(아세틸살리실산(acetylsalicylic acid), 비스테로이드계 소염제, phosphodiesterase 저해제, 질산 혈관확장제)와의 병용투여는 출혈의 위험을 증가시킬 수 있다(2. 이상반응 항 참고). 항응고제나 혈소판응집억제제를 복용하는 환자들을 주의 깊게 모니터링할 것을 권장한다.

3) 8 일 동안 하루에 최대 300mg 씩 아세틸살리실산을 경구로 전투약한 결과 일로프로스트의 약동학에 어떠한 영향도 미치지 않았다. 일로프로스트의 정맥 주입은 수차례 경구투여된 디곡신의 약동학에 어떠한 영향도 미치지 않았고, 동시 투여된 조직 플라스미노겐 활성화제(t-PA; tissue plasminogen activator)의 약동학에도 영향을 미치지 않았다. 동물 실험에서 일로프로스트가 조직 플라스미노겐 활성화제의 평형상태 혈장 농도를 감소시킬 수 있다고 보고되었다.

4) 동물 실험에서 글루코코르티코이드로 전처리 하였을 때 일로프로스트의 혈소판 응집 저해 작용은 변동이 없는 반면에 혈관 확장 작용이 약화되었다. 사람에게 이 약 투여시 이러한 결과의 연관성은 알려지지 않았다.

5. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부 : 폐고혈압인 여성은 임신 시 생명을 위협할 정도로 질환이 악화될 수 있으므로 반드시 임신을 피해야 한다.

임부에게 이 약의 투여에 대한 충분한 근거가 없다. 랫트에서의 배아-태아 독성 시험에서 0.01-1 mg/kg/day 의 용량으로 일로프로스트가 정맥 투여되었을 때 골격 이형(불완전 골화와 앞발의 짧은 발가락)이 증가되었고 1 mg/kg/day 의 용량에서 태자배아흡착이 증가되었다. 증가된 태자배아흡착과 불완전 골화는 34.4 mg/kg/day(AUC 에 근거시 임상치의 600 배)의 용량으로 경구 투여된 랫트와 0.5 mg/kg/day 의 용량으로 정맥 투여된 토끼, 5.6 mg/kg/day(AUC 에 근거시 임상치의 300 배)의 용량으로 경구 투여된 토끼에서 관찰되었다. 40µ g/kg/day(AUC 에 근거시 임상치의 60 배)(이 용량에서는 9 마리의 태자가 시험되었다)의 용량까지 정맥 투여된 원숭이에서 어떤 태자배아독성도 나타나지 않았다. 1 mg/kg/day 의 용량으로 정맥투여한 랫트에서 약간의 수태기간 연장이 관찰되었다. 사람에서의 경우 잠재적인 위험성이 있는지 알려지지 않았으므로 임신 중에 이 약을 사용해서는 안 된다.

2) 수유부 : 비임상시험 중 수유기의 랫트에서 일로프로스트와 그 대사체가 모유로 적은 양 이행된다고 보고된 바 있다(정맥투여량의 1% 미만). 일로프로스트 1 mg/kg/day 의 용량으로 정맥투여한 랫트와 34.4mg/kg/day 의 용량으로 경구투여한 랫트에서 태아 생존률이 감소하였고 0.1 mg/kg/day(AUC 에 근거시 임상치의 68 배)의 용량으로 정맥투여하거나 0.7 mg/kg/day(AUC 에 근거시 임상치의 20 배)의 용량으로 경구투여시 출생 후 발달에 어떠한 영향도 미치지 않았다. 사람에게서 일로프로스트와 그 대사체의 모유로의 이행이나 유아의 안전성에 대한 어떠한 자료도 없으므로 이 약 투여 중에는 수유하지 않는다.

6. 소아에 대한 투여

소아에 대한 사용이 산발적으로 보고되었을 뿐이다. 18 세 이하의 소아 환자에 대한 안전성과 유효성은 확립되어 있지 않다.

7. 과량투여시의 처치

과량투여에 대하여 보고된 바 없다. 과량투여시 두통, 홍조, 구역, 구토, 설사와 같은 저혈압/혈관미주신경 반응이 예상된다. 혈압 상승, 서맥, 빈맥, 사지통증 또는 등통증이 발생할 수 있다. 이 약의 과용 시 알려진 특정한 해독제는 없다. 치료 중단, 모니터링 그리고 대증요법이 권장된다.

8. 적용상의 주의

1) 이 약은 피부나 눈에 접촉되거나 경구투여되어서는 안된다. 이 약을 안면 마스크를 통해 흡입하여서는 안되고 오직 흡입기를 통해 흡입하여야 한다.

2) 적합성 시험이 실시되지 않았으므로 이 약을 다른 의약품과 혼합해서 사용해서는 안된다.

3) 1 회 흡입 시마다 새 앰플을 사용해야 한다. 사용하기 직전에 앰플의 내용물을 완전히 네블라이저 챔버로 옮긴다.

4) 1 회 흡입 후 남은 용액은 반드시 폐기한다. 또한 네블라이저 기기 제조사에서 제공한 위생과 세척에 관한 지시 사항을 주의 깊게 따른다.

5) 네블라이저의 사용

① 이 약의 흡입에 사용하는 적합한 네블라이저는 해당 국가의 의료기기 규정에 따라 등록되어 있으며 압축공기, 초음파 혹은 진동 메시 기술로 작동하는 것이다.

② 이 약의 흡입에 적절한 네블라이저는 아래의 기준을 충족해야 한다.

- 일로프로스트 흡입에 적합한 네블라이저는 네블라이저의 흡입구에 4-10 분 동안 일로프로스트 2.5 μ g 혹은 5 μ g 이 도달되는 것으로, 에어로졸의 공기역학중량평균지름(Mass Median Aerodynamic Diameter(MMAD))이 1-5 μ m 이다.

③ 이 약 투여에 적합한 것으로 시험된 네블라이저는 I-Neb AAD (Philips Respironics)이다.

④ 다른 종류의 네블라이저로 교체할 경우에, 처방의의 감독이 필요하다.

⑤ 사고에 의한 노출을 최소화하기 위해, 필터나 호흡 제동 장치가 장착된 네블라이저를 사용하고 통풍이 잘 되는 장소에서 사용할 것을 권장한다.

⑥ 이 약 및 I-neb AAD 사용시에 다음의 지시사항을 따른다.

조절 디스크(control disc)와 약물 챔버(medication chamber)의 조합에 의해 전달되는 용량이 조절된다.

약물 챔버마다 에 해당하는 색깔의 조절 디스크가 있다.

- 2.5 μ g 용량의 경우 적색 약물 챔버와 적색 조절 디스크를 사용한다.

- 5.0 μ g 용량의 경우 보라색 약물 챔버와 보라색 조절 디스크를 사용한다.

- I-Neb 으로 1 회 흡입 시 마다, 사용 직전 이 약 1mL 앰플(흰색 및 노란색 선으로 표시되어 있음) 1 개의 내용물을 약물 챔버에 넣는다.

9. 기타

임상시험이 수행되지는 않았지만, 이 약의 사이토크롬 P-450 효소계 활성 저해 가능성을 연구한 시험관내 시험 결과, 이 효소계를 통한 약물 대사를 저해한다고 예상되지 않았다.

[저장방법]

밀봉용기, 실온(1-30°C)보관

[포장단위]

2ml x 30 앰플

개정년월일 : 2017.05.21