

레밋치® 구강붕해정 2.5µg

날푸라핀염산염

전문의약품

희귀의약품

분류번호 : 119

【원료약품 및 그 분량】1정 중

• 유효성분: 날푸라핀염산염(별규) 2.5µg
(날푸라핀으로서 2,32µg)

• 기타첨가제: 티오황산나트륨수화물, D-만니톨, 크로스포비돈, 스테아르산마그네슘, 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

- 이 약 또는 이 약의 성분에 대해 과민증의 병력이 있는 환자
- 소아
- 이 약은 유당(젓당)을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp유당(젓당)분해효소 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

- 중등도에서 중증의 간장애 환자(혈중농도 상승의 위험이 있다.)
- 임산부 또는 임신 가능성이 있는 여성
- 고령자

3. 이상반응

- 일본에서 실시한 날푸라핀염산염의 임상시험에서 확인된 발현부위별 이상반응은 다음과 같다.

표 1. 발현부위별 이상반응

	5% 이상	1% 이상~5% 미만	1% 미만	빈도불명
정신신경계	불면증 ^{주1), 주2)}	졸음 ^{주1), 주2)} , 어지러움, 두통	나쁜기분, 환각, 조음장애, 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, ALP 증가, 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, 약해진 느낌, 현훈, 이상한 느낌, 부종, 혈액 인 감소	-

^{주1)} 해당 이상반응은 혈액투석 환자를 대상으로 치료 시작 후 2주 이내에 종종 나타났다.

^{주2)} 해당 이상반응은 만성 간질환 환자를 대상으로 치료 시작 후 4주 이내에 종종 나타났다.

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

- 국내에서 실시한 무작위배정 위약대조 임상시험에서, 전체 104명의 환자에게 2주간 날푸라핀염산염(2.5µg 또는 5µg) 또는 위약을 투여하였을 때, 보고된 이상반응 발현율은 날푸라핀염산염 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.

표 2. 발현부위별 이상반응 발현율

기관계	이상반응	날푸라핀염산염 투여군 (67명)	위약군(37명)
		%(명)	%(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)	-
	이상운동	1.49(1)	-
소화기계	졸음	-	1.49(1)
	변비	1.49(1)	-
	구역	1.49(1)	-
임상검사	구강 감각이상	1.49(1)	-
	혈중 LDH 상승	1.49(1)	-
	혈압 상승	-	1.49(1)
감염	γ-GTP 상승	-	1.49(1)
	비인두염	1.49(1)	-
	물사마귀	1.49(1)	-
혈관계	두부백선	1.49(1)	-
	홍조	1.49(1)	-
골격근계	요통	1.49(1)	-
기타	호흡기계	각혈	-
	홍부 불편감	2.99(2)	1.49(1)
	이상감	1.49(1)	-
	냉감	1.49(1)	-
	고열	1.49(1)	-

4. 일반적인 주의

- 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).

• 본 의약품은 엄격한 품질관리를 필한 제품입니다. 만약 구입시 변질·변패·오손된 제품이 발견될 경우에는 구입한 약국 및 도매상을 통해 교환하여 드립니다.

• 첨부문서 작성(개정)일자 이후 변경된 내용은 홈페이지(www.skchemicals.com/ls)나 제품상담 전용전화를 통하여 확인할 수 있습니다.

• 본 의약품을 사용하기 전에 첨부문서를 주의 깊게 읽고, 첨부문서를 의약품과 함께 보관하십시오.

• 의약품을 어린이의 손에 닿지 않게 보관하시고 탈산소제는 드시지 마십시오.

• 자세한 사항은 '의약품통합정보시스템(nedrug.mfds.go.kr)'을 참조하십시오.

• 제품 사용 후 부작용(이상반응)이 발생한 경우 한국약품안전관리원 의약품 부작용 신고·피해구제상담 ☎1644-6223 / 피해구제상담 ☎14-3330에 문의하여 부작용 피해구제 신청을 할 수 있습니다.

SK 케미칼
수입자
Life Science Biz.
에스케이케미칼(주)
충청북도 청주시 흥덕구 신도로 149

제조의뢰자
Toray Industries, Inc.
Mishima Plant: 4845, Mishima, Shizuoka 411-8652 Japan

제조사
Bushu Pharmaceuticals Ltd.
1 Takeno, Kawagoe, Saitama, 350-0801, Japan

2021. 10. 26 작성
※2022. 4. 29 개정
(Ver.003)

자세한 문외는 제품상담 전용전화를 이용하시기 바랍니다.

제품상담 전용전화(무료): 080-021-3131

- 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.
- 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 2.5 μ g 또는 5 μ g을 단회투여시 건강한 성인남성에 비해 C_{max} 와 $AUC_{0-\infty}$ 가 상승하였고, 중증의 간장애 환자에 이 약을 투여한 시험은 수행되지 않았다. 따라서 중등도에서 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, 리토나비르, 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 10 μ g을 병용투여시 이 약의 C_{max} 및 AUC 가 각각 49.7%, 60.5% 증가했다.
- 2) 이 약은 수면제, 항불안제, 항우울제, 항정신병제, 항간장애 등 병용투여시 불면증, 환각, 졸음, 어지럼증, 떨림, 섬망 등 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 AUC 는 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, 타코롤리무스, 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 동물시험에서 태반통과, 생존태자수의 감소, 출산율의 저하 및 출생자 체중의 감소가 보고되었다.
- 2) 수유부
랫드를 대상으로 한 동물시험에서 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. 적용상의 주의

- 1) 이 약은 개봉하지 않은 경우 원래 포장 상태인 알루미늄 포장 상태(탈산소제 포함)로 보관한다.
- 2) 이 약은 복용 직전에 PTP 포장에서 꺼내어 복용하며, PTP 포장에서 꺼낸 후에는 가능한 빨리 복용하고 습기를 피해 보관한다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

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

12. 기타

- 1) 비글견에서 0.1 μ g/kg 이상을 정맥내 투여시 전신마취하에서 혈압저하가 보고된 바 있다.
- 2) 랫드에서 40 μ g/kg 이상을 근육내 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 κ -오피오이드 수용체에 강한 친화도를 가지고 있어, κ -오피오이드 수용체에 선택적으로 작용한다.

2) 약동학적 정보

시험약 레밋치구강붕해정2.5 μ g(날푸라핀염산염)(에스케이케미칼(주))(물과함께) 2정과 레밋치구강붕해정2.5 μ g(날푸라핀염산염)(에스케이케미칼(주))(물없이) 2정과 대조약 레밋치연질캡슐2.5 μ g(날푸라핀염산염)(에스케이케미칼(주))(물과함께) 2정을 3x3 교차시험으로 건강한 성인 남성 30명에게 공복 시 단회 경구투여 후 혈중 날푸라핀염산염을 측정 한 결과, 비교평가항목치($AUC_{0-\infty}$, C_{max})를 로그변환하여 통계처리 하였을 때, C_{max} 와 $AUC_{0-\infty}$ 에 대한 GMR과 90% CI는 각각 0,858(0,824~0,894), 0,949(0,915~0,984) 및 0,840(0,807~0,874), 0,950(0,916~0,985)이었다.

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		$AUC_{0-\infty}$ (pg*hr/mL)	C_{max} (pg/mL)	$T_{max(hr)}$	$t_{1/2(hr)}$
대조약	레밋치연질캡슐2.5 μ g (날푸라핀염산염) (에스케이케미칼(주))	82,242 ± 13,794	6,598 ± 1,438	2.15 ± 0.76	10.00 ± 1.81
시험약	레밋치구강붕해정2.5 μ g (날푸라핀염산염) (에스케이케미칼(주)) (물과함께)	78,002 ± 12,659	5,650 ± 1,149	2.43 ± 1.01	10.61 ± 3.90
	레밋치구강붕해정2.5 μ g (날푸라핀염산염) (에스케이케미칼(주)) (물없이)	78,609 ± 16,110	5,567 ± 1,333	3.08 ± 1.25	9.88 ± 1.60
90% 신뢰구간* (기준: log 0,8 ~ log 1,25)	레밋치연질캡슐2.5 μ g (날푸라핀염산염) (에스케이케미칼(주))과 레밋치구강붕해정2.5 μ g (날푸라핀염산염) (에스케이케미칼(주)) (물과함께)	0,915~0,984	0,824~0,894	-	-
	레밋치연질캡슐2.5 μ g (날푸라핀염산염) (에스케이케미칼(주))과 레밋치구강붕해정2.5 μ g (날푸라핀염산염) (에스케이케미칼(주)) (물없이)	0,916~0,985	0,807~0,874	-	-

($AUC_{0-\infty}$, C_{max} , T_{max} , $t_{1/2}$; 평균값 ± 표준편차, n=30)
 $AUC_{0-\infty}$: 투약시간부터 무한시간까지 외삽한 혈중농도-시간곡선하면적
 C_{max} : 최고혈중농도
 T_{max} : 최고혈중농도 도달시간
 $t_{1/2}$: 말단 소실 반감기
* 비교평가항목치를 로그변환한 평균치 차의 90%신뢰구간

3) 임상시험 정보

300명 이상의 기준치료에 저항성을 나타내는 혈액투석환자를 대상으로 경구 투여 시 날푸라핀염산염을 시험약으로 하여, 위약 비교 시험을 진행하였다. 위약 대조 시험에서 날푸라핀염산염이 위약에 비해 소양증 개선에 있어 통계적으로 유의하게 개선되었다. 한국인에서 혈액투석환자 중 기준 소양증 치료에 대해 저항성을 나타내는 환자를 대상으로 경구 투여 시 날푸라핀염산염을 시험약으로 하여 날푸라핀염산염 2.5 μ g, 5 μ g, 위약 3개 투여군으로 시험을 진행하였다. 시험 결과 날푸라핀염산염 2.5 μ g, 5 μ g군이 혈액투석 환자에서 난치성 소양증을 갖고 있는 환자에서 소양증을 효과적으로 개선하면서 우수한 안전성을 나타낸 것으로 평가되었다.

4) 비임상 정보

- (1) 비글견에서 0.1 μ g/kg 이상을 정맥내 투여시 전신마취하에서 혈압저하가 보고된 바 있다.
- (2) 랫드에서 40 μ g/kg 이상을 근육내 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】 기밀용기, 실온보관(1~30°C)

【사용기한】 직접용기에 별도표기

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

