

사용상의주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 이 약의 주성분 또는 첨가제에 대해 과민성이 있는 환자. 증상에는 아나필락시스와 호흡곤란이 포함되었다.
- 2) 중증 간장애 환자

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 1) 이 약의 사용 중 아나필락시스, 호흡곤란, 발진, 가려움증, 두드러기 및 안면 부종을 포함한 과민반응이 보고되었다. 일부 과민반응은 투여 며칠 후에 발생할 수 있다. 이 약에 대해 과민반응이 나타날 경우, 이 약에 대한 투여를 중지하고 적절한 치료를 시작한다.('3. 이상반응 - 2)시판 후 사용에서 나타난 이상반응' 참조)
- 2) 중증 신장애 환자 및 말기신질환(ESRD) 환자

3. 이상반응

1) 임상시험 경험

이 약의 안전성은 임상시험에서 최소 1회 이상 이 약을 투여한 편두통 환자 2,657명을 대상으로 평가되었다. 이 환자들 중 최소 6개월 동안 매일 이 약을 투여한 환자는 1,225명이었고, 12개월 동안 투여한 환자는 826명이었다.

12주 위약 대조 임상시험에서 최소 1회 이상 투여 환자 중, 이 약을 1일 1회 10 mg을 투여한 환자는 314명이었고, 1일 1회 60 mg을 투여한 환자는 678명이었으며, 위약은 663명이 투여받았다.

이 약의 투여군에서 가장 흔하게 보고되는 이상반응은 구역(7.8%), 변비(7.1%), 피로/졸림(4.8%)이었고, 대부분은 경증 또는 중등도였다. 투여중단을 초래한 가장 흔한 이상반응은 구역(0.4%), 변비(0.3%)이다.

위약 대조 임상시험(2상 1건, 3상 2건)에서 이 약을 투여한 환자 중 2% 이상 발생하고 위약 대비 더 빈번하게 발생하는 이상반응은 아래의 [표 1]과 같이 나타났다.

[표 1] 임상시험에서 이 약의 투여환자 중 2% 이상 보고된 이상반응

기관	이 약 1일 1회 10 mg (N = 314) %	이 약 1일 1회 60 mg (N = 678) %	위약 (N = 663) %
위장관계			

구역	5.1	9.0	3.3
변비	6.1	7.5	2.0
설사	1.0	2.1	1.8
전신 및 투여 부위 상태			
피로	1.3	3.2	2.6
신경계			
졸림	2.9	1.9	1.1
어지럼증	1.6	2.7	1.5
대사 및 영양			
식욕감소	1.6	2.8	0.2
감염			
상기도 감염	4.8	3.1	4.7
비인두염	2.2	4.9	3.5
요로감염	1.6	2.9	2.3
부비동염	2.5	1.6	1.4
실험실적 검사수치			
혈중 크레아티닌인산활성 효소 증가	2.9	1.6	0.8

임상 시험에서 이 약에 대하여 보고된 약물이상반응을 체내 기관별로 분류하여 다음의 기준에 의해 빈도별로 [표 2]에 나타내었다: 매우 흔하게($\geq 1/10$), 흔하게 ($\geq 1/100 \sim < 1/10$), 흔하지 않게($\geq 1/1,000 \sim < 1/100$), 드물게 ($\geq 1/10,000 \sim < 1/1,000$), 매우 드물게 ($< 1/10,000$), 빈도불명(가용한 자료로 추정할 수 없음).

[표 2] 임상시험에서 이 약의 투여환자에서 보고된 약물 이상 반응

기관	빈도	이상 반응
대사 및 영양	흔하게	식욕 감소
위장관계	흔하게	구역, 변비
전신 및 투여부위 상태	흔하게	피로/졸림
실험실적 검사수치	흔하게	체중 감소 [*]
	흔하지 않게	ALT/AST 증가 [*] *

* 임의의 시점에서 최소 7% 이상의 체중 감소가 나타난 환자의 비율은 위약군 2.5%, 이 약의 10 mg 투여군 3.8% 및 60 mg 투여군에서 5.3%으로 나타났다. 반면에, 최소 7% 이상의 체중 증가가 나타난 환자의 비율은 위약군 2.3%, 이 약의 10mg 투여군 2.2% 및 60mg 투여군 1.5%로 나타났다.

위약 대조 임상시험의 기저치 평균 체중은 79.3kg 이고, 평균 BMI는 28.86kg/m^2 이었다.

** 정상 상한치의 3배를 초과하는 아미노전이효소 상승 비율은 이 약의 투여군(0.9%)과 위약 투여군(1.2%) 간에 유사하였다. 다만, 이 약의 투여와 일시적인 연관성이 있는 아미노전이효소의 정상 상한치 3배

초과 상승한 사례가 있었으며, 해당 사례는 무증상이었고 투여중단 후 8주 이내에 회복되었다. 중증의 간 손상 또는 황달이 보고된 바는 없었다.

2) 시판 후 사용에서 나타난 이상반응

이 약의 국외 시판 후 사용 중에 다음과 같은 이상반응이 관찰되었다. 이는 불확실한 규모의 집단에서 자발적으로 보고되었기 때문에, 빈도를 확실하게 추정하거나 이 약 노출과의 인과 관계를 확립하는 것이 항상 가능한 것은 아니다.

- 면역계 장애 - 과민반응 (예: 아나필락시스, 호흡곤란, 발진, 가려움증, 두드러기, 안면 부종)(‘2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것’ 항 참조)
- 혈관 장애 - 고혈압

4. 일반적 주의

- 1) 이 약은 편두통으로 진단된 환자에게만 투여하며, 정해진 용량을 초과하여 투여하지 않도록 한다.
- 2) 약물흡수, 대사 또는 배설기능이 비정상적일 가능성이 있는 간장애 또는 신장애 환자에게는 주의해서 투여한다.
- 3) 졸음, 피로 등을 일으킬 수 있으므로 이 약을 처음 복용하는 경우에는 환자에게 이상반응을 미치는 지의 여부에 대해 판단할 수 있을 때까지 자동차 운전이나 복잡한 기계의 작동을 하지 않도록 주의한다.
- 4) 이 약의 복시 또는 의식 수준 저하를 동반하는 편두통, 망막 편두통, 지속성 편두통, 삼차자율신경 두통 (예: 군발성 두통) 및 통증성 두개골 신경병증 관련 진단 이력이 있는 환자에 대한 알려진 데이터는 없다.

5. 상호작용

- 1) CYP3A4 억제제 : 건강한 지원자에서 이 약과 강력한 CYP3A4 억제제인 이트라코나졸의 병용 투여는 이 약의 노출을 유의하게 증가시켰다(C_{max} 2.15 배, AUC 5.5 배). 이 약과 강력한 CYP3A4 억제제(예: 케토코나졸, 이트라코나졸, 클래리스로마이신 등)의 병용 시 이 약의 권장 용량은 1일 1회 10 mg 이다. 이 약의 노출도는 중등도 또는 약한 CYP3A4 억제제와 병용투여에 의해 임상적으로 유의한 변화는 없을 것으로 예상된다.
- 2) OATP 억제제 : 건강한 지원자에서 이 약과 OATP 억제제인 리팜피신 단회 용량의 병용 투여는 이 약의 노출을 유의하게 증가시켰다. 이 약과 OATP 억제제(예: 리팜피신, 시클로스포린)의 병용 시 이 약의 권장용량은 1일 1회 10 mg 이다.

3) CYP3A4 유도제 : 건강한 지원자에서 리팜피신(강력한 CYP3A4 유도제)을 600 mg 용량으로 다회 투여와 이 약을 병용투여 시, 이 약의 노출을 유의하게 감소시켰다. 토피라메이트(약한 CYP3A4 유도제)의 항정 상태는 이 약의 노출을 감소시킨다.

4) 이 약과 통증 완화에 쓰이는 주성분(예: 아세트아미노펜, 나프록센, 수마트립탄)의 병용투여는 이 약이나 병용 투여 약물에 대해 약동학적으로 유의한 상호작용을 일으키지 않았다.

5) 이 약은 경구피임약 주성분인 에티닐에스트라디올과 레보노르게스트렐에 대해 약동학적으로 유의한 상호작용을 일으키지 않았다.

6) 파모티딘 또는 에소메프라졸은 이 약의 노출에 대해 임상적으로 유의한 영향을 일으키지 않았다.

6. 임부, 수유부, 소아 및 고령자에 대한투여

1) 임부 및 가임여성

임부를 대상으로 한 이 약의 임상시험 경험은 없다. 랫드 및 토끼를 대상으로 한 동물시험에서 발생독성이 관찰되었으므로, 이 약은 임신 기간 동안 권장되지 않는다. (상세사항 ‘전문가 사용상주의사항_비임상 정보’ 참조)

2) 수유부

수유기 랫드를 대상으로 한 동물시험에서 이 약은 유즙으로 분비되었다. (상세사항 ‘전문가 사용상주의사항_비임상 정보’ 참조) 이 약 60mg을 단회 경구투여한 12명의 수유부를 대상으로 한 임상시험에서 이 약은 모유로 이행되었다. 상대 영아 용량(RID)은 산모의 체중 보정 용량의 약 0.19%였으며 모유 대 혈장의 비율은 0.08이었다. 24시간 동안 이 약이 모유로 분비된 누적 총량은 0.01mg 미만이었다. 이 약이 모유 수유 중인 유아나 모유 생성에 미치는 영향에 대한 자료는 없다. 모유 수유의 발달 및 건강상 이점은 이 약에 대한 수유부의 임상적 필요와 이 약 또는 수유부 기저질환 상태로 인한 모유 수유 중인 유아에 대한 잠재적 이상반응과 함께 고려되어야 한다.

3) 소아

18세 미만의 소아에서 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

4) 고령자

집단 약동학 자료에서 고령자와 젊은 지원자 간에 임상적으로 유의한 약동학적 차이는 없는 것으로 나타나 용량 조절은 필요하지 않다. 다만, 고령자에서 간, 신장 또는 심장 기능의 감소 빈도가 더 높고, 동반 질환이나 다른 약물 치료의 빈도가 더 높은 것을 고려하여, 투여 시 주의해야 한다.

7. 과량투여시의 처치

이 약의 과량투여 시 치료를 위한 알려진 해독제는 없다. 과량투여 시에는 환자의 활력징후 모니터링 및 임상 상태 관찰 등 일반적인 지지요법을 따른다.

8. 보관 및 취급상의 주의사항

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