설명서작성년월일: 2010.06.04

설명서개정년월일: 2024.01.09.

전문의약품, 정맥주사용

프리세덱스®주 (덱스메데토미딘염산염)

Precedex® Injection (dexmedetomidine hydrochloride)

[원료약품의 분량]

1 mL 중,

- 유효성분: 덱스메데토미딘염산염(별규) ------- 118 mcg (덱스메데토미딘으로서 100 mcg)
- 첨가제: 염화나트륨, 주사용수

[성상]

무색투명한 액이 무색투명한 유리바이알에 든 주사제

[효능·효과]

1. 집중치료 관리하의 진정

집중치료 관리 하에 초기 삽관되어 인공호흡을 실시하는 성인 환자의 진정.

2. 수술 및 시술 시 비삽관 성인 환자의 의식하 진정

1) 감시 하 마취 관리(Monitored Anesthesia Care, MAC)

2) 의식하 광섬유 삽관(Awake Fiberoptic Intubation, AFI)

[용법·용량]

- 마취, 인공호흡 그리고 심혈관계를 모니터링 할 수 있는 사람과 장비를 갖춘 시설에서만 사용되어야 한다.
- 용량은 환자에 따라 적정되어야 한다.

설명서작성년월일: 2010.06.04

설명서개정년월일: 2024.01.09.

- 이 약은 발관이전, 발관동안 및 발관 후에 인공 호흡되는 환자에 있어서는 지속적으로 정맥주입되어야 한다. 발관이전에 이 약을 중지할 필요가 없다. 발관 후 이 약의 용량은 반으로 감량하여야 한다. 지속 주입의 평균 시간은 약 6.6시간이다.
- 이 약은 조절할 수 있는 정맥주입 기구를 사용하여 투여되어야 한다.

1. 용법·용량 정보

적응증	용법·용량
집중치료 관리하의 진정 개시	- 성인: 10-20분간 1 mcg/kg의 부하용량으로 주입
집중치료 관리하의 진정 유지	- 성인: 유지용량으로 0.2-0.7 mcg/kg/시간으로 주입 유지용량의 정맥주입 속도는 원하는 진정 수준을 달성하기 위하여 조절되어야 한다.
의식하 진정 개시	- 성인: 10분간 1 mcg/kg의 부하용량으로 주입 안과수술과 같은 침습성이 적은 수술에서는 10분 동안 0.5 mcg/kg의 부하용량 주입 - 의식 하 광섬유 삽관 환자: 10분간 1 mcg/kg의 부하용량 주입
의식하 진정 유지	- 성인: 유지용량으로 0.6 mcg/kg/시간으로 개시하고 원하는 임상 효과를 얻기 위해 0.2~1 mcg/kg/시간으로 적정한다. 유지용량 정맥주입의 속도는 목표한 진정 수준을 달성하기 위하여 조정되어야 한다. - 의식하 광섬유 삽관 환자: 기관내 튜브가 안전하게 될 때까지 0.7 mcg/kg/시간의 유지용량 주입

2. 용량조정

- 약력학적 상호작용 때문에 이 약과 마취제, 진정제, 수면제 또는 마약류와 병용투여 시 용량 감량이 필요하다.
- 신장애환자 또는 간장애환자, 65세 이상의 고령자에게는 용량감량이 고려되어야 한다.

3. 정맥주입용액 조제

엄격한 무균 기술이 이 약을 다루는 동안에 항상 유지되어야 한다.

주사제는 투여 전에 미립자 물질이 있는지 변색이 되었는지 육안으로 검사하여야 한다.

투약이전에 필요 농도(4 mcg/mL)를 제조하기 위하여 이 약을 0.9% 생리식염주사액에 희석한다. 용액조제는 부하용량 또는 유지용량 모두 동일하게 실시한다. 엄격한 무균 기술이 이 약을 다루는 동안에 유지되어야 한다.

이 약 2mL을 0.9% 생리식염주사액 48mL에 넣어 50mL으로 조제한 후 잘 섞이도록 천천히 흔든다. 주사제는 투여 전에 미립자 물질이 있는지 변색이 되었는지 육안으로 검사하여야 한다.

4. 다른 수액과의 투여

신체 적합성이 확립되어 있지 않기 때문에 혈액 또는 혈장이 있는 동일한 정맥 카테터를 통하여 이 약을 병용투여하지 않아야 한다. 이 약은 암포테리신 B 및 디아제팜과 투여시에 적합하지 않다.

이 약은 다음의 정주용 수액과 투여 시 적합하다.

- 0.9% 생리식염주사액
- 5% 포도당 주사액
- 20% 만니톨
- Lactated Ringer's 용액

5. 천연고무 적합성 시험

적합성 시험을 통해 일부 천연 고무 유형에서 이 약의 흡착 가능성이 나타났다. 플런저 끝이 천연고무로 된 주사기는 이 약을 흡착할 가능성이 있으므로 사용을 피해야 한다.

[사용상의 주의사항]

1. 경고

1) 약물 투여

이 약은 집중치료실 또는 수술실 환경에서 환자 관리에 숙련된 전문가에 의해서만 투여되어야 한다. 이 약의 알려진 약리학적 효과로 인해 이 약을 투여하는 동안 환자는 저혈압, 고혈압, 서맥, 호흡억제, 기도 폐쇄, 무호흡, 호흡곤란 및/또는 산소 불포화의 초기 징후가 있는지 지속적으로 모니터링되어야 한다(MAC: 감시하 마취 관리). 보충 산소는 즉시 사용할 수 있어야 하며, 필요할 때 제공되어야 한다.

2) 저혈압, 서맥, 동정지

미주신경 긴장이 고조되었거나 빠른 정맥주사 또는 일시주사(bolus)를 포함한 다른 투여 경로로 젊고 건강한 지원자에게 이 약을 투여하였을 때 임상적으로 유의한 서맥 및 동정지가 보고되었다.

저혈압과 서맥의 보고는 이 약의 주입과 관련이 있다. 이러한 사례 중 일부는 사망을 초래했다. 만약 의학적 중재가 필요하다면 이 약 주입의 감소 또는 중지, 정맥용 수액 투여 속도 증가, 다리를 높게 하거나 혈압상승제 사용 등의 치료를 할 수 있다. 이 약은 미주신경 자극으로 유도된 서맥을 강화시킬 수 있으므로 의사는 중재를 준비하여야 한다. 항콜린제(예: 글리코피롤레이드, 아트로핀)의 정맥주입이 미주신경을 조절하는데 고려되어져야 한다. 임상시험에서 아트로핀 또는 글리코피롤레이트는 이 약에 의해 유발된 서맥을 치료하는데 효과적이었다. 그러나 유의한 심혈관계 기능장애를 가진 환자에서는 좀 더 전문적인 소생술이 필요하다.

심장차단 및 중증의 심실 기능장애 환자에게 이 약을 투여할 때는 주의하여야 한다. 이 약은 교감신경계 활성을 감소시키기 때문에 저혈량증, 당뇨병, 만성 고혈압 환자 및 고령자에서 저혈압 및 서맥이 더 심할 것으로 예측할 수 있다.

혈관확장제 또는 심박수 감소제 투여 시 이 약의 병용투여는 추가적인 약력학적 효과를 보이므로 신중히 투여하여야 한다.

3) 일시적 고혈압

주로 이 약의 부하용량 투여 동안에 일시적인 고혈압이 관찰되는데 이는 이 약의 초기 말초 혈관수축 효과와 관련이 있다. 부하용량 주입 속도감소가 바람직하지만 일시적인 고혈압의 치료는 일반적으로 필요하지 않다.

4) 각성

자극을 받았을 때 이 약을 투여 받은 일부 환자에서 각성되거나 기민함이 관찰되었다. 다른 임상적 증상 및 증후가 없는 경우, 이것만으로 유효성 결여로 간주되지 않는다.

5) 금단 증상

<집중치료 관리하의 진정>

만약 이 약을 24 시간 이상 투여하고 갑자기 중지하면, 알파-2-아드레날린 작용제인 클로니딘에서 보고된 바와 같은 유사한 금단증상이 나타날 수 있다. 이러한 증상으로는 신경과민, 초조, 두통, 구역 및 구토가 포함되는데 혈압의 빠른 상승과 혈장 카테콜아민 농도의 상승이 동반되거나 뒤따라 나타난다.

성인에서 이 약을 중단한 이후 48 시간 이내에 개입이 필요한 빈맥 및 고혈압이 발생했으며, 이 약 중단 이후 빈맥 및 고혈압 발생 시 보조요법이 필요하다.

<의식하 진정>

성인에서 이 약의 단기 주입(6 시간 미만) 중지 후에는 금단증상이 관찰되지 않았다.

6) 고열

이 약은 통상적인 해열법으로 떨어지지 않는 고열을 유발할 수 있다. 이 약의 치료 도중 설명할 수 없는 발열이 지속되는 경우, 이 약을 중단되어야 한다.악성고열에 민감한 환자에게 이 약의 사용은 권장되지 않는다.

7) 간장애 환자

간장애 환자에서는 이 약의 청소율(Clearance)이 감소되기 때문에 간기능이 손상된 환자에게는 용량을 감량하여야 한다.

8) 집중치료 관리하의 진정에서 사용 시 유지용량은 0.7 μg/kg/hr 을 초과하여 사용하지 않는다. (해외 임상 연구 중 장기 사용 시 투여 농도가 0.7 μg/kg/hr 을 넘을 경우 호흡기계, 정신신경계 및 심혈관계 부작용이 증가한다는 보고가 있다.)

9) 삽관 및 발관 동안, 그리고 발관 이후 지속적으로 정맥투여하는 경우, 120 시간(5 일) 이상 경과 후의 자료는 제한적이므로 120 시간 이상 진정목적으로 투여시 환자의 상태를 주의깊게 관찰하여야 한다.

10) 발작

이 약은 일부 다른 진정제에 있는 항경련 작용이 부족하므로 기저 발작활성을 억제하지 않는다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

이 약의 성분에 대하여 과민증 또는 과거 과민증의 경험이 있는 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 심혈관 질환 환자

2) 심장기능이 저하된 환자

3) 순환혈류량이 저하된 환자

4) 간장애 환자

5) 신장애 환자

6) 고령자

7) 혈액정화를 받고 있는 환자

8) 약물의존 및 약물과민증의 경험이 있는 환자

4. 이상반응

다양한 조건하에서 임상시험이 실시되었기 때문에 이 약의 임상시험에서 관찰된 이상반응 비율은 다른 약물의 임상시험에서의 비율과 직접적으로 비교할 수 없으며, 실제적으로 관찰되는 비율과 다를 수도 있다.

이 약의 사용은 다음 중증의 이상반응과 관계가 있다.

- 저혈압, 서맥, 동정지

- 일시적인 고혈압

환자 모집단 별 이상반응은 아래표와 같다. 각 기관계 내에서 이상반응은 의학적 중증도가 감소하는 순으로 나열되었다.

1) 성인 집중치료 관리하의 진정

[표 1]. 기관계 및 CIOMS 빈도 분류에 따른 이상반응을 각 빈도 분류 및 기관계 내에서 의학적 중증도 또는 임상적 중요도가 감소하는 순으로 나열(성인 집중치료 관리하의 진정, 통합 자료)[a]

기관계	매우 흔함 ≥1/10	흔함 ≥1/100 - < 1/10	흔하지 않음 ≥ 1/1,000 - < 1/100
혈액 및 림프계	--	빈혈	
대사 및 영양	--	저칼륨 혈증 고혈당증	저칼슘 혈증
정신계	--	초조	
심장 장애	서맥 빈맥	심방세동	동성빈맥
혈관 장애	저혈압	--	--
호흡기, 흉부 및 종격 장애	--	흉막 삼출	폐부종 천명
위장관계 장애	--	--	입 건조
전신 장애 및 투여부위 병태	--	말초 부종 발열	--
임상 검사	--	소변 배출량 감소	

a. 성인 집중치료 관리하의 진정에 대한 안전성 자료는 12 건의 임상연구에서 모든 인과관계의 이상반응 통합자료를 기반으로 한다(이 약을 24 시간 이하로 투여한 8 건 및 이 약을 24 시간 초과 투여한 4 건: W97-245, W97-246, 1999-016, 2001-001, DEX-96-017, W97-249, W98-263/264, W98-274, W99-294, W99-302, W99-314, W99-315).

일본에서 집중치료 관리하에 있는 환자 중 24 시간 이상 진정이 필요한 환자와 수술 후 관리가 필요한 환자, 또한 질병상태에 있는 환자를 대상으로 하여 공개 임상시험이 진행되었다. 이 약은 0.2 -0.7 mcg/kg/hr 의 용량으로 24 시간 이상 28 일까지 투여되었다.

총 75 명의 환자를 임상시험에 등록하여 안전성을 평가하였으며, 그 중 30 명 (40.0%)이 이상반응을 경험하였다. 주요 이상반응은 고혈압 (12 명, 16.0%), 저혈압 (15 명, 20.0%) 그리고 서맥 (3 명, 4.0%)이었다. 1 차 안전성평가변수인 심혈관계 부작용 (저혈압, 고혈압, 서맥)은 24 시간 이내 투여군과 24 시간 이상 투여군에서 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다. (아래 표 2 참고)

[표 2].

이상반응	24시간 이내			24시간 이상			두 군간의 비교[b)] (p-value)
	발현 빈도 (Number of cases of occurrence)	사건 빈도 (Number of episodes)	발생율[a)]	발현 빈도 (Number of cases of occurrence)	사건 빈도 (Number of episodes)	발생율[a)]	
저혈압	3	3	0.0400	6	6	0.0217	0.546
고혈압	3	3	0.0400	5	6	0.0217	0.513
서맥	1	1	0.0133	0	0	0	0.486

a) 사건 빈도를 총 투여일수로 나눈 값 (24 시간 이내 투여군의 총 투여일수는 75.00 일, 24 시간 이상 투여군의 총 투여일수는 276.08 일). 단위: 사건빈도/환자일수

b) 24 시간 이내 투여군과 24 시간 이상 투여군의 발현빈도 비교 (score test)

집중치료 관리하의 환자를 대상으로 이 약을 24 시간 이상 지속 투여한 3 건의 무작위배정 활성 대조 임상시험에서 시간에 따른 5% 초과 또는 특별 관심 이상반응 발생률은 다음과 같으며, 평균 총 투여량은 53.5 mcg/kg (범위: 0.1-489.9), 시간당 평균 투여량은 0.76 mcg/kg/hr(범위: 0.19-2.43), 평균 주입기간은 65.4 시간(범위: 0.6-374)이다.

[표 3].

	프로포폴				미다졸람				덱스메데토미딘			
이상반응	≤24 시간, N=51 (%)	>24 시간, N=196 (%)	>72 시간, N=84 (%)	>96 시간, N=67 (%)	≤24 시간, N=83 (%)	>24 시간, N=289 (%)	>72 시간, N=144 (%)	>96 시간, N=110 (%)	≤24 시간, N=197 (%)	>24 시간, N=540 (%)	>72 시간, N=231 (%)	>96 시간, N=143 (%)
심장장애												
심방세동	3.9	8.2	7.1	4.5	7.2	7.3	2.1	0.9	3.0	6.1	5.2	6.3
서맥	2.0	6.1	3.6	3.0	2.4	11.4	9.7	10.0	14.7	14.4	10.8	9.8
동서맥	2.0	0	0	0	1.2	0.3	0	0	1.0	0.9	0.4	0.7

동빈맥	5.9	10.7	10.7	7.5	4.8	13.5	13.2	10.0	4.6	9.4	9.1	11.9
빈맥	0	0	0	0	8.4	13.1	12.5	11.8	4.6	15.6	18.6	17.5
위장관 장애												
변비	0	1.5	2.4	3.0	0	4.8	4.2	4.5	0.5	4.4	3.5	3.5
구역	3.9	4.1	4.8	4.5	0	3.1	3.5	3.6	0	6.1	6.9	6.3
전신 장애 및 투여부위 상태												
발열	2.0	2.0	2.4	1.5	2.4	4.5	6.9	5.5	0.5	4.8	3.0	4.2
조사												
GGT 상승	0	5.6	8.3	10.4	0	5.5	4.9	6.4	0.5	2.0	1.7	2.1
대사 및 영양 장애												
저칼륨혈증	0	3.1	0	0	3.6	4.8	2.8	3.6	1.0	5.7	0.9	2.8
정신 장애												
초조	2.0	13.3	16.7	17.9	4.8	12.8	11.1	9.1	4.6	9.6	7.4	7.0
불안	0	8.7	8.3	7.5	0	3.8	4.9	3.6	1.0	8.1	7.8	9.8
섬망	2.0	6.6	3.6	3.0	0	6.6	8.3	9.1	2.0	3.7	3.9	3.5
호흡기계, 흉부 및 종격 장애												
ARDS(성인호흡곤란증후군)	0	3.6	2.4	1.5	2.4	1.0	1.4	1.8	0.5	2.6	3.9	3.5
흉막삼출	3.9	8.7	8.3	7.5	0	2.8	2.1	0.9	1.5	2.0	2.2	1.4
호흡 부전	2.0	5.1	4.8	3.0	1.2	3.1	2.8	3.6	1.0	3.0	3.0	2.8
혈관 장애												
확장기 고혈압	0	0	0	0	2.4	2.1	2.8	2.7	4.1	3.3	1.7	1.4

확장기 저혈압	0	0	0	0	6.0	2.1	10.4	11.8	10.7	8.7	4.8	4.9
고혈압	5.9	11.2	13.1	10.4	4.8	17.0	11.8	10.0	5.1	16.1	12.1	13.3
저혈압	5.9	8.7	10.7	10.4	6.0	13.8	11.1	9.1	15.7	13.1	14.3	13.3
기립성 고혈압	0	0	0	0	7.2	11.8	13.2	11.8	6.1	8.5	8.7	7.7

2) 성인 의식하 진정 모집단의 이상반응

[표 4]. 기관계 및 CIOMS 빈도 분류에 따른 이상반응을 각 빈도 및 기관계 내에서 의학적 중증도 또는 임상적 중요도가 감소하는 순으로 나열(성인 의식하 진정, 통합 자료)[a]

기관계	매우 흔함 ≥1/10	흔함 ≥1/100-< 1/10
심장 장애	서맥	--
혈관 장애	저혈압	--
호흡기, 흉부 및 종격 장애	호흡 억제	--
위장관계 장애	--	구역 입 건조
a 성인 의식하 진정에 대한 안전성 자료는 2 건의 임상시험에서 수집된 모든 인과관계의 이상반응 통합자료를 기반으로 한다(시험: 2005-005, 2005-006).		

3) 외국 시판 후 조사 결과

다음의 이상반응은 이 약의 시판 후 사용하는 동안에 밝혀진 내용이다. 이러한 반응은 불확실한 크기의 집단으로부터 자발적으로 보고되었기 때문에 신뢰성 있게 빈도를 추정하거나 또는 약물 노출에 대한 원인관계를 규명하는 것은 가능하지 않다.

저혈압과 서맥은 이 약의 시판 후 이 약의 사용과 관계된 가장 흔한 이상반응이다.

[표 5]. 시판 후 경험된 이상반응

기관계	이상반응
전신 장애 및 투여부위 병태	갈증

심장 장애	심근경색, 부정맥, 방실차단, 심정지
위장관계 장애	구토
대사 및 영양 장애	산증, 저혈당증, 고나트륨혈증
정신계 장애	섬망, 환각
신장 및 요로 장애	다뇨
호흡기, 흉부 및 종격 장애	무호흡, 저산소증
혈관 장애	고혈압

4) 국내 시판 후 조사 결과

국내에서 재심사를 위하여 6 년 동안 659 명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 27.16% (179/659 명, 총 321 건)로 보고되었다. 이 중 중대한 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 1.52% (10/659 명, 총 16 건)로 저혈압 및 서맥이 각 0.61% (4/659 명, 4 건), 고혈압 및 폐렴이 각 0.46% (3/659 명, 3 건), 빈맥 0.30% (2/659 명, 2 건)로 조사되었다. 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응은 0.46% (3/659 명, 총 5 건)로 저혈압 및 서맥이 각 0.30% (2/659 명, 2 건), 고혈압 0.15% (1/659 명, 1 건)로 조사되었다.

예상하지 못한 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 0.76% (5/659 명, 총 6 건)로 보고되었으며, 폐렴 0.46% (3/659 명, 3 건), 저단백혈증 0.30% (2/659 명, 2 건), 가슴통증 0.15% (1/659 명, 1 건)로 조사되었다. 이 중, 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응의 발현율은 0.15% (1/659 명, 1 건)로, 가슴통증이 보고되었다.

5. 일반적 주의

1) 요붕증이 덱스메데토미딘 치료와 관련하여 보고되었다. 만약 다뇨증이 발생하는 경우 이 약의 중단 및 혈청 나트륨 수치와 소변 삼투질 농도의 확인을 권장한다.

2) 사망 위험

이 약의 24 시간 초과 사용은 일반치료에 비해 집중치료실의 63.7 세 이하 성인 중환자에서 사망률 증가와 관련이 있다(13. 기타 항 참조).

6. 상호작용

1) 마취제, 진정제, 수면제, 마약류

이 약과 마취제, 진정제, 수면제 및 마약류와의 병용투여하면 효과가 증강된다. 특정 연구에서 세보플루란, 이소플루란, 프로포폴, 알펜타닐 및 미다졸람에 대하여 이러한 효과가 확인되었다. 이 약과 이소플루란, 프로포폴, 알펜타닐 및 미다졸람 사이의 약동학적 상호관계는 증명되지 않았다. 그러나 약력학적 상호관계 때문에 이 약과 병용투여할 때 이 약 또는 마취제, 진정제, 수면제 또는 마약류의 감량이 필요하다.

2) 신경근차단제

10 명의 건강한 자원자를 대상으로 한 연구에서 1 ng/mL 혈장농도로 이 약을 45 분동안 투여 시 로쿠큐로니움 투여에 의한 신경근 차단 정도에서 임상적으로 의미 있는 증가는 없었다.

3) 심혈관계에 작용하는 약물

에스모롤과의 상호작용 시험에서 추가적인 영향은 미미하였으나, 베타 차단제와 같은 효과를 유발하는 다른 약물을 투여 받는 환자에서 강화된 저혈압 및 서맥 효과의 가능성을 고려해야 한다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

임신한 여성을 대상으로 한 이 약의 적절하고 잘 통제된 연구는 없다. 발표된 자료에 따르면 이 약은 동물 및 사람에서 태반을 통과하는 것으로 나타났다. 임신 중 이 약 사용에 대한 정보는 제한적이며, 약물과 연관된 선천성 결함 또는 유산의 위험성을 알기엔 충분치 않다. 임신기간 동안에는 기대되는 유익성이 태아에 대한 잠재적인 위험보다 크다고 판단되는 경우에만 이 약을 사용하여야 한다.

출생 전 이 약에의 노출은 일부 신생아에서 출생시 어느정도 기능적손상과 연관될 수 있다는 보고가 있다.

이 약을 임신 5 일에서 16 일까지의 랫드에 200 mcg/kg 까지 피하주사로 투여한 시험 및 임신 6 일에서 18 일까지의 토끼에 정맥주사로 96 mcg/kg 까지 투여한 시험에서

최기형성이 관찰되지 않았다(랫드에서의 용량은 체표면적을 기준으로 사람에 대한 최대 권장 정맥 용량과 대략 동일한 용량, 토끼에 투여된 양은 혈장 AUC 수치를 기준으로 사람에 대한 최대 권장용량에서 노출의 절반에 해당하는 용량). 그러나 랫드에서 200 mcg/kg 의 용량으로 피하 투여 시 태아 독성이 착상 후 손실증가 및 생존태자 감소로 확인되었다. 랫드에서 무작용량은 20 mcg/kg 이다(체표면적 기준으로 사람에 대한 최대 권장 정맥투여 용량보다 작다).

또 다른 생식연구에서 임신한 랫드에 임신 16 일부터 수유기까지 이 약을 피하 투여하였을 때 32 mcg/kg 에서 차산자의 태아 및 배아 사망뿐만 아니라 운동발달의 지연, 8 및 32 mcg/kg(체표면적 기준으로 사람 최대 권장 정맥투여용량보다 작은용량)에서 태자 체중 감소를 초래하였다.

임신한 랫드에 방사능표지된 이 약을 피하 투여하였을 때 이 약의 태반 통과가 관찰되었다.

2) 수유부

이 약은 사람의 모유에서 분비된다. 그러나, 수유받은 유아 및 모유 생성에 이 약이 미치는 영향은 평가되지 않았다.

발달 및 건강에 대한 모유수유의 유익성은, 수유부에서 이 약의 임상적 필요성과 수유 유아에 대한 이 약의 잠재적 위험성이 함께 고려되어야 한다.

신생아에 대한 이 약의 잠재적 영향을 최소화하기 위해, 이 약을 투여 후 24 시간동안 모유 수유를 중단한다.

8. 소아에 대한 투여

18 세 이하의 소아환자를 대상으로 의식하 진정 또는 집중치료 관리하의 진정에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다. 그러므로 이 약은 소아환자에 권장되지 않는다.

집중치료 관리하의 진정에 대한 3 건의 핵심 임상시험에서 일차 유효성 평가변수를 충족하지 못했고, 안전성 자료는 이 약의 안전성 프로파일을 완전히 특정하기에 부족했다.

9. 고령자에 대한 투여

이 약은 실질적으로 신장을 통하여 배설되는 것으로 알려져 있고 이 약의 이상반응의

위험성은 신장 기능이 손상된 환자에서 더 크다. 고령자는 신장 기능이 더 감소하기 때문에 용량 선정은 더 주의를 기울여야 한다. 신장 기능에 대한 점검을 실시하는 것이 도움이 될 수 있다.

1) 집중치료 관리하의 진정

집중치료 관리하의 진정을 위한 임상시험에서 총 729 명의 환자가 65 세 이상의 고령자이었으며 총 200 명의 환자가 75 세 이상이었다. 65 세 이상의 환자에서 이 약 투여 후 서맥 및 저혈압 발생율이 높게 관찰되었다. 그러므로 65 세 이상의 환자에서는 용량 감량을 고려하여야 한다.

2) 의식하 진정

의식하 진정을 위한 임상시험에서 총 131 명 환자가 65 세 이상이었고 총 47 명의 환자가 75 세 이상이었다. 고령자에서 더 높은 저혈압 발생 빈도를 보였는데 65 세 미만에서는 47%인데 비하여 65 세 이상에서 72%, 75 세 이상에서 74%이었다. 부하용량을 감소시켜 10 분간 0.5 mcg/kg 의 부하용량이 권장된다. 65 세 이상의 환자에게는 유지용량의 감소가 고려되어야 한다.

10. 의존성

이 약의 의존성 가능성은 사람에서 연구되지 않았다. 그러나 설치류 및 영장류 연구에서 이 약은 클로니딘과 유사한 약리작용을 나타내는 것으로 밝혀졌기 때문에 이 약을 갑자기 투약을 중지하면 클로니딘 유사 금단증상이 나타날 수 있다(‘1. 경고 5) 금단증상’ 항 참조).

11. 과량투여시의 처치

권고용량인 0.2-0.7 mcg/kg/hr 이상을 투여한 건강한 피험자를 대상으로 이 약의 내약성이 연구되었다. 이 연구에서 달성한 최대 혈중 농도는 치료범위 상한치의 약 13 배였다. 가장 높은 용량으로 투약한 2 명의 피험자에서 관찰된 가장 주목할 만한 효과는 1 도 방실차단과 2 도 심장차단이다. 방실 차단에 수반하여 혈역학적 변화가 없었다는 점과 심장차단이 1 분 이내에 저절로 해결되었다는 점은 주목할 만하다.

집중치료 관리하의 진정 연구에서 5 명의 환자가 이 약을 과량 투여 받았다. 이들 환자 중 2 명은 증상이 없다고 보고되었다. 1 명은 10 분간 2 mcg/kg 의 부하용량을 투여(권장 부하용량의 2 배)받았고 1 명은 10 분간 0.8 mcg/kg/hr 의 유지용량을 점주 받았다. 10 분간

2 mcg/kg/hr 부하용량을 투여 받은 또 다른 2 명은 서맥 및 저혈압을 경험하였다. 희석하지 않은 이 약을 일시주사(bolus)로 투여 받은 1 명의 환자에서는 심정지가 있었는데 성공적으로 회복되었다.

12. 적용상의 주의

1) 조제시

(1) 이 약은 항상 엄격한 무균상태에서 취급한다.

(2) 주사제는 투여 전에 미립자 물질이 있는지 변색이 되었는지 육안으로 검사하여야 한다.

(3) 바이알은 사용전에 고무마개를 에탄올면 등으로 깨끗하게 닦아서 사용하여야 한다.

(4) 이 약 2mL 에 0.9% 생리식염주사액 48mL 을 넣고 50mL 로 해서, 가볍게 흔들며 충분히 섞이도록 한다.

(5) 바이알로부터의 채취는 1 회만으로 하고 잔액은 폐기한다.

(6) 희석 후는 48 시간 이내에 사용한다.

2) 투여시

(1) 이 약은 정맥으로만 투여한다.

(2) 이 약의 지속 투여시 투여속도의 조절 가능한 주입기구(시린지펌프 등)를 사용한다.

3) 배합변화 (‘용법.용량’항 참조)

13. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용

(1) 작용기전

이 약은 진정작용을 갖는 상대적으로 선택적인 알파 2-아드레날린성(α2-adrenergic) 작용제이다. 알파 2(α2) 선택성은 저용량 및 중간용량(10-300 mcg/kg)을 느리게 정맥주입한 동물에서 관찰된다. 고용량(≥1000 mcg/kg)의 느린 정맥주입 또는 빠른 정맥투여 후 알파 1(α1) 및 알파 2(α2) 활성이 모두 관찰된다.

(2) 약력학

건강한 성인(N = 10)에 대한 시험에서 호흡율과 산소포화도는 정상범위내로 유지되었으며 이 약을 권장용량 범위(0.2-0.7 mcg/kg/hr)로 정맥주입시 호흡억제의 증상은 없었다.

2) 약동학적 특성

정맥주입 후 이 약은 다음의 약동학 매개변수를 보인다: 약 6 분의 분포 반감기($t_{1/2}$)를 갖는 급속 분포단계, 약 2 시간의 최종소실 반감기($t_{1/2}$), 약 118 리터의 항정상태 분포용적(V_{ss}). 청소율은 대략 39 L/h 로 추정된다. 이 청소율 추정치와 관련된 평균 체중은 72 kg 이었다.

이 약은 최대 24 시간 동안 정맥주입시 투여량 범위 0.2-0.7 mcg/kg/hr 에서 선형적인 약동학을 보인다. 표 6 은 (적절한 부하용량 이후) 12 시간 및 24 시간 동안 유지용량 0.17 mcg/kg/hr(0.3 ng/mL 의 목표 혈장농도), 24 시간 동안 유지용량 0.33 mcg/kg/hr(0.6 ng/mL 의 목표 혈장농도), 그리고 24 시간 동안 유지용량 0.70 mcg/kg/hr(1.25 ng/mL 의 목표 혈장농도)로 이 약을 주입시 주요 약동학 매개변수를 보여준다.

[표 6]. 약동학적 매개변수 (평균 ± 표준편차)

	부하 주입(분)/총 주입 시간(시간)			
	10 분/12 시간	**10 분/24 시간**	**10 분/24 시간**	**35 분/24 시간**
	이 약의 목표 혈장 농도(ng/mL) 및 투여량(mcg/kg/hr)			
매개변수	**0.3/0.17**	**0.3/0.17**	**0.6/0.33**	**1.25/0.70**
$t_{1/2}$*, 시간	1.78 ± 0.30	2.22 ± 0.59	2.23 ± 0.21	2.50 ± 0.61
CL, 리터/시간	46.3 ± 8.3	43.1 ± 6.5	35.3 ± 6.8	36.5 ± 7.5
V_{ss}, 리터	88.7 ± 22.9	102.4 ± 20.3	93.6 ± 17.0	99.6 ± 17.8
평균 C_{ss}#, ng/mL	0.27 ± 0.05	0.27 ± 0.05	0.67 ± 0.10	1.37 ± 0.20

t1/2 = 반감기, CL = 청소율, Vss = 항정상태 분포용적.

* 조화평균과 유사 표준편차로 나타냄.

평균 C_{ss} = 이 약의 평균 항정상태 농도. 평균 C_{ss} 는 12 시간 주입한 경우 주입후 2.5-9 시간에 추출한 표본, 24 시간 주입한 경우 주입 후 2.5-18 시간에 추출한 표본을 기준으로 계산함.

위에 표시된 각 모집단의 부하용량은 각각 0.5, 0.5, 1 및 2.2 mcg/kg 이었다.

(1) 분포

이 약의 항정상태 분포용적(V_{ss})은 약 118 L 였다.

이 약의 단백결합은 건강한 성인 남성 및 여성의 혈장에서 평가되었다. 평균 단백결합은 94%였으며 시험한 여러 혈장 농도에서 일정하게 나타났다. 단백결합은 남성과 여성에서 유사했다. 혈장 단백에 결합된 이 약의 분획은 건강한 성인에 비해 간장애 환자에서 유의하게 감소했다.

펜타닐, 케토롤락, 테오필린, 디곡신 및 리도카인에 의한 이 약의 단백결합 치환 가능성을 *in vitro* 에서 조사한 결과, 이 약의 혈장 단백 결합에 대한 유의한 영향은 없었다. 이 약에 의한 페니토인, 와파린, 이부프로펜, 프로프라놀롤, 테오필린 및 디곡신의 단백결합 치환 가능성을 *in vitro* 에서 조사한 결과, 어떠한 약물도 이 약에 의해 유의하게 치환되지 않았다.

(2) 제거

<대사>

이 약은 거의 완전히 생체내 변환되며, 소변과 대변으로 배설되는 미변화체는 거의 없다. 생체내변환에는 직접적인 글루쿠론산화(glucuronidation) 및 CYP450 매개 대사가 모두 관여한다. 이 약의 주요 대사 경로는 다음과 같다: 비활성 대사체에 대한 직접적인 N-glucuronidation, 이 약의 지방족하이드록실화(주로 CYP2A6 에 의해 매개되고 CYP1A2, CYP2E1, CYP2D6 및 CYP2C19 는 미미한 역할을 함)를 통한 3-hydroxy-dexmedetomidine, 3-hydroxy-dexmedetomidine 의 글루쿠로나이드 및 3-carboxy-dexmedetomidine 생성 및 이 약의 N-메틸화를 통한 3-hydroxy N-methyl-dexmedetomidine, 3-carboxy N-methyl-dexmedetomidine 및 dexmedetomidine-N-methyl O-glucuronide 생성.

<배설>

이 약의 최종 소실 반감기($t_{1/2}$)는 약 2 시간이고 청소율은 약 39L/h 로 추정된다. 물질 균형(mass balance) 연구는 방사성이 표지된 이 약의 정맥내 투여 9 일 후 방사능의 평균 95%가 소변에서, 4%가 대변에서 회수되었다. 소변에서 미변화체는 검출되지 않았다. 소변에서 회수된 방사능의 약 85%가 주입 후 24 시간 이내에 배설되었다. 소변으로 배설된 방사능 분획은 N 글루쿠론산화 생성물이 누적 소변 배출의 약 34%를 차지했다. 또한 모약물의 지방족하이드록실화에 의한 3-hydroxy-dexmedetomidine, 3-hydroxy-dexmedetomidine 의 글루쿠로나이드, 3-carboxylic acid-dexmedetomidine 의 형성은 소변량의 약 14%였다. 3-hydroxy N-methyl

dexmedetomidine, 3-carboxy N-methyl dexmedetomidine, N-methyl O-glucuronide dexmedetomidine 을 형성하는 덱스메토미딘의 N-메틸화는 소변량의 약 18%를 차지했다. N-메틸 대사체 자체는 소량의 순환체였고 소변에서 검출되지 않았다. 뇨 대사체의 약 28%는 확인되지 않았다.

(3) 특정 모집단

<남성 및 여성>

성별에 따른 이 약의 약동학 차이는 관찰되지 않았다.

<고령자>

연령에 따른 이 약의 약동학 프로파일 변화는 없었다.

청년(만 18–40 세), 중년(만 41–65 세), 고령자(만 65 세 초과)에서 이 약의 약동학 차이는 없었다.

<신장애 환자>

이 약의 약동학은 건강한 성인과 비교하여 중증 신장애환자(크레아티닌 청소율: <30 mL/min)에서 유의한 차이가 없었다.

<간장애 환자>

간장애 환자(Child-Pugh 등급 A, B 또는 C)에서 이 약의 청소율 값은 건강한 성인보다 낮았다. 경증, 중등도 및 중증 간장애 환자의 평균 청소율은 건강한 성인 평균값의 각각 74%, 64% 및 53%였다. 유리 약물의 평균 청소율은 건강한 성인 평균값의 각각 59%, 51% 및 32%였다.

이 약의 유효성을 위해 투여되더라도, 간장애 환자에서는 용량감량이 고려되어야 한다('용법·용량' 및 '1. 경고 7) 간장애 환자' 항 참조).

3) 임상시험

이 약의 안전성 및 유효성은 1,185 명의 성인 환자에 대한 4 건의 무작위배정, 이중눈가림, 위약 대조, 다기관 임상시험에서 평가되었다.

(1) 집중치료 관리하의 진정

2 건의 무작위, 이중눈가림, 평행군, 위약대조, 다기관 임상시험에서 외과 집중치료실의 성인환자 754 명이 포함되었다. 모든 환자는 처음에 삽관을 받고 인공호흡이 실시되었다. 이 임상시험은 치료시작부터 발관까지 또는 총 치료

기간이 24 시간이 될 때까지, 이 약과 위약 간 특정 진정 수준(표준화된 램지 진정 점수(Ramsay Sedation Scale) 사용) 달성에 필요한 구제약물(시험 1 에서는 미다졸람, 시험 2 에서는 프로포폴)의 양을 비교하여 이 약의 진정 특성을 평가했다. 램지 진정 점수는 표 7 과 같다.

[표 7]. 램지 진정 점수

임상 점수	달성된 진정 수준
6	수면, 무반응
5	수면, 미간을 가볍게 두드리거나 큰 소리 자극에 느린 반응
4	수면, 미간을 살짝 두드리거나 큰 소리 자극에 활발한 반응
3	환자가 지시에 반응함
2	환자가 협조적이고, 지남력이 있으며 평온함
1	환자가 불안, 초조 또는 안절부절 못함

시험 1 에서 175 명의 성인 환자가 위약군에 무작위 배정되었고, 178 명의 환자는 이 약을 10 분간 1 mcg/kg 의 초기 부하용량으로 정맥주입한 후 0.4 mcg/kg/hr(범위 0.2-0.7 mcg/kg/hr 에서 용량조정이 허용됨)로 정맥주입하는 모집단에 배정되었다. 램지 진정 점수가 3 이상이 유지되도록 시험약물 주입 속도를 조정하였다. 환자는 시험약물 주입을 보강하기 위해 필요시 구제약물인 미다졸람을 투여받을 수 있었다. 또한 필요에 따라 통증에 모르핀황산염을 투여했다. 이 시험의 일차 평가변수는 삽관하는 동안 지정된 진정 상태를 유지하는 데 필요한 구제약물(미다졸람)의 총량이었다. 위약에 무작위배정된 환자는 이 약에 무작위배정된 환자보다 유의하게 더 많은 미다졸람을 투여 받았다(표 8 참조).

두 번째 전향적 1 차 분석에서는 추가 구제약물을 사용하지 않고 삽관 중 램지 진정 점수 3 이상에 도달한 환자의 비율을 비교하여 이 약의 진정효과를 평가했다. 이 약 투여군에서 더 많은 비율의 환자가 위약군 대비 미다졸람 투여없이 램지 진정 점수 3 이상을 유지했다(표 8 참조).

[표 8]. 시험 1: 삽관 중 구제약물로 미다졸람을 사용(ITT)

	위약 (N = 175)	이 약 (N = 178)	p-값
미다졸람의 평균 총 용량(mg)	19 mg	5 mg	0.0011*
표준편차	53 mg	19 mg	

미다졸람 사용 분류			
0 mg	43 (25%)	108 (61%)	<0.001**
0–4 mg	34 (19%)	36 (20%)	
>4 mg	98 (56%)	34 (19%)	

ITT 모집단에는 모든 무작위배정 환자가 포함됨.

*치료 기관의 ANOVA 모델.

** 카이제곱.

전향적 2 차 분석에서 이 약 및 위약군 환자에게 투여된 모르핀황산염의 용량을 평가했다. 평균적으로 이 약 투여군은 위약 투여군보다 통증으로 인한 모르핀황산염 투여량이 적었다(0.47 vs 0.83 mg/h). 또한 통증에 모르핀황산염을 투여 받지 않은 환자는 이 약에서 44%(79/178 명), 위약군에서는 19%(33/175 명)이었다.

시험 2 에서 성인환자 198 명은 위약을, 203 명은 이 약을 10 분간 1 mcg/kg 의 초기 부하용량으로 정맥주입 후 0.4 mcg/kg/hr(범위 0.2-0.7 mcg/kg/hr 에서 조정 가능)로 정맥주입하도록 무작위 배정되었다. 시험약물 주입은 램지 진정 점수 3 이상을 유지하도록 조정되었다. 환자는 시험약물 주입을 보강하기 위해, 필요시 구제약물인 프로포폴을 투여받을 수 있었다. 또한 통증에 대해 필요에 따라 모르핀황산염을 투여했다. 이 시험의 일차 평가변수는 삽관하는 동안 지정된 진정상태 유지에 필요한 총 구제약물(프로포폴)의 총량이었다.

위약에 무작위배정된 환자는 이 약에 무작위배정된 환자 보다 유의하게 더 많은 프로포폴을 투여 받았다(표 9 참조).

위약군에 비해 이 약 투여군에서 유의하게 더 많은 비율의 환자가 프로포폴을 투여받지 않고 램지 진정 점수 3 이상을 유지했다(표 9 참조).

[표 9]. 시험 2: 삽관 중 구제약물로 프로포폴을 사용(ITT)

	위약 **(N = 198)**	이 약 **(N = 203)**	**p-값**
프로포폴의 평균 총 용량(mg)	513 mg	72 mg	<0.0001*
표준편차	782 mg	249 mg	
프로포폴 사용 분류			
0 mg	47 (24%)	122 (60%)	<0.001**

0–50 mg	30 (15%)	43 (21%)	
>50 mg	121 (61%)	38 (19%)	

*치료 기관의 ANOVA 모델.

** 카이제곱.

전향적 2 차분석에서 이 약 및 위약군 환자에게 투여된 모르핀황산염의 용량을 평가했다. 평균적으로 이 약 투여군 환자는 위약 투여군 보다 통증으로 인한 모르핀황산염 투여가 적었다(0.43 vs 0.89 mg/h). 또한 통증에 모르핀황산염을 투여받지 않은 환자는 이 약에서 41%(83/203 명)인 반면 위약군에서 15%(30/198 명)였다.

대조 임상시험에서 이 약은 24 시간을 초과하는 집중치료 관리하의 진정작용에 대해 미다졸람과 비교되었다. 1 차 유효성 평가변수에서(환자가 적절하게 진정된 시간비율) 이 약이 미다졸람 보다 우수하지 않았다(81% 대 81%).

(2) 집중치료에서 진정법 평가 (SPICE) III 시험

집중치료실의 3,904 명 성인 중환자를 대상으로 한 공개, 무작위배정, 대조 시험(SPICE III 시험)에서 이 약을 1 차 진정제로 사용하고 일반치료와 비교했다.

90 일 사망률의 일차 결과에서 이 약과 일반 치료군간 전반적으로 유의한 차이는 없었다(두 그룹에서 사망률 29.1%). 탐색적 하위그룹 분석에서 이 약은 연령 중앙값 63.7 세 초과 환자에서(위험 차이 -4.4; 95% 신뢰 구간 -8.7~-0.1)의 사망률 감소와 관련이 있었다. 반대로 이 약은 연령 중앙값 63.7 세 이하 환자에서(위험차이 4.4; 95% 신뢰구간 0.8-7.9) 사망률 증가와 관련이 있었다.

발표된 연구에서 이 약의 노출은 24 시간 초과였고 치료기간 중앙값은 2.56 일이었다(사분위수 범위, 1.10-5.23). 이 약의 투여는 무작위배정 후 최대 28 일동안 임상적으로 필요한만큼 지속되었다.

이러한 발견의 중요성은 알려져 있지 않지만, 63.7 세 이하의 환자에서 대체 진정제와 비교하여 이 약의 예상되는 임상적 이점이 비교되어야 한다.

(3) 의식하 진정

수술 전, 및/또는 수술 중 및 기타 시술 시 비삽관 환자의 진정에 대한 이 약의 안전성 및 유효성이 2 건의 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조, 다기관 임상시험에서 평가되었다. 시험 1 에서는 감시하 마취관리에서 수행되는 다양한 선택적

수술/시술을 받는 환자에서 이 약의 진정 특성을 평가하였다. 시험 2 에서는 수술 또는 진단 절차 이전에 의식하 광섬유 삽관을 받는 환자에 대해 이 약을 평가했다.

시험 1 에서 이 약의 진정특성은 표준화된 관찰자의 각성/진정 평가 점수(표 10 참조)를 사용하여 지정된 진정수준을 달성하기 위해 구제약물인 미다졸람이 필요하지 않은 환자의 비율을 비교하여 평가되었다.

[표 10]. 관찰자의 각성/진정 평가

평가 범주				
반응성	**언어**	**얼굴 표정**	**눈**	**복합 점수**
보통 어조로 부르는 이름에 쉽게 반응	정상	정상	초점이 또렷함, 눈꺼풀 처짐 없음	5 (깨어남)
보통 어조로 부르는 이름에 기면 상태로 반응	약간 느리거나 어눌함	약간 이완	멍하거나 경증의 눈꺼풀처짐(눈의 절반 미만)	4
이름을 크게 및/또는 반복적으로 부르면 반응	둔화 또는 현저히 느림	뚜렷한 이완 (턱이 열림)	멍하고, 뚜렷한 눈꺼풀처짐(눈의 절반 이상)	3
가볍게 찌르거나 흔든 후에만 반응	인식할 수 있는 단어가 거의 없음	–	–	2
가볍게 찌르거나 흔들어도 반응 없음	–	–	–	1 (깊은 수면)

환자를 무작위배정하여 10 분 간 이 약 1 mcg/kg, 이 약 0.5 mcg/kg 또는 위약(생리식염수)을 투여한 후 유지용량 0.6 mcg/kg/hr 투여를 시작했다. 목표 진정 점수(관찰자의 각성/진정 평가 점수 4 이하)를 달성하기 위해 시험약의 유지용량을 0.2 mcg/kg/hr 에서 1 mcg/kg/hr 로 적정할 수 있었다. 목표 진정 점수를 달성 및 유지하기 위해 필요에 따라 구제약물인 미다졸람을 환자에게 투여할 수 있었다. 원하는 진정 수준에 도달한 후 국소 또는 부위 마취를 시행했다. 이 약 투여군과 대조군 간의 인구통계학적 특성은 유사했다. 유효성 결과에서 수술 및 시술 중에 감시하 마취관리가 필요한 비삽관 환자를 진정시키기 위한 이 약의 사용은 대조군에 비해 더 효과적으로 나타났다(표 11 참조).

시험 2 에서 이 약의 진정특성은 지정된 진정 수준(램지 진정 점수 2 이상)을 달성하거나 유지하기 위해 구제약물인 미다졸람이 필요한 환자의 비율을 비교하여

평가했다(표 7 참조). 환자는 무작위로 10 분 간 이 약 1 mcg/kg 또는 위약(생리식염수)을 주입한 후 고정 유지용량 0.7 mcg/kg/hr 을 주입 받았다. 원하는 진정 수준에 도달한 후 기도가 국소 마취되었다. 환자는 2 이상의 램지 각성/진정 평가 점수 달성 및/또는 유지를 위해 필요에 따라 구제약물인 미다졸람을 투여받을 수 있었다. 인구통계학적 특성은 이 약과 대조군간에 유사했다. 유효성 결과는 표 11 을 참조한다.

[표 11]. 의식하 진정 시험의 주요 유효성 결과

시험	투여군의 부하주입	등록한 환자 수 [a]	% 구제 약물 미다졸람 불필요	위약 대비 차이에 대한 신뢰구간 [b]	구제약물 미다졸람의 평균(표준편차) 필요 총용량(mg)	평균 구제약물 용량의 신뢰구간 [b]
시험 1	이 약 0.5 mcg/kg	134	40	37 (27, 48)	1.4 (1.7)	-2.7 (-3.4, -2.0)
	이 약 1 mcg/kg	129	54	51 (40, 62)	0.9 (1.5)	-3.1 (-3.8, -2.5)
	위약	63	3	–	4.1 (3.0)	–
시험 2	이 약 1 mcg/kg	55	53	39 (20, 57)	1.1 (1.5)	-1.8 (-2.7, -0.9)
	위약	50	14	–	2.9 (3.0)	–

[a] 전체 무작위배정 및 치료 환자로 정의되는 ITT 모집단 기준.
[b] 연속성 수정을 사용한 이항분포의 정규 근사.

4) 비임상 독성학

(1) 발암성

이 약에서 동물 발암성 시험은 수행되지 않았다.

(2) 유전독성

박테리아 복귀돌연변이시험(*E. coli* 및 *Salmonella typhimurium*) 또는 포유류 세포 전향 돌연변이시험 (마우스 림프종)에서, 이 약은 *in vitro* 돌연변이 유발하지 않았다. 이 약은 랫드 S9 대사 활성화 존재 하의 *in vitro* 사람 림프구 염색체이상시험에서 염색체구조이상을 유발하였다. 이와 대조적으로 사람 S9 을 이용한 *in vitro* 사람 림프구 염색체이상시험에서는 대사 활성화 유무에 관계없이 염색체구조이상을

유발하지 않았다. 이 약은 NMRI 마우스의 *in vivo* 소핵시험에서 염색체이상을 유발했지만, CD-1 마우스에서는 염색체이상 유발 증거가 없었다.

(3) 수태능 장애

이 약을 수컷은 교미 10 주 전부터, 암컷 랫드에 교미 3 주 전부터 및 교미 중에 매일 최대 54 mcg/kg(mcg/m^2 기준으로 최대 사람 권장 정맥주입 용량 미만)까지 피하주사했을 때, 수태능에 영향을 주지 않았다.

(4) 동물 독성학 및/또는 약리학

식염수 대조군과 비교하여 이 약 단회투여 후 개에서 부신피질자극호르몬(ACTH)-자극 코티솔 반응에는 차이가 없었다. 그러나 개에게 1 주일 동안 이 약을 3 mcg/kg/hr 및 10 mcg/kg/hr 로 연속 피하주입(노출은 임상범위 내에 있는 것으로 추정됨)한 후, ACTH-자극 코티솔 반응은 식염수 투여 대조군 동물과 비교하여 각각 약 27% 및 40% 감소한 것으로 나타났다(이는 용량 의존적 부신 억제를 의미함).

[포장단위]

2 mL/바이알 X 5 바이알

[저장방법]

밀봉용기, 15-30°C 보관

[사용기한]

외부포장을 참조하십시오.

[교환]

구입시 사용(유효)기한이 지났거나 변질·변패·오염되거나 손상된 의약품은 약국개설자, 의약품 판매업자에게 한하여 교환하여 드리오니 이와 같은 제품은 구입 유통 경로를 통해서 반송하여 주시기 바랍니다.

설명서작성년월일: 2010.06.04

설명서개정년월일: 2024.01.09.

[기타]

1. 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
2. 포장에 기록된 사용(유효)기한에 유의하고 사용(유효)기한이 경과된 약은 사용하지 않도록 한다.
3. 이 약을 처방·조제 또는 사용하기 전에 첨부문서를 참고한다.

<가장 최근 개정된 제품설명서의 내용은 당사 홈페이지(www.pfizer.co.kr)를 통해 확인하실 수 있습니다.>

* 의약품 부작용 신고 및 피해구제 상담: 1644-6223, 피해구제 상담: 14-3330 제품 관련 의학정보 문의: 02-317-2148 / www.pfizermedinfo.co.kr

[제조자]

제조자:

Hospira INC.

Highway 301 North, Rocky Mount, NC27801, USA

Zuellig Pharma Specialty Solutions Group Pte. Ltd.

15 Changi North Way #01-02, #02-02, #02- 10 Singapore 498770

Avara Liscate Pharmaceutical Services S.p.A

Via Fosse Ardeatine 2 Liscate, Italy

수입자:

한국화이자제약

서울특별시 중구 퇴계로 100, 5 층, 6 층