

텍스메데토미딘염산염 단일제 (주사) (Dexmedetomidine Hydrochloride)

사용상 주의사항

1. 경고

1) 약물 투여

이 약은 의사에 의해 투여되어야 하며 환자가 이 약을 투여 받는 동안 지속적으로 감시하여야 한다.

2) 저혈압, 서맥, 동정지

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

저혈압과 서맥의 보고는 이 약의 주입과 관련이 있으며 만약 의학적 중재가 필요하다면 이 약 주입
의 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 준비하
여야 한다. 항콜린제(예: 글리코피롤레이드, 아트로핀)의 정맥주입이 미주신경을 조절하는데 고려되어
져야 한다. 임상시험에서 아트로핀 또는 글리코피롤레이트는 이 약에 의해 유발된 서맥을 치료하는데
효과적이었다. 그러나 유의한 심혈관계 기능장애를 가진 환자에서는 좀 더 전문적인 소생술이 필요하
다.

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

혈관확장제 또는 심박수 감소제 투여 시 이 약의 병용투여는 추가적인 약력학적 효과를 보이므로 신
중히 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 없어 이것이 유효성이 결여된 증거로 간주되지 않는다.

5) 금단 증상

집중치료 관리하의 진정

만약 이 약을 24시간 이상 투여하고 갑자기 중지하면, 알파-2-아드레날린 작용제인 클로니딘에서 보
고된 바와 같은 유사한 금단증상이 나타날 수 있다. 이러한 증상으로는 신경파민, 초조 및 두통이 포
함되는데 혈압의 빠른 상승과 혈장 카테콜아민 농도의 상승이 동반되거나 뒤따라 나타난다.

의식하 진정

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

6) 간장애 환자

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

7) 집중치료 관리하의 진정에서 사용 시 유지용량은 $0.7\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$ 을 초과하여 사용하지 않는다. (해외 임상 연구 중 장기 사용 시 투여 농도가 $0.7\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$ 을 넘을 경우 호흡기계, 정신신경계 및 심혈관계 부작용이 증가한다는 보고가 있다.)

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

2. 다음 환자에 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

환자의 2% 이상에서 발생하는 가장 흔한 이상반응은 저혈압, 서맥, 구강건조이다.

1) 집중치료 관리하의 진정

① 이상반응정보는 집중치료실에서 이 약을 투여 받은 1,007명의 환자를 대상으로 한 임상시험에서 얻었다. 평균 총 투여량은 $7.4\text{mcg}/\text{kg}$ (범위: 0.8-84.1), 시간당 평균 투여량은 $0.5\text{mcg}/\text{kg}/\text{hr}$ (범위: 0.1-6.0), 평균 주입기간은 15.9시간(범위: 0.2-157.2)이다. 피험자의 연령은 17~88세였고 65세 이상의 고령자가 43%이상, 남성이 77%, 백인이 93%였다. 2% 이상의 발현율을 가진 이상반응은 다음 표와 같다. 가장 빈번한 이상반응은 저혈압, 빈맥, 구강건조이다.

표1. 집중치료 관리 하에서 24 시간 이내 사용 시 2% 이상 발생한 이상반응

| 신체/이상반응 | 전체 프리세덱스 | 무작위 프리세덱스 | 위약 | 프로포폴 |
|-------------------|----------|-----------|---------|---------|
| | N=1007 | N=798 | N=400 | N=188 |
| | n(%) | n(%) | n(%) | n(%) |
| 혈관장애 | | | | |
| 저혈압 | 248(25%) | 191(24%) | 48(12%) | 25(13%) |
| 고혈압 | 123(12%) | 101(13%) | 76(19%) | 7(4%) |
| 위장관계 장애 | | | | |
| 구역 | 90(9%) | 73(9%) | 36(9%) | 20(11%) |
| 구강건조 | 35(4%) | 22(3%) | 4(1%) | 1(1%) |
| 구토 | 34(3%) | 26(3%) | 21(5%) | 6(3%) |
| 심장 장애 | | | | |
| 서맥 | 52(5%) | 36(5%) | 10(3%) | 0 |
| 심방세동 | 44(4%) | 37(5%) | 13(3%) | 14(7%) |
| 빈맥 | 20(2%) | 15(2%) | 17(4%) | 2(1%) |
| 동빈맥 | 6(1%) | 6(1%) | 2(1%) | 4(2%) |
| 심실성 빈맥 | 4(0%) | 4(1%) | 3(1%) | 9(5%) |
| 일반 장애 및 투여부위 상태 | | | | |
| 발열 | 35(4%) | 31(4%) | 15(4%) | 8(4%) |
| 고열 | 19(2%) | 16(2%) | 12(3%) | 0 |
| 오한 | 17(2%) | 14(2%) | 13(3%) | 4(2%) |
| 말초 부종 | 4(0%) | 2(0%) | 2(1%) | 4(2%) |
| 대사 및 영양장애 | | | | |
| 저혈량증 | 31(3%) | 22(3%) | 9(2%) | 9(5%) |
| 고혈당증 | 17(2%) | 15(2%) | 7(2%) | 5(3%) |
| 저칼슘혈증 | 7(1%) | 7(1%) | 0 | 4(2%) |
| 산증 | 6(1%) | 5(1%) | 4(1%) | 4(2%) |
| 호흡, 흉부 및 종격장애 | | | | |
| 무기폐 | 29(3%) | 23(3%) | 13(3%) | 12(6%) |
| 흉막삼출 | 23(2%) | 16(2%) | 4(1%) | 12(6%) |
| 저산소증 | 16(2%) | 13(2%) | 8(2%) | 5(3%) |
| 폐부종 | 9(1%) | 9(1%) | 3(1%) | 5(3%) |
| 쌕쌕거림 | 4(0%) | 4(1%) | 1(0%) | 4(2%) |
| 정신계 장애 | | | | |
| 초조 | 20(2%) | 16(2%) | 11(3%) | 1(1%) |
| 혈액 및 림프계 장애 | | | | |
| 빈혈 | 19(2%) | 18(2%) | 7(2%) | 4(2%) |
| 손상, 중독 및 처치 후 합병증 | | | | |
| 처치 후 출혈 | 15(2%) | 13(2%) | 10(3%) | 7(4%) |
| 조사 | | | | |
| 요량 감소 | 6(1%) | 6(1%) | 0 | 4(2%) |

* 24시간 이상 프리세덱스를 투여받은 피험자는 전체 피험자 중 26 명, 무작위 프리세덱스 투여자 중 10명이었다.

② 일본에서 집중치료 관리하에 있는 환자 중 24시간 이상 진정이 필요한 환자와 수술 후 관리가 필요

한 환자, 또한 질병상태에 있는 환자를 대상으로 하여 공개 임상시험이 진행되었다. 이 약은 0.2 -0.7 mcg/kg/hr의 용량으로 24시간 이상 28일까지 투여되었다.

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

| 이상반응 | 24시간 이내 | | | 24시간 이상 | | | 두 군간의 비교 ^{b)} (p-value) |
|------|---------------------------------------------------|-----------------------------------------|-------------------|-------------------------------------------------------|----------------------------------------------|-------------------|----------------------------------|
| | 발현 빈도 (Number of cases of occurrence) | 사건 빈 도 (Number of episodes) | 발생율 ^{a)} | 발현 빈도 (Number of cases of occurrence) | 사건 빈 도 (Numbe r of episode s) | 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 (24시간 이내 투여군의 총 투여일수는 75.00일, 24시간 이상 투여군의 총 투여일수는 276.08일). 단위: 사건빈도/환자일수

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

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

| | 프로포폴 | | | | 미다졸람 | | | | 택스메테토미딘 | | | |
|------------------------|--------------------------|---------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
| | ≤24시 간 N=51 (%) | >24시 간 N=196 (%) | >72시 간 N=84 (%) | >96시 간 N=67 (%) | ≤24시 간 N=83 (%) | >24시 간 N=289 (%) | >72시 간 N=144 (%) | >96시 간 N=110 (%) | ≤24시 간 N=197 (%) | >24시 간 N=540 (%) | >72시 간 N=231 (%) | >96시 간 N=143 (%) |
| 심장 장애 | | | | | | | | | | | | |
| 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 | G | G | T | 0 | 5.6 | 8.3 | 10.4 | 0 | 5.5 | 4.9 | 6.4 | 0.5 |
| 상승 | | | | | | | | | | 2.0 | 1.7 | 2.1 |
| 대사 및 영양 장애 | | | | | | | | | | | | |

| | | | | | | | | | | | | |
|---------------------------------|-----|------|------|------|-----|------|------|------|------|------|------|------|
| 저칼륨 혈증 | 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 (성인 호흡곤 란증후 군) | 0 | 3.6 | 2.4 | 1.5 | 2.4 | 1.0 | 1.4 | 1.8 | 0.5 | 2.6 | 3.9 | 3.5 |
| 흉막삼 출 | 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) 의식하 진정

이상반응정보는 이 약을 투여 받은 318명을 대상으로 의식하 진정에 대한 2개의 임상시험에서 얻었다. 평균 총 투여량은 1.6mcg/kg(범위: 0.5-6.7)이었고 시간당 평균 투여량은 1.3mcg/kg/hr(범위 : 0.3-6.1)이었으며 평균 주입시간은 1.5시간 (범위:0.1-6.2)이었다. 피험자는 18세 이상 93세 이하였고 65세의 고령자는 30%이상, 남성은 52%, 백인은 61%이었다.

발현율이 2% 이상인 이상반응은 다음 표에 설명되어 있다. 가장 빈번한 이상반응은 저혈압, 서맥 및 구강건조이다. 이상반응으로 보고된 활력징후에 대한 사전에 명기된 기준은 표 아래에 설명되어 있다. 호흡율 감소 및 저산소증은 이 약 및 대조군사이에 유사하다.

표 2. 의식하 진정에서 2% 이상 발생한 이상반응

| 신체/이상반응 | 프리세덱스 N=318 | 위약 N=113 |
|-----------------------------------------------------------|----------------------------|---------------------------|
| | n(%) | n(%) |
| 혈관장애 저혈압 ¹ 고혈압 ² | 173(54%) 41(13%) | 34(30%) 27(24%) |
| 호흡기계 장애 호흡저하 ⁵ 저산소증 ⁶ 호흡완만 | 117(37%) 7(2%) 5(2%) | 36(32%) 3(3%) 5(4%) |
| 심장 장애 서맥 ³ 빈맥 ⁴ | 45(14%) 17(5%) | 4(4%) 19(17%) |

| | | |
|---------|--------|-------|
| 위장관계 장애 | | |
| 구역 | 10(3%) | 2(2%) |
| 구강건조 | 8(3%) | 1(1%) |

1. 저혈압은 수축기혈압으로 80mmHg 미만이거나 약물주입 전 수치보다 30% 이하, 또는 확장기혈압으로 50mmHg 미만으로 정의한다.
2. 고혈압은 수축기혈압으로 180mmHg를 초과하거나 약물주입 전 수치보다 30% 이상, 또는 확장기혈압으로 100mmHg초과로 정의한다.
3. 서맥은 분당 40 박동수 미만 또는 약물주입 전 수치보다 30% 이하로 정의한다.
4. 심실성빈맥은 분당 120 박동수 초과 또는 약물주입 전 수치보다 30%이상으로 정의한다.
5. 호흡저하는 호흡이 8번 미만 또는 기저치로부터 25% 초과 감소로 정의한다.
6. 저산소증은 SpO₂ 90% 미만 또는 기저치로부터 10% 감소로 정의한다.

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 3. 이 약의 시판후 경험된 이상반응

| 신체 | 증상 |
|----------------|-----------------------------------------------------------------------------|
| 전신 | 발열, 고열증, 저혈량증, 경증의 무감각, 통증, 경직 |
| 심혈관 장애, 일반 | 혈압동요, 심장 장애, 고혈압, 저혈압, 심근경색 |
| 중추 및 말초 신경계 장애 | 어지러움, 두통, 신경통, 신경염, 언어장애, 경련 |
| 위장관계 장애 | 복부통증, 설사, 구토, 구역 |
| 심박수 및 울동 장애 | 부정맥, 심실부정맥, 서맥, 저산소증, 방설차단, 심정지, 주기외수축, 심방세동, 심장차단, T파 전환, 빈맥, 상실성빈맥, 심실성빈맥 |
| 간 및 담도계 장애 | GGT 증가, 간기능 이상, ALT, 고빌리루빈혈증, AST(-SGOT) |
| 대사 및 영양 장애 | 산증, 호흡산증, 고칼륨혈증, 알칼라인 포스파타아제 증가, 갈증, 저혈당증 |
| 정신계 장애 | 초조, 착란, 섬망, 환각, 착각 |
| 적혈구 장애 | 빈혈 |
| 신장 장애 | BUN(혈액요소질소) 증가, 소변감소증 |
| 호흡계 장애 | 무호흡, 기관지연축, 호흡곤란, 고탄산혈증, 호흡저하, 저산소증, 폐울혈 |
| 피부 및 부속물 장애 | 땀 증가 |
| 혈관 장애 | 출혈 |
| 시력 장애 | 광시증, 비정상시력 |

4) 국내 시판 후 조사 결과

국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 659명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현

율은 인과관계와 상관없이 27.16% (179/659명, 총 321건)로 보고되었다. 이 중 중대한 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 1.52% (10/659명, 총 16건)로 저혈압 및 서맥이 각 0.61% (4/659명, 4건), 고혈압 및 폐렴이 각 0.46% (3/659명, 3건), 빈맥 0.30% (2/659명, 2건)로 조사되었다. 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응은 0.46% (3/659명, 총 5건)로 저혈압 및 서맥이 각 0.30% (2/659명, 2건), 고혈압 0.15% (1/659명, 1건)로 조사되었다.

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

5. 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 병용 투여할 때 이 약 또는 마취제, 진정제, 수면제 또는 마약류의 감량이 필요하다.

2) 신경근차단제

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

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

이 약을 임신 5일에서 16일까지의 랫트에 200mcg/kg까지 피하주사로 투여한 시험 및 임신 6일에서 18일까지의 토끼에 정맥주사로 96mcg/kg까지 투여한 시험에서 초기형성이 관찰되지 않았다. 랫트에서의 용량은 mcg/m²을 기준으로 사람에 대한 최대 권장 정맥 용량의 약 2배였다. 토끼에 투여된 양은 혈장 AUC 수치를 기준으로 사람에 대한 최대 권장 정맥 용량과 거의 동일한 것이다. 그러나 랫트에서 200mcg/kg의 용량으로 피하 투여 시 태아 독성이 있음이 착상 후 손실이 증가하고 생존 태자가 감소한다는 사실로 확인되었다. 무작용량은 20mcg/kg(mcg/kg 기준으로 사람에 대한 최대 권장 정맥 투여 용량보다 작다)이다.

또 다른 생식연구에서 임신 16일부터 수유기 까지 임신한 랫트에 이 약을 피하 투여하였을 때 32mcg/kg(mcg/m² 기준으로 사람에 대한 최대 권장 정맥 투여 용량보다 작다)의 용량에서 차산자의 태아 및 배아 사망뿐만 아니라 8 및 32 mcg/kg(mcg/kg 기준으로 사람에 대한 최대 권장 정맥투여 용량보다 작다) 용량에서 태자 체중 감소를 초래하였다. 또한 이 약 32mcg/kg의 용량에서 태자의 성장 발달이 지연되었다. 그러나 2mcg/kg(mcg/kg 기준 사람에 대한 최대 권장 정맥투여용량보다 작다)의 용량에서는 그러한 독성이 관찰되지 않았다.

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

임신한 여성을 대상으로 한 적절하고 잘 조절된 연구가 실시된 바 없다. 임신기간 동안에는 기대되는 유익성이 태아에 대한 잠재적인 위험보다 크다고 판단되는 경우에만 이 약을 사용하여야 한다.

2) 분만 중

분만 중 이 약의 안전성에 대하여 연구되지 않았다. 그러므로 제왕절개를 포함한 분만 중 이 약의 사용은 권장되지 않는다.

3) 수유부

이 약이 사람의 모유에서 분비되는지는 알려지지 않았다. 수유중인 암컷 랫트에 방사능 표지된 이 약을 경피 투여하였을 때 모유에서 이 약이 분비되었다. 많은 약물이 사람의 모유에서 분비되기 때문에 이 약을 수유부에 투여 시 주의하여야 한다.

7. 소아에 대한 투여

18세 이하의 소아환자를 대상으로 이 약의 안전성 및 유효성을 확립하기 위한 임상시험은 없었다. 그러므로 이 약은 소아환자에 사용되지 않아야 한다.

8. 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.

집중치료 관리하의 진정

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

의식하 진정

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

9. 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.

10. 과량투여시의 처치

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

집중치료 관리하의 진정 연구에서 5명의 환자가 이 약을 과량 투여 받았다. 이들 환자 중 2명은 증상이 없다고 보고되었다.; 1명은 10분간 2mcg/kg의 부하용량을 투여(권장 부하용량의 2배)받았고 1명은 10분간 0.8mcg/kg/hr의 유지용량을 접주 받았다. 10분간 2mcg/kg/hr 부하용량을 투여 받은 또 다른 2명은 서맥 및 저혈압을 경험하였다. 희석하지 않은 이 약을 일시주사(bolus)로 투여 받은 1명의 환자

에서는 심정지가 있었는데 성공적으로 회복되었다.

11. 적용상의 주의

1) 조제시

- (1) 이 약은 항상 엄격한 무균상태에서 취급한다.
- (2) 바이알은 사용전에 고무마개를 에탄올면 등으로 깨끗하게 닦아서 사용하여야 한다.
- (3) 이 약 2ml에 0.9% 생리식염주사액 48ml을 넣고 50ml로 해서, 가볍게 흔들며 충분히 섞이도록 한다.
- (4) 바이알로부터의 채취는 1회만으로 하고 잔액은 폐기한다.
- (5) 희석 후는 48시간 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)

변경 대비표

| 기 허가사항 | 변경 사항 | 비고 |
|-----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. ~ 3. <생 략> | 1. ~ 3. <기 허가사항과 동일> | |
| 4. 이상반응 1) ~ 3) <생 략> | 4. 이상반응 1) ~ 3) <기 허가사항과 동일> | |
| <u><신설></u> | <p><u>4) 국내 시판 후 조사 결과</u></p> <p>국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 659명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 27.16% (179/659명, 총 321건)로 보고되었다. 이 중 중대한 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 1.52% (10/659명, 총 16건)로 저혈압 및 서맥이 각 0.61% (4/659명, 4건), 고혈압 및 폐렴이 각 0.46% (3/659명, 3건), 빈맥 0.30% (2/659명, 2건)로 조사되었다. 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응은 0.46% (3/659명, 총 5건)로 저혈압 및 서맥이 각 0.30% (2/659명, 2건), 고혈압 0.15% (1/659명, 1건)로 조사되었다.</p> <p>예상하지 못한 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 0.76% (5/659명, 총 6건)로 보고되었으며, 폐렴 0.46% (3/659명, 3건), 저단백혈증 0.30% (2/659명, 2건), 가슴통증 0.15% (1/659명, 1건)로 조사되었다. 이 중, 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응의 발현율은 0.15% (1/659명, 1건)로, 가슴통증이 보고되었다.</p> | <u><신설></u> <u>국내 시판 후 조사 결과 반영</u> |
| 5. ~ 11. <생략> | 5. ~ 11. <기 허가사항과 동일> | |