# 사용상의주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

이 약의 구성성분에 대해 과민반응이 있는 환자

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 신장애 환자

2) 간장애 환자

3) 심박출량이 저하된 환자

4) 부종 환자

5) 알레르기 병력이 있는 환자

6) 호흡기질환의 병력이 있는 환자(기관지수축이 나타날 수 있다.)

7) 혈액응고장애 환자

8) 부정맥 환자

9) 고령자

10) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성

3. 이상반응

1) 이 약의 안전성은 수술환자 약 1,700명과 건강한 성인 120명에 대한 통합된 안전성 데이터베이스에 근거하여 평가되었다. 수술환자에서 가장 흔하게 보고된 이상반응은 마취합병증이었다.

수술환자 대상 임상시험에서 이 약과 관련이 있다고 보고된 이상반응을 아래 표에 발현부위별 빈도에 따라 기재하였다. 빈도는 다음과 같다; 매우 흔하게(≥1/10), 흔하게(≥1/100, <1/10), 흔하지 않게(≥1/1,000, <1/100), 드물게(≥1/10,000, <1/1,000), 매우 드물게(<1/10,000), 빈도불명

| 발현부위 | 흔하게 | 흔하지 않게 |
|---|---|---|
| 면역계 | | 과민반응 |
| | 마취 합병증 | |

| | | |
|---|---|---|
| 기타 | (마취처치 또는 수술 중 사지 또는 몸의 움직임, 기침, 찡그림, 기도삽관 튜브 빨기(sucking) 등) | 마취 동안 원하지 않는 각성상태 |

2) 수술 환자 대상 임상시험에서 아나필락시스를 포함한 과민 반응이 흔하지 않게 보고되었다. 시판 후 조사에서 과민반응에 대한 발생빈도는 알려진 바 없다. 이러한 반응은 국소피부반응에서 중대한 전신 반응(예. 아나필락시스, 아나필락시스성 쇼크)까지 다양했으며, 이전에 이 약에 노출된 적이 없는 환자에서 발생하였다. 이 반응과 연관된 증상들은 다음을 포함한다. : 홍조, 두드러기, 홍반성 발진, 중증의 저혈압, 빈맥, 혀부종, 인두부종, 기관지경련, 폐쇄성 폐 질환, 중증의 과민반응. 중증의 과민반응은 치명적일 수 있다.

건강한 성인 대상 임상시험(위약군 150명, 4 mg/kg 투여군 148명, 16 mg/kg 투여군 150명)에서 이 약 투여 후 아나필락시스를 포함한 과민반응이 관찰되었다. 16 mg/kg 투여군에서 흔하게(7명, 4.7%), 4 mg/kg 투여군에서 흔하지 않게 (1명, 0.7%) 보고되었고, 위약군에서는 발현되지 않았다.

3) 건강한 성인 대상 임상시험에서 미각이상, 구역, 홍조가 용량 의존적으로 발현되었다.

4) 이 약을 투여 받은 소수의 환자에서 마취 동안 원하지 않는 각성이 보고되었는데, 이 약과의 관련성은 확실하지 않다.

5) 시판 후 이 약을 투여한 지 몇 분 이내에 현저한 서맥, 심정지를 동반한 서맥, 심실세동 및 심실빈맥이 관찰되었다. 혈액 역학적 모니터링을 충분히 하고, 이상이 관찰되는 경우에는 적절한 처치를 한다.

6) 시판 후 보고와 폐 합병증 병력이 있는 환자 대상 임상시험에서 기관지경련이 이 약과 관련이 있을 수 있는 이상반응으로 보고되었다.

7) 병적 비만 환자 (BMI ≥40 kg/m2)

병적 비만 환자만을 대상으로 한 시판 후 임상 시험 결과, 이 약의 용량을 실제체중(ABW)에 따라 투여한 환자와 이상체중(IBW)에 따라 투여한 환자 간의 이상반응 프로파일은 대체적으로 유사하였다.

8) 국내 시판 후 조사결과

국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 718명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현은 인과관계와 상관없이 26.60% (191/718명, 총 281건) 보고되었다. 이 중 인과관계와 상관없는 중대한 이상사례를 발현 빈도에 따라 아래 표에 나열하였으며, 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응은 보고되지 않았다.

| 발현빈도 | 기관계명 | 인과관계와 상관없는 중대한 이상사례<br>3.34%(24/718명, 26건) |
|---|---|---|
| 흔하지 않게 (0.1~1%미만) | 혈관 장애 | 고혈압위기 |
| | 피부 및 피하조직 장애 | 전신가려움(증), 가려움(증), 자반증, 두드러기 |

| | | |
|---|---|---|
| | 신장 및 요로 장애 | 요 정체, 착색뇨 |
| | 심장 장애 | 심방 세동 |
| | 감염과 기생충 감염 | 요로 감염 |
| | 호흡기, 흉곽 및 종격 장애 | 객혈, 기흉 |
| | 위장관 장애 | 장폐색증 |
| | 정신 장애 | 섬망 |
| | 임상검사 | 간효소 이상 |
| | 손상, 중독 및 시술 합병증 | 수술 후 섬망 |
| | 대사 및 영양 장애 | 저칼슘혈증 |
| | 신경계 장애 | 감각저하 |

또한, 인과관계와 상관없는 예상하지 못한 이상사례와 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응은 발현 빈도에 따라 다음의 표에 나열하였다.

| 발현빈도 | 기관계명 | 인과관계와 상관없는 예상하지 못한 이상사례 22.70%(163/718명, 229건) | 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응 2.79%(20/718명, 22건) |
|---|---|---|---|
| 흔하게 (1~10% 미만) | 손상, 중독 및 시술 합병증 | 상처 합병증 | - |
| | 전신 장애 및 투여부위 상태 | 발열, 통증 | 통증 |
| | 임상검사 | 혈압 상승 | 혈압 상승 |
| | 위장관 장애 | 변비, 구토 | - |
| | 신경계 장애 | 두통 | - |
| | 대사 및 영양 장애 | 저칼슘혈증 | - |
| 흔하지 않게 (0.1~1%미만) | 근골격계 및 결합조직 장애 | 근골격 불편감, 근골격통, 등 통증, 근골격 경직, 사지 통증, | - |
| | 혈관 장애 | 고혈압위기, 정맥염 | - |
| | 위장관 장애 | 복부팽만, 복부불편감, 설사, 복통, 소화불량, 명치 불편감, 장폐색증 | 구토 |
| | 피부 및 피하조직 장애 | 가려움(증), 전신가려움(증), 식은땀, 홍반, 자반증, 소양성 발진 | 가려움(증), 홍반 |
| | 신장 및 요로 장애 | 배뇨곤란, 요 정체, 방광 확장증, 착색뇨, 혈뇨 | - |
| | | | |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | 임상검사 | 혈당 증가, 체온 상승, 소변 배출량 감소, 산소포화도 감소, 혈색소 감소, 간효소 이상, 간효소 증가, 백혈구 수 증가, 간기능검사치 상승 | - |
| | 신경계 장애 | 어지러움, 감각 저하, 감각 이상, 졸림 | - |
| | 손상, 중독 및 시술 합병증 | 시술 관련 통증, 시술 후 부종, 시술 부위 반응, 수술 후 섬망 | - |
| | 대사 및 영양 장애 | 식욕 감소, 고혈당증, 저혈당증 | - |
| | 심장 장애 | 심방 세동, 심실위주기외수축 | - |
| | 전신 장애 및 투여부위 상태 | 흉통, 오한, 한랭감, 갈증 | 오한 |
| | 정신 장애 | 착란 상태, 섬망, 불면증, 수면 장애 | 수면 장애 |
| | 호흡기, 흉곽 및 종격 장애 | 호흡곤란, 콧물, 비출혈, 객혈, 기흉 | - |
| | 혈액 및 림프계 장애 | 빈혈 | - |
| | 감염과 기생충 감염 | 요로감염 | - |

4. 일반적 주의

1) 이 약 투여 후 신경근 차단으로부터 회복된 후에는 환자가 적절한 자발적 호흡을 회복할 때까지 호흡 보조요법은 필수적으로 수행되어야 한다. 신경근 차단으로부터 완전히 회복한 후에라도 수술 전후 또는 수술 중 사용한 약물로 인해 호흡기능이 저하되어 호흡 보조요법이 필요할 수 있다. 만일 기도발관(extubation) 후에 신경근 차단이 다시 발생한다면 적절한 호흡요법이 제공되어야 한다.

2) 신경근 차단의 재발생 : 로쿠로늄 또는 베쿠로늄을 투여 받은 환자를 대상으로 이 약을 권장 용량으로 투여 시 신경근 차단의 재발생이 0.2%, 권장 용량 이하로 투여 시 4.62%로 보고되었다. 따라서 이 약 투여 시 신경근 차단의 재발생을 예방하기 위해서는 권장 용량을 투여해야 한다.

3) 수술 후 신경근 차단을 강화시키는 약물을 사용하는 경우 신경근 차단이 다시 발생할 수 있으므로 주의해야 한다. 신경근 차단이 재발생하는 경우 기계적 환기 등 적절한 처치가 요구된다. 이 약의 재투여에 대해서는 평가된 바 없다.

4) 이 약의 투여 후 다른 약물(예. 토레미펜, 푸시딘산) 투여 시 이론적으로 로쿠로늄 또는 베쿠로늄이 이 약으로부터 전위되어 신경근 차단이 재발생될 가능성이 있다. 이러한 환자는 환기되어야 하며 전위를 일으킨 약물의 투여는 중지되어야 한다. 이 약 투여 후 다른 약물을 7.5시간 이내에 정맥으로 투여할 때에는 신경근 차단의 재발생의 징후를 면밀히 관찰해야 한다. 특히 투여 후 15분간은 특별한 주의가 요구된다.

5) 임상시험에서 마취 도중에 신경근 차단을 의도적으로 역전시켰을 때 때때로 마취의 심도가 얕아지는 징후(움직임, 기침, 찡그림, 기관튜브 빨기)가 나타났다. 마취를 지속하는 도중에 신경근 차단을 역전시키는 경우, 임상적 적응증에 따라 마취제의 추가 투여 및/또는 아편 유사제(opioid)를 투여해야 한다.

6) 기도삽관의 어려움이 예상되는 환자는 기도 확보 방법을 미리 충분히 검토해야 한다. 만일 로쿠로늄에 의해 유도된 신경근 차단 상태에서 기도삽관을 할 수 없거나 환기시킬 수 없는 경우에 신속하게 신경근 차단으로부터 회복시켜야 한다.

7) 건강한 성인 대상 임상시험에서, 이 약 4 mg/kg 및 16 mg/kg을 투여했을 때 aPTT(activated Partial Thromboplastin Time)는 각각 최대평균 17%, 22%까지 연장했고, PT(Prothrombin Time)는 각각 최대평균 11%, 22%까지 연장했다. 이러한 aPTT 및 PT 연장은 단기간(30분 이하) 지속되었다. 임상시험 결과 및 고관절골절/주요관절치환술을 받은 1,184명의 환자 대상 연구를 바탕으로 이 약 4 mg/kg 단독 또는 항응고제와 병용 시 수술 전후 출혈 발현에 대해 임상적으로 관련된 영향은 없었다.

In vitro 시험에서 이 약을 비타민 K 길항제, 일반 헤파린(unfractionated heparin), 저분자량 헤파린, 리바록사반 및 다비가트란과 병용 시 aPTT 및 PT 연장이 보고되었다.

이 약 4 mg/kg보다 높은 용량에서의 출혈 위험에 대한 체계적인 연구가 없기 때문에, 알려진 응고장애환자 또는 이 약 16 mg/kg을 투여 받은 항응고제를 사용하는 환자의 경우 일반적인 임상 기준에 맞는 응고 인자들을 면밀히 모니터링 해야 한다.

8) 중증의 신장애 환자(크레아티닌 청소율<30 ml/분)에서 이 약 또는 이 약과 로쿠로늄의 혼합액의 배설이 지연되었으나, 신경근 차단의 재발생 증후는 발견되지 않았다. 중증의 신장애 환자에서 이 약의 사용은 권장되지 않는다.

9) 간장애 환자에 대한 이 약의 자세한 연구는 수행되지 않았다. 특히 중증의 간장애 환자나 응고장애를 동반한 간장애 환자에게 이 약의 투여 시 주의해야 한다.

10) 중환자실에서 로쿠로늄 또는 베쿠로늄을 투여 받은 환자를 대상으로 이 약은 연구된 바 없다.

11) 로쿠로늄 또는 베쿠로늄 이외의 신경근 차단제 (석시닐콜린 또는 벤질이소퀴놀리늄 화합물과 같은 비스테로이드성 신경근 차단제, 스테로이드성 신경근 차단제, 판큐로늄 등)에 의해 유도된 차단을 역전시키는 데 이 약을 사용해서는 안 된다.

12) 심혈관계 질환이 있는 환자, 고령자 또는 부종 상태(예, 중증의 간장애) 등 순환 시간이 지연될 수 있는 경우에는 신경근 차단으로부터의 회복 시간이 지연될 수 있다.

13) 이 약 투여 시 과민반응(아나필락시스성 반응을 포함)을 일으킬 수 있으므로 충분히 관찰해야 한다. 증상이 나타날 경우에 즉시 적절한 처치를 수행한다.

14) 이 약은 1 mL 당 나트륨 9.7 mg을 함유하고 있다. 투여 용량이 2.4 mL(나트륨 함유량 약 23 mg)를 초과할 경우 나트륨 식이 조절 환자에 주의를 기울여야 한다.

15) 신경근 차단을 역전하기 위하여 이 약을 투여한 지 몇 분 이내에 현저한 서맥 및 심정지를 동반한 서맥이 드물게 관찰되었다. 신경근 차단을 역전하는 동안 및 그 이후의 혈류역학적 변화에 대하여 환자들을 면밀히 모니터링 해야 한다. 임상적으로 유의한 서맥이 관찰되는 경우에는 아트로핀과 같은 항콜린제를 투여해야 한다.

5. 상호작용

신경근 차단제의 약력학적 효과와 이 약과 신경근 차단제 간의 약동학적 상호작용에 대한 모델을 이용한 시뮬레이션, 비임상시험, 임상시험, 다른 약물과의 결합친화도 등을 고려한 결과, 임상적으로 관련이 있는 다음과 같은 상호작용을 배제해서는 안 된다. :

1) 토레미펜 : 토레미펜은 이 약에 대해 상대적으로 높은 결합 친화도를 가지고 있는 약물로, 상대적으로 높은 혈중농도를 나타낼 수 있기 때문에 이 약에 포접된 로쿠로늄 또는 베쿠로늄이 토레미펜과 일부 대체될 가능성이 있다. 따라서 수술 당일 토레미펜을 투여 받은 환자의 경우, 이 약 투여 시 신경근 차단 상태에서 회복의 지연 또는 신경근 차단의 재발이 나타날 수 있다.

2) 푸시딘산: 수술 전에 푸시딘산 정맥 투여 시 이 약으로부터 로쿠로늄 또는 베쿠로늄이 전위되어 $T_4/T_1$ 비가 0.9까지 회복되는 시간이 지연될 수 있다. 그러나 이는 푸시딘산이 수 시간에 걸쳐서 주입되고 2-3일 동안 혈액에 누적될 때이므로, 수술 후에 신경근 차단의 재발생은 예상되지 않는다.

3) 호르몬성 피임제: 이 약 4 mg/kg과 프로게스토겐 병용투여 시 프로게스토겐 노출의 감소(AUC의 약 34%)가 예상되었다. 따라서 이 약 투여 시 경구용 호르몬성 피임제를 복용할 경우 피임제의 유효성이 감소할 수 있다. 만약 호르몬성 피임제를 복용한 날 이 약을 투여한다면, 해당 호르몬성 피임제의 첨부문서에 기재된 “복용을 잊었을 경우”의 복용법을 따른다.

4) 임상검사 결과에 미치는 영향:

① 혈청 프로게스테론 수치가 낮게 나타나는 경우가 있으므로 주의한다. 이 약의 혈중 농도 100 μg/mL(이 약 8 mg/kg 정맥 주사 시 최대혈중농도)에서 이러한 검사의 간섭이 관찰되었다.

② 이 약 투여 시 aPTT 및 PT가 연장될 수 있다. 건강한 성인 대상 임상시험에서, 이 약 4 mg/kg 및 16 mg/kg을 투여했을 때 aPTT는 각각 최대평균 17%, 22%까지 연장했고, PT는 각각 최대평균 11%, 22%까지 연장했다. 이러한 aPTT 및 PT 연장은 단기간(30분 이하) 지속되었다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부: 임신 중 이 약에 노출된 경우에 대한 임상적 데이터는 없다. 동물실험에서 임신, 배태자 발달, 출산 또는 출산 후 발달에 관해 직접적 또는 간접적으로 유해한 반응을 나타내지 않았다. 임신 중 투여에 대한 이 약의 안전성은 확립되어 있지 않으므로, 투여의 유익성이 위험성을 상회한다고 판단되는 경우에만 투여한다.

2) 수유부: 사람에서 모유를 통한 이 약의 분비에 대해서는 알려져 있지 않다. 동물실험에서 이 약이 유즙으로 이행하는 것이 보고되었다. 이 약은 단회투여 약물이며, 경구흡수율이 낮은 것으로 알려져 있으나, 유아에서의 이 약의 안전성은 확립되어 있지 않으므로, 이 약 투여 중 모유수유는 권장되지 않는다.

7. 소아에 대한 투여

18세 미만의 소아에 대한 이 약의 투여는 안전성·유효성이 확립되어 있지 않다. (사용경험이 적다)

8. 고령자에 대한 투여

고령자에 이 약 투여 시 신경근 차단 상태로부터의 회복이 지연되는 경향이 있으므로 신중하게 투여해야 한다. 로쿠로늄에 의해 유도된 신경근 차단 상태로부터 $T_2$가 다시 나타나는 시점에 이 약을 투여했을 때, $T_4/T_1$ 비가 0.9에 이르기까지 회복 시간의 중앙값은 성인(18~64세)의 경우 2.2분, 고령자(65~74세)의 경우 2.6분, 초고령자(75세 이상)의 경우 3.6분이었다.

9. 과량투여시의 처치

임상 연구 수행 중 40 mg/kg의 과량이 투여된 1례가 보고되었으나 유의한 증상은 관찰되지 않았다. 사람을 대상으로 한 내약성 연구에서 이 약은 최고 96 mg/kg의 용량까지 투여되었다. 이 약과 관련된 이상반응 또는 중대한 이상반응은 보고되지 않았다.

이 약은 고유량(high-flux) 혈액투석법으로 제거가 가능하다. 임상시험에서 고유량 투석을 3~6시간 수행 후 이 약의 혈장농도가 약 70%까지 감소했다.

10. 적용상의 주의

1) 이 약은 다음 정맥주사용 용액이 주입되고 있는 라인을 통해 투여할 수 있다. 0.9% 염화나트륨용액, 5% 포도당용액, 0.45% 염화나트륨용액 및 2.5% 포도당용액, 유산화링거액 (Ringer's lactate solution), 링거액, 5% 포도당과 0.9% 염화나트륨 혼합 용액.

2) 이 약은 위의 1)항의 약을 제외한 다른 약과 혼합되어서는 안 된다. 베라파밀, 온단세트론 및 라니티딘과의 물리적 배합금기가 보고되었다. 이 약과 다른 약물의 주입 사이에 0.9% 염화나트륨 용액으로 주입라인을 적절하게 세척해야 한다.

3) 사용하지 않은 제품이나 폐기물은 규정에 따라 처리되어야 한다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 2~30℃에 보관한다. 얼리지 않는다.

2) 차광을 유지하기 위해 원래 포장 상태로 보관한다. 포장에서 꺼낸 바이알은 외부에서 최대 5일까지 보관 가능하다.

3) 이 약을 주입용 용액에 희석한 후 화학적 및 물리학적인 안정성은 2~25°C에서 48시간 동안 유지되었다. 미생물학적 관점에서 희석된 용액은 즉시 사용해야 한다. 즉시 사용하지 않을 경우, 희석 후 사용 전까지의 보관 시간과 조건은 사용자/투여자의 책임이며, 이 희석이 잘 관리되고 확실한 무균 조건 하에서 이루어지지 않는 한, 2~8°C에서 24시간 이상 보관해서는 안 된다.