

안전성 · 유효성 검토서

2008년 4월 7일

담당자	연구관	과 장

① 신청자	(주) 글락소스미스클라인	② 구분	자료제출의약품
③ 제품명	리퀴피디정2밀리그램, 4밀리그램, 8밀리그램 (염산로피니롤)	④ 분류번호	119
⑤ 원료약품 (주성분)	분량 리퀴서방정2mg : 1정 (473.8밀리그램) 중 염산로피니롤 2.28 밀리그램 리퀴서방정4mg : 1정 (473.8밀리그램) 중 염산로피니롤 4.56 밀리그램 리퀴서방정8mg : 1정 (473.8밀리그램) 중 염산로피니롤 9.12 밀리그램		
⑥ 신청 효능·효과	다음 경우에서의 파킨슨씨병의 치료: • 도파 요법의 시작을 지연시키기 위한 단독요법으로서의 1차 요법 • 도파 요법의 효과가 고갈되거나 일관성이 없는 경우, 치료효과의 변동 (end-of-dose 및 on-off 효과)이 나타나는 경우에서의 질환의 진행에 따른 레보도파와의 병용 요법		
⑦ 신청 용법·용량	1. 성인 효능 및 내약성을 고려하여 개인별 적정 용량이 권장된다. 이 약은 1일 1회 매일 같은 시각에 복용한다. 이 약은 음식물과 관계없이 복용한다. 이 약을 씹거나 부수거나 쪼개지 말고 통째로 삼켜 복용하도록 한다. 1) 초기 요법 처음 1주간 2mg를 1일 1회 단회 투여 한다. 치료 2주째부터 용량을 1일 1회 4mg까지 증량한다. 치료 반응은 1일 4mg에서부터 나타날 수 있다. 2) 유지 요법 증상이 조절되는 이 약의 최소 용량으로 투여를 지속해야 한다. 만약, 4mg 1일 1회 투여로 증상의 조절이 불충분하거나 유지되지 않을 경우, 일일 단회 투여 용량이 8mg에 도달할 때까지 매주(또는 그 이상의 기간에 걸쳐) 2mg씩 단계적으로 용량을 증량한다. 만약 8mg 1일 1회 투여로 증상이 조절이 불충분하거나 유지되지 않을 경우, 2주 간격 또는 그 이상 간격으로 이 약의 일일 용량을 2mg 또는 4mg씩 단계적으로 증량한다. 이 약의 최대 일일 용량은 24mg/		

일 이다.

치료가 1일간 또는 1일 이상 중단된 경우, 초기 요법의 용량에 따라 치료의 재시작을 고려해야 한다.

로피니롤을 레보도파와 병용투여 할 때 레보도파의 용량을 임상 반응에 따라 서서히 감량할 수 있다. 임상 시험에서 이 약과 레보도파를 병용투여 하는 환자에서 레보도파의 용량을 약 30%까지 서서히 감량하였다. 파킨슨씨병의 진행된 단계에서 레보도파와 병용 투여시, 이 약으로의 치료 초기 단계동안 운동이상증이 발생할 수 있다. 이러한 경우에 레보도파의 용량을 감량해야 한다.

로피니롤을 다른 도파민 효능약의 대체제로 사용하는 경우, 도파민 효능약은 로피니롤 투여 시작 전에 권장요법에 따라 투여를 중단해야 한다.

다른 도파민 효능약과 마찬가지로, 투여중지시 로피니롤은 1 주일에 걸쳐 매일 투여횟수를 줄이면서 서서히 중지하여야 한다.

3) 로피니롤 일반정에서 이 약으로의 전환

밤 사이에 로피니롤 일반정을 이 약으로 대체할 수 있다. 이 약의 용량은 다음 용량 표에 따라, 환자가 복용하고 있는 로피니롤 일반정의 총 1일 용량에 근거하여 선택되어야 한다.

로피니롤 일반정의 총 1일 용량(mg)	로피니롤 서방정의 총 1일 용량(mg)
0.75-2.25	2
3-4.5	4
6	6
7.5-9	8
12	12
15-18	16
21	20
24	24

	<p>이 약으로의 대체 이후, 치료 반응에 따라 용량을 조절해야 한다.</p> <p>2. 고령자에의 투여 65세 이상에서 로피니롤 청소율이 감소되는 것이 관찰되었으므로 증상의 반응에 따라 용량을 보다 서서히 증량 투여 해야 한다. 매우 고령인 환자에서는 치료 초기 동안 용량을 더욱 서서히 증량하는 것을 염두에 두어야 한다.</p> <p>3. 신손상 환자 경등도 또는 중등도의 신기능 저하 환자(크레아티닌 청소율 30-50mL/min)에서 로피니롤 청소율이 변하지 않으므로 용량 조절은 필요하지 않다.</p>
<p>⑧ 신청 저장방법 및 유효기간</p>	<p>기밀용기, 25 ℃이하 보관, 제조일로부터 36개월</p>
<p>⑨ 기원 및 개발의 경위</p>	<p>기존 정제를 서방정으로 개발함</p>
<p>⑩ 약리작용 기전</p>	<p>non-ergoline dopamine agonist로 시상하부 및 뇌하수체에서의 프로락틴의 분비를 억제함</p>
<p>⑪ 국내외사용현황</p>	<p>해외 : 프랑스에서 2007.3.28 허가를 득함 국내 일반정 기허가 있음 : 리퀴정 0.25, 1, 2, 5 밀리그램 (최초허가 1997.4.4)</p>
<p>⑫ 관련조항</p>	<p>안유규정제2조제1항제2호(자료제출의약품) 및 별표1의 별첨 동일투여 경로 (새로운 제형 : 속방정→서방정)</p>
<p>⑬ 검토결과</p>	<p>시정적합</p> <p>시정사항 : 효능·효과, 용법·용량, 사용상의 주의사항 시정 (별첨)</p>
<p>※ 참고사항 제출자료목록 : 별첨</p>	

<시정사항1부>

□ 효능·효과, 용법·용량, 사용상의주의사항을 다음과 같이 시정하여 주시기 바랍니다.

가. 효능·효과

1. 특발성 파킨슨씨병의 치료

- 특발성 파킨슨씨병 치료에 단독 요법으로 사용가능하다.
- 레보도파와의 병용 투여는 on-off 현상을 억제하고 레보도파의 1일 투여량을 줄일 수 있다.

나. 용법·용량

1. 성인

효능 및 내약성을 고려하여 개인별 적정 용량이 권장된다.

이 약은 1일 1회 매일 같은 시각에 복용한다. 이 약은 음식물과 관계없이 복용할 수 있다.

이 약을 씹거나 부수거나 쪼개지 말고 통째로 삼켜 복용하도록 한다.

1) 초기 요법

처음 1주간 이 약 (서방정) 2 mg을 1일 1회 투여 한다. 치료 2주째부터 용량을 1일 1회 4 mg까지 증량한다. 치료 반응은 1일 4 mg에서부터 나타날 수 있다.

2) 유지 요법

이 약 (서방정)을 투여시 증상이 조절되는 최소 용량으로 투여를 지속해야 한다.

만약, 4 mg 1일 1회 투여로 증상의 조절이 불충분하거나 유지되지 않을 경우, 1일 투여 용량이 8 mg에 도달할 때까지 매주 (또는 그 이상의 기간에 걸쳐) 2 mg씩 단계적으로 용량을 증량한다.

만약 8 mg 1일 1회 투여로 증상의 조절이 불충분하거나 유지되지 않을 경우, 2주 간격 또는 그 이상의 간격으로 1일 용량을 2mg 또는 4mg씩 단계적으로 증량한다. 이 약의 1일 최대 용량은 24 mg 이다.

치료가 1일 또는 1일 이상 중단된 경우, 초기 요법의 용량에 따라 치료의 재시작이 고려되어야 한다.

로피니롤을 레보도파와 병용투여 할 때 레보도파의 용량을 임상 반응에 따라 서서히 감량할 수 있다. 임상 시험에서 이 약 (서방정)과 레보도파를 병용투여 한 환자에서 레보도파의 용량을 약 30%까지 서서히 감량하였다. 진행성 파킨슨씨병 환자에서 레보도파와의 병용투여시, 이 약 (서방정)으로의 치료 초기에 운동이상증이 발생할 수 있다. 이러한 경우에 레보도파의 용량을 감량해야 한다.

로피니롤을 다른 도파민 효능약의 대체제로 사용하고자 하는 경우, 로피니롤 투여 시작 전에 다른 도파민 효능약을 해당 권장방법에 따라 투여 중지해야 한다.

다른 도파민 효능약과 마찬가지로, 로피니롤은 투여중지시 1주에 걸쳐 일일 용량을 서서히 줄이면서 중지하여야 한다.

3) 로피니롤 일반정에서 이 약 (서방정)으로의 전환

밤 사이에 로피니롤 일반정을 이 약 (서방정)으로 대체할 수 있다. 이 약의 용량은 다음 용량 표에 따라, 환자가 복용하고 있는 로피니롤 일반정의 1일 총 용량에 근거하여 선택되어야 한다.

로피니롤 일반정의 1일 총 용량(mg)	로피니롤 서방정의 1일 총 용량(mg)
0.75-2.25	2
3-4.5	4
6	6
7.5-9	8
12	12
15-18	16
21	20
24	24

로피니롤 일반정에서 이 약 (서방정)으로의 대체 후, 치료 반응에 따라 용량을 조절해야 한다.

2. 고령자에의 투여

65세 이상의 환자에서 로피니롤 청소율이 감소되므로, 임상반응에 따라 용량을 보다 서서히

히 증량하여 투여해야 한다. 매우 고령인 환자에서는 치료 초기 동안 용량을 더욱 서서히 증량하는 것을 고려하여야 한다.

3. 신손상 환자

경등도 또는 중등도의 신기능 저하 환자 (크레아티닌 청소율 30 ~ 50 mL/min)에서 로피니롤 청소율이 변하지 않으므로 용량 조절은 필요하지 않다.

다. 사용상의 주의사항

1. 경고

- 1) 로피니롤의 말초 도파민 효능작용으로 인하여 중증의 심혈관계 질환 환자는 주의하여 처치한다.
- 2) 항고혈압약 및 항부정맥약과의 병용투여는 연구되지 않았다. 다른 도파민 효능약과 마찬가지로 병용투여시에 저혈압, 서맥 또는 기타 부정맥을 유발할 가능성이 있으므로 주의한다.
- 3) 중요한 정신질환 환자는 치료상의 유익성이 위험성을 상회한다고 판단되는 경우에만 도파민 효능약으로 처치한다.
- 4) 갑작스런 수면 발생 : 이 약을 투여한 환자에서 일상 활동(기계조작을 포함)을 하는 동안 극도의 졸음 및/또는 갑작스런 수면 발생이 보고되었다. 이 약을 복용하기 전에 졸음이 발생할 가능성에 주의해야 하며 이 약의 혈중 농도를 증가시킬 수 있는 진정제의 병용 또는 수면 장애와 같은 위험 인자가 고려되어야 한다. 만약 환자가 활동적인 일상 생활 (예 : 대화, 식사 등) 중 낮시간 동안의 극도의 졸음 또는 수면이 발생하는 경우에는 일반적으로 이 약의 투여를 중지해야 하며 투여를 지속할 경우에는 운전과 다른 잠재적으로 위험한 활동을 하지 않도록 주의해야 한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 로피니롤 또는 이 약의 구성성분에 과민한 자
- 2) 중증 신기능 저하 환자 (크레아티닌 청소율 <30 mL/분)
- 3) 간기능 저하 환자
- 4) 임부, 수유부 및 임신가능성이 있는 여성

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 1) 중증 심혈관 질환(특히 심장동맥질환) 환자에서 특히 치료 초기에서의 저혈압 위험 때문에 혈압 모니터링이 권장된다.

4. 이상반응

보고된 이상반응들을 발현 부위 및 빈도 별로 아래에 분류하였다. 발생빈도는 매우 흔하게 (>1/10), 흔하게(>1/100, <1/10), 때때로(>1/1,000, <1/100), 드물게 (>1/10,000, <1/1,000), 매우 드물게(<1/10,000), 기타로 구분하였다. 아래 표는 로피니롤의 임상시험에서 보고된 이상반응들을 나타내었고, 그 발생 빈도가 위약보다 크거나 혹은 대조약보다 크거나 유사한 이상반응들이다.

각 빈도군 내에서 이상반응들을 중증도의 내림 차순에 따라 제시하였다.

<파킨슨씨병 환자에서 이 약 (서방정) (최대 24mg/일)을 투여한 임상시험에서 보고된 이상반응>

	단독 요법	병용 요법
정신 장애		
흔하게	환각	환각
신경계 장애		
매우 흔하게	졸음	운동이상증
흔하게	어지러움	졸음, 어지러움
혈관 장애		
흔하게		기립성저혈압, 저혈압
때때로	기립성저혈압, 저혈압	
위장관 장애		
매우 흔하게	오심	
흔하게	변비	오심, 변비
전신 장애 및 투여 부위 이상		
흔하게	말초 부종	말초 부종

<파킨슨씨병 환자에서 로피니롤 일반정(최대 24mg/일)을 투여한 임상시험 및 시판 후 조사에서 보고된 이상반응>

	단독 요법	병용 요법
정신 장애		
흔하게		혼돈
때때로	망상, 착각, 편집증을 포함한 정신반응(환각 이외), 충동 조절의 장애, 성욕과다증과 병적도박을 포함한 리비도증가	망상, 착각, 편집증을 포함한 정신반응(환각 이외), 충동 조절의 장애, 성욕과다증과 병적도박을 포함한 리비도증가
신경계 장애		
매우 흔하게	실신	

때때로	갑작스런 수면, 낮동안의 과도한 졸음	갑작스런 수면, 낮동안의 과도한 졸음
	로피니롤은 졸음과 관련이 있으며, 낮 동안의 과도한 졸음과 갑작스런 수면과 종종 관련되었다.	
혈관 장애		
때때로	기립성 저혈압 또는	저혈압(드물게 종종)
위장관 장애		
흔하게	구토, 가슴쓰림, 복통	가슴쓰림
간담도 장애		
매우 드물게	간 반응, 주로 간 효소 증가	간 반응, 주로 간 효소 증가
전신 장애 및 투여 부위 이상		
흔하게	하지 부종	

5. 일반적주의

- 1) 주요 정신 질환의 병력이 있는 환자들은 기대되는 유익성이 관련된 위험성을 상회하지 않는 한, 도파민 효능약을 투여해서는 안 된다.
- 2) 어떤 용량단계에서도 극도의 졸음이 발생할 경우 용량을 줄인다. 다른 부작용에서도, 감량 조절후 점진적으로 용량을 증량하는 것이 유익하다고 알려진 바 있다.
- 3) 로피니롤을 포함한 도파민 효능약을 복용하고 있는 환자에서 병적도박과 성욕과다증과 같은 강박행동을 포함한 충동 조절의 문제가 보고되었다. 문헌에서 언급된 대로, 그러한 행동들은 특히 고용량의 도파민 효능약을 투여받은 파킨슨씨병 환자에서 주로 보고되었고, 감량 또는 치료 중단 후에는 대체로 회복되었다. 로피니롤에서 발생한 몇몇 경우에는, 강박행동의 과거 병력 또는 도파민 효능약의 병용투여와 같은 다른 요인이 존재하였다.
- 4) 주로 파킨슨씨 병을 가진 환자에서 어떠한 사전 경고도 없이 갑작스런 수면 또는 낮시간 동안의 극도의 졸음이 드물게 발생한 경우가 있음을 환자에게 알려주어야 하며 운전 또는 기계 조작시 이러한 부작용이 발생할 경우 위험함을 주의시킨다. 낮시간 동안의 극도의 졸음 또는 활동중의 수면 발생이 나타난다면 이러한 재발증상 및 졸음이 해결될 때까지 운전을 하거나 손상된 각성 능력으로 인해 심각한 상해나 사망을 야기할 수 있는 활동(즉, 기계조작)을 하지 않도록 환자에게 주의시킨다.
- 5) 이 약은 신경이완제에 의한 정좌불능증을 나타내는 환자의 치료에 사용해서는 안된다.
- 6) 희귀 유전성 질환인 유전성 갈락토오스 불내증, 락타아제 결핍 또는 포도당 및 갈락토오스 흡수장애 증후군을 가진 환자들은 이 약을 복용해서는 안 된다.
- 7) 이 약 (서방정) 4mg정에 함유된 황색 색소는 알레르기 반응을 일으킬 수 있다.

6. 상호작용

- 1) 돔페리돈은 말초에 작용하는 도파민 길항제로 말초 도파민성 이상반응을 조절하는 데 유용하다. 투여량 조절이 필요한 레보도파 또는 돔페리돈과의 약물동태학적 상호작용은

없었다. 일반적으로 파킨슨씨병 치료에 사용되는 약물과의 상호작용은 없으나 실제로 치료요법에 새로운 약물을 투여할 경우 주의한다. 로피니롤은 다른 도파민 효능약과 병용투여해서는 안된다.

- 2) 호르몬대체요법(HRT)을 받고 있는 폐경기 여성 중 고용량(0.6-3mg)의 에스트로겐(특히 결합형 에스트로겐) 투여 환자에서 로피니롤의 혈장농도 증가가 평균 33%(26%-39%)까지의 로피니롤 청소율 감소와 함께 관찰되었다. 이미 호르몬대체요법을 받고 있는 환자에서 로피니롤 투여는 일반적 방법으로 시작할 수 있다. 그러나 로피니롤을 투여하고 있는 동안 호르몬대체요법을 중단하거나 시작할 경우 임상에 근거한 용량 조절이 필요하다.
- 3) 디곡신을 투여받고 있는 파킨슨씨병 환자에 대한 연구에서 용량 조절을 필요로 하는 상호작용은 없었다.
- 4) 이 약은 시토크롬 P450 동종효소 CYP1A2 에 의해 주로 대사된다. 파킨슨씨병 환자에 대한 약물동태학 시험(로피니롤 일반정 2mg, 1일 3회 투여)에서 시프로플록사신은 로피니롤의 C_{max} 와 AUC 를 각각 60%, 84%까지 증가시키는 것으로 나타났으며 이상반응의 잠재적 위험을 가진 것으로 나타났다. 따라서 로피니롤을 이미 투여받고 있는 환자들에서 CYP1A2 효소의 저해제(시프로플록사신, 에녹사신, 플루복사민 및 시메티딘)들을 투여하거나 중지할 경우 용량 조절이 필요하다.
- 5) 파킨슨씨병 환자에 대한 로피니롤 일반정(2mg, 1일 3회 투여)과 CYP1A2 의 기질인 테오필린의 약물동태학적 상호작용 시험에서 로피니롤 또는 테오필린의 약물동태학적 변화는 나타나지 않았다.
- 6) 신경이완약 및 설피리드 또는 메토클로프라미드와 같은 중추에 작용하는 도파민 길항제는 로피니롤의 효과를 줄일 수 있으므로 로피니롤과의 병용투여는 피하여야 한다.
- 7) 흡연이 CYP1A2 동종효소의 대사를 유도한다. 따라서, 환자가 로피니롤의 투여기간 동안 흡연을 중단하거나 시작한다면 용량조절이 필요하다.
- 8) 알코올과의 상호작용 가능성에 대한 유용한 정보는 없다. 중추에 작용하는 다른 약물과 마찬가지로 환자들은 알코올과 로피니롤을 함께 복용하는데 주의한다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

- 1) 임부에게 투여해서는 안된다. 랫드를 사용한 동물시험에서 본 약물의 약리학적 작용기전(프로락틴 분비 억제)에 의해 투여 시기에 따라 불임, 유산, 유즙 분비억제를 일으킨다. 동물시험에서 임신 랫드에 모체독성 용량으로 투여시 40mg/kg의 용량에서 유산, 60mg/kg(인체에서의 최대용량 AUC의 약 3배)에서 태자체중 감소, 90mg/kg (~5×)에서 태자사망 증가, 120mg/kg의 용량에서 태자 기형(주로 손가락 또는 발가락 기형), 150mg/kg(~9×)에서 손가락 또는 발가락의 기형과 뒷다리 척골의 골화 지연을 유발하였다. 120mg/kg(~7×)에서 랫드에 대한 최기형성 효과는 없었으며 20mg/kg

의 용량에서 토끼의 발달에 영향을 주었다고 할 증후는 없었다. 토끼에서 로피니롤과 레보도파의 병용투여시(10/250mg mg/kg) 기형의 빈도 증가(주로 손가락 또는 발가락 기형)를 나타내었다. 임부에 대한 연구는 보고된 바 없다.

- 2) 유즙 분비를 억제할 수 있으므로 수유부에게 투여해서는 안된다. 동물시험에서 수유한 랫드의 유즙에서 로피니롤이 분비되는 것으로 나타났으며 신생자의 체중 증가율의 감소, 신체발육 및 반사기능 발달의 지연이 관찰되었다.

8. 소아 및 청소년에 대한 투여

18세 미만의 소아 및 청소년에서는 안전성과 유효성이 확립되어 있지 않으므로 투여가 권장되지 않는다.

9. 과량투여시의 처치

로피니롤의 과량 투여에 따른 증상은 도파민 작용과 연관되어 있다. 이러한 증상들은 신경이완제 또는 메토글로프라마이드과 같은 도파민 길항제의 적절한 투여에 의해 완화될 수 있으며 대증보조요법 및 심혈관계 모니터링이 권고된다.

10. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관할 것
- 2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고 원인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의할 것