이노베론® 필름코팅정 200mg, 400mg
(루피나미드)

Inovelon® 200mg, 400mg
rufinamide

HANDOK

전문의약품
희귀의약품
분류번호113

· 이 약을 사용하시기 전에 사용설명서를 자세히 읽어주시고, 본 사용설명서를 잘 보관하십시오.
· 의약품을 어린이의 손에 닿지 않게 보관하시고, 사용기한이 지난 의약품은 사용하지 마십시오.

【원료약품 및 분량】
이 약 200mg 1정당 유효성분 : 루피나미드(별규) ····· 200mg
이 약 400mg 1정당 유효성분 : 루피나미드(별규) ····· 400mg
첨가제(동물유래) : 유당수화물(소, 우유)
기타 첨가제 : 라우릴황산나트륨, 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 오파드라이00F44042, 옥수수전분, 콜로이드성이산화규소(Aerosil200), 크로스카르멜로오스나트륨, 히프로멜로오스

【성 상】
- 200mg : 양면이 볼록하고 분할선이 있는 분홍색의 타원형 필름코팅정
- 400mg : 양면이 볼록하고 분할선이 있는 분홍색의 타원형 필름코팅정

【효능 · 효과】
이 약은 1세 이상의 환자에서 레녹스-가스토 증후군과 관련된 발작 치료 시 부가 요법으로 사용된다.

【용법 · 용량】
이 약은 뇌전증 치료에 경험이 있는 소아과나 신경과 전문의에 의해 치료를 시작하여야 한다.
이 약은 경구용으로 물과 함께 복용한다. 아침, 저녁에 약 12시간 간격으로 동일한 용량으로 1일 2회 분할투여한다.
이 약은 음식물 섭취가 영향을 주는 것으로 관찰되었기 때문에 음식물과 함께 복용하는 것이 권장된다. 만약 환자가 삼키기 곤란한 경우, 갈아서 물 반컵과 함께 복용 가능하다. 또는 분할선을 따라 약을 반으로 나눌 수 있다.

1) 1세 이상 4세 미만의 어린이
- 발프로산을 투여하지 않는 환자
 치료는 1일 10mg/kg 용량으로 시작한다. 임상적 반응과 내약성에 따라, 3일 간격으로 1일 최대 10mg/kg까지 증량하여 목표 용량인 1일 45mg/kg을 투여할 수 있다. 이 환자군에서 최대 권장용량은 45mg/kg/일이다.
- 발프로산을 투여하는 환자
 발프로산은 이 약의 제거율(clearance)을 유의적으로 감소시키므로, 발프로산을 병용투여하는 환자의 경우 이 약의 최대 용량을 낮추는 것이 권장된다. 치료는 1일 10mg/kg 용량으로 시작한다. 임상적 반응과 내약성에 따라, 3일 간격으로 1일 최대 10mg/kg까지 증량하여 목표 용량인 1일 30mg/kg을 투여할 수 있다. 이 환자군에서 최대 권장용량은 1일 30mg/kg이다.

2) 4세 이상의 30kg 미만 어린이
- 발프로산을 투여하지 않는 30kg 미만의 환자
 1일 200mg 투여 용량으로 치료를 시작한다. 임상적 반응과 내약성에 따라, 이틀 단위로 1일 200mg씩 증량하여 최대 권장 용량인 1,000mg까지 증량할 수 있다. 제한된 수의 환자를 대상으로 최대 3,600mg/일 용량으로 연구된 바 있다.
- 발프로산을 투여하는 30kg 미만의 환자
 발프로산은 이 약의 제거율(clearance)을 유의적으로 감소시키므로, 30kg 미만의 환자가 발프로산을 병용투여할 경우 이 약의 최대용량을 낮추는 것이 권장된다. 치료는 1일 200mg으로 시작한다.
 임상적 반응과 내약성에 따라, 최소 이틀 단위로 용량을 200mg/일씩 증량하여 최대권장 용량인 600mg/일까지 증량할 수 있다.

3) 4세 이상의 30kg 이상 어린이 및 성인
- 발프로산을 투여하지 않는 30kg 이상의 환자
 1일 400mg 투여 용량으로 치료를 시작한다. 임상적 반응 및 내약성에 따라, 용량을 이틀 단위로 1일 400mg씩 증량하여 다음 표에 기재된 최대권장용량까지 증량할 수 있다.

체중 범위	30.0 – 50.0 kg	50.1 – 70.0 kg	70.1 kg 이상
최대권장용량(mg/일)	1,800	2,400	3,200

제한된 수의 환자를 대상으로 최대 4,000mg/일(30–50kg 범위) 또는 4,800mg/일(50kg 초과) 용량으로 연구된 바 있다.
- 발프로산을 투여하는 30kg 이상의 환자
 1일 400mg 용량으로 치료를 시작한다. 임상적 반응 및 내약성에 따라, 용량은 이틀 단위로 1일 400mg씩 증량하여 다음 표에 기재된 최대권장용량까지 증량할 수 있다.

체중 범위	30.0 – 50.0 kg	50.1 – 70.0 kg	70.1 kg 이상
최대권장용량(mg/일)	1,200	1,600	2,200

4) 노인
노인을 대상으로 이 약을 사용한 정보는 제한적이다. 루피나미드의 약동학은 노인에서 변하지 않기 때문에 65세 이상의 환자에서 용량 조절은 필요하지 않다.

5) 신장애 환자
중증 신장애 환자를 대상으로 한 연구 결과 이러한 환자에서 용량 조절은 필요하지 않는 것으로 나타났다.

6) 간장애 환자
간장애 환자에게 이 약의 사용은 연구되지 않았다. 경등도 내지 중등도 간장애 환자에게 투여시 주의깊고 세심한 용량 조절(titration)이 요구된다. 따라서 중증 간장애 환자의 사용은 권장되지 않는다.

7) 음식물의 영향
이 약은 음식물과 함께 투여하도록 한다.

8) 이 약 투여의 중단
이 약의 투여 중단 시, 서서히 중단하여야 한다. 임상 시험에서는, 매 이틀마다 약 25%씩 용량을 감소시키면서 투여의 중단이 이루어졌다. 1회 이상 복용을 놓쳤을 경우, 개별 임상 평가가 필요하다.
통제된 시험의 경우 3개월 이상 실시된 것은 없으나, 통제되지 않은 개방형 연구(open-label studies)에서는 장기간 지속적인 유효성을 나타내었다.

9) 소아 집단
신생아 및 1세 미만의 유아에서의 이 약의 안전성과 유효성은 확립되지 않았다.

【사용상의 주의사항】

1. 경고
1) 자살충동과 자살행동
항뇌전증약을 복용한 환자에서 자살충동 또는 자살행동을 보이는 위험성이 증가되므로 항뇌전증약을 치료받은 환자는 자살충동 또는 자살행동, 우울증의 발현 또는 악화 및 기분과 행동의 비정상적 변화에 대하여 모니터링되어야 한다. 루피나미드나 다른 항뇌전증약 처방자는 이러한 위험과 치료되지 않은 질병에 대한 위험간의 비교평가를 해야한다. 루피나미드나 항뇌전증약을 처방받는 뇌전증과 다른 많은 질병은 그 자체가 이환률 및 사망률, 치료기간 동안의 자살충동과 자살행동의 위험성증가와 관련된다. 따라서, 처방자는 항뇌전증약 처방시 환자의 치료기간 동안 자살충동 또는 자살행동과 치료될 질병간의 연관성 유무 및 이 약의 유효성을 함께 고려한다. 환자, 보호자, 가족들은 항뇌전증약이 자살충동과 자살행동을 증가시킨다는 것을 알고 있어야하고, 우울증 발생 또는 악화, 감정이나 행동의 이상변화, 자살충동이나 행동, 자해충동의 발생에 대한 주의를 기울여야함을 조언 받아야 하며, 의심스러운 행동이 발생시 의료전문가에게 즉각 보고해야 한다.
2) 중추신경계 반응
루피나미드는 졸음, 피로, 협동장애, 어지러운, 걸음장애, 운동실조와 같은 중추신경계와 관련된 부작용과 연관되어 있다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것
1) 주성분, 트리아졸 유도체 또는 부형제에 과민증이 있는 환자
2) 선천성 QT 간격 단축 증후군 또는 그러한 가족력이 있는(Familial Short QT Syndrome) 환자
3) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다.

3. 이상반응
1) 개발 임상 시험에서 1,900명의 여러 형태의 뇌전증 환자들이 루피나미드를 복용하였다. 전체적으로 가장 흔하게 보고된 이상 반응은 두통, 어지러움, 피로 및 졸음이었다. 레녹스-가스토 증후군을 가진 환자군에서 위약군보다 더 높은 발생률로 관찰된 가장 흔한 이상 반응은 졸음과 구토였다. 이상반응은 보통 경등도 내지 중등도에 해당하였다. 레녹스-가스토 증후군의 이상반응으로 인한 시험탈락율은 위약군에서는 0%였고 이 약의 투여군에서는 8.2%였다. 이 약 투여군에서 시험탈락을 야기한 가장 흔한 이상반응은 발진과 구토였다. 레녹스-가스토 증후군을 대상으로 한 이중맹검 시험과 루피나미드를 투여한 전체집단에서 위약군보다 더 높은 발생률로 보고된 이상반응을 기관계 및 빈도로서 다음 표에 나타내었다. [발생빈도 : 매우 흔함(≥1/10), 흔함(≥1/100, <1/10), 흔하지 않음(≥1/1,000, <1/100)]

기관계	매우 흔함	흔함	흔하지 않음
감염 질환		폐렴, 인플루엔자, 코인두염, 중이염, 부비동염, 비염	
면역계 장애			과민증*
대사 및 영양 장애		식욕부진, 섭식 장애, 식욕감소	
정신 장애		불안, 불면	
신경계 장애	졸음*, 두통, 어지러움*	뇌전증지속상태*, 경련, 협동장애*, 눈떨림, 정신운동 과다활동, 떨림	
눈 장애		복시, 시각 흐림	
귀 및 미로 장애		현기증	
호흡기, 가슴 및 종격 장애		코피	
위장관 장애	구역, 구토	상부 복통, 변비, 소화불량, 설사	
간 · 담즙 장애			간 효소 증가
피부 및 피하 조직 장애		발진*, 여드름	
근골격계 및 결합 조직 및 뼈 장애		등통증	
생식기계 및 유방 장애		희발월경	
일반적인 장애 및 투여 부위 병태	피로	걸음 장애*	
기타		체중 감소	
손상, 중독		머리 손상, 타박상	

*4. 일반적 주의 참고
2) 소아 환자 (1–4세)
기존에 1~3개의 항뇌전증약 치료를 받고 있으며, 적절히 조절되지 않는 레녹스-가스토 증후군이 있는 1–4세의 소아 환자에서 부가요법으로 투여한 루피나미드 또는 연구자 선택에 따른 다른 항뇌전증약을 비교한 다기관, 공개라벨 시험에서, 1–2세 시험대상자 10명을 포함한 25명의 환자가 24주 동안 최대 45 mg/kg/일 용량을 두 번으로 나누어 부가요법으로서 루피나미드에 노출되었다. 루피나미드 치료군에서 가장 흔하게 보고된 치료 관련 이상반응 (10% 이상의 시험대상자에서 발생)은 상기도 감염 및 구토 (각 28.0%), 폐렴 및 졸림 (각 20.0%), 부비강염, 중이염, 설사, 기침 및 발열 (각 16.0%), 기관지염, 변비, 비충혈, 발진, 과민성 및 식욕 감소 (각 12.0%)였다. 이상반응의 빈도, 종류 및 중증도는 4세 이상의 어린이, 청소년 및 성인에서와 유사했다. 4세 미만 환자에서의 연령 특성은 시험 내 적은 환자 수로 인해 제한된 안전성 데이터베이스에서 확인되지 않았다.
3) 시판 후 경험
루피나미드를 복용하는 환자들에서 위장관계 증상이 있거나 없는 경우 모두 체중 감소가 보고되었다.

4. 일반적 주의
1) 개발 임상 시험에서 루피나미드 투여군에서 뇌전증지속증 사례가 관찰된 반면, 위약군에서는 관찰되지 않았다. 이러한 사례로 인해 약 20%의 환자가 이 약의 사용을 중단하였다. 만약 환자가 새로운 유형의 뇌전증 및/또는 환자의 기저 상태와 다른 뇌전증지속증의 빈도 증가를 경험할 경우, 치료의 유익성과 위험성 비를 재평가하여야 한다.
이 약을 포함한 항뇌전증약의 경우 투약 중단으로 인한 발작의 가능성을 줄이기 위해 서서히 중단하여야 한다. 임상 시험에서는 매 이틀마다 약 25%씩 용량을 감소함으로서 투약을 중단하였다. 이 약의 부가요법으로 발작 조절이 되는 경우 병용 항뇌전증약의 중단에 대한 데이터는 불충분하다.
2) 이 약의 투여는 환자군에서 낙상사고의 발생을 증가시킬 수 있는 어지러운, 졸음, 조화운동불능 및 걸음장애와 관련이 있었다. 환자 및 보호자는 이 약의 잠재적 효과에 대해 잘 알 때까지 주의를 기울여야 한다.
3) 이 약 투여와 관련되어 호산구 증가와 전신증상을 동반한 약물 발진(DRESS, Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) 및 스티븐스-존슨(Stevens-Johnson) 증후군을 포함한 중증의 항뇌전증약 과민 증후군이 발생하였다. 이러한 장애의 증상과 징후는 다양하나 보통 환자들은, 모두 다 해당하지는 않지만, 다른 기관계와 관련되어 발열과 발진을 나타내었다. 기타 관련된 소견으로는 림프절병증, 간 기능 시험 이상 및 혈액을 포함한다. 이러한 장애는 다양하게 발현되므로, 여기에 언급되지 않은 기타 기관계 증상과 징후가 발생할 수 있다. 이 약의 초기 투여시와 소아군의 근측두 연합(close temporal association)에서 항뇌전증약 과민 증후군이 나타났다.
이러한 반응이 의심되면, 이 약의 투여를 중단하고 대체 치료를 시작하여야 한다. 이 약을 투여하는 중에 발진이 나타나는 모든 환자는 면밀히 모니터링되어야 한다.
4) 면밀한 QT 연구에서 이 약은 농도에 비례하여 QT 간격의 감소를 나타내었다. 이러한 결과의 하부 기전 및 안전성과의 연관성은 알려져 있지 않지만, 임상의들은 QT 지속시간을 더 단축시킬 위험이 있는 환자에게 이 약을 처방할지를 평가할 때 임상적 판단을 해야 한다(예. 선천성 QT 간격 단축 증후군 또는 그러한 가족력이 있는 환자).
5) 가임여성은 이 약으로 치료 중에 피임법을 반드시 사용하여야 한다. 의사들은 적절한 피임법을 사용하고 있음을 확실히 하고, 개별 환자의 임상적 상황에 근거하여 해당 경구용 피임제 또는 경구용 피임제 성분의 용량이 적절한지를 평가하여 임상적 판단을 해야 한다.
6) 이 약은 어지러운, 졸음 및 시각 흐림을 야기할 수 있다. 개별적인 민감성에 따라, 이 약은 운전 또는 기계 조작 능력에 경증도 내지 중증의 영향을 미칠 수 있다. 환자에게 운전이나 기계 조작과 같은 고도의 경계를 필요로 하는 작업시에는 주의하도록 알려야 한다.

5. 상호작용
1) 다른 약이 이 약에 영향을 미칠 가능성
① 다른 항뇌전증약 : 루피나미드 농도는 효소를 유도하는 것으로 알려진 항뇌전증약과 병용투여 시 임상적으로 관련된 변화를 나타내지 않는다.
② 발프로산을 투여받고 있는 환자에게 이 약을 투여할 경우, 루피나미드의 혈장 농도의 유의적인 증가가 나타날 수 있다. 따라서, 발프로산 치료를 받고 있는 환자에게 이 약을 사용시 용량감소를 고려해야 한다.
③ 이 약을 투여하는 동안 다른 항뇌전증약을 추가 또는 중단하거나 용량을 조절하는 경우, 이 약의 용량 조절이 필요할 수 있다.
④ 라모트리진, 토피라메이트 또는 벤조디아제핀을 병용 투여시 수반되는 루피나미드 농도의 유의적인 변화는 관찰되지 않았다.
2) 이 약이 다른 약제에 영향을 미칠 가능성
① 다른 항뇌전증약 : 집단 약동학 모델을 사용하여 뇌전증 환자에서 루피나미드와 다른 항뇌전증약간의 약동학적 상호작용을 평가하였다. 루피나미드는 카르바마제핀, 라모트리진, 페노바르비탈, 토피라메이트, 페니토인 또는 발프로산의 정상 상태 농도에 임상적으로 의미있는 영향을 나타내지는 않았다.
② 경구피임약 : 복합 경구 피임약(에티닐에스트라디올 35㎍과 노르에티스테론 1mg)과 루피나미드 800 mg을 1일 2회 14일간 병용 투여시 평균적으로 에티닐에스트라디올의 AUC_{0-24}의 경우 22%, 노르에티스테론의 AUC_{0-24}의 경우 14%의 평균 감소가 나타났다. 다른 경구 피임약 또는 임플란트 피임약과의 연구는 수행되지 않았다. 호르몬 피임법을 사용하는 가임 여성은 추가적으로 안전하고 효과적인 피임법을 사용하도록 알려주어야 한다.
③ 사이토크롬 P450 효소 : 루피나미드는 가수분해되어 대사되고 사이토크롬 P450 효소에 의해서는 지각될 정도로 대사되지 않는다. 게다가, 루피나미드는 사이토크롬 P450 효소의 활성을 저해하지 않는다. 따라서, 루피나미드가 사이토크롬 P450계를 저해함으로써 매개되는 임상적으로 유의적인 상호작용은 나타날 가능성은 낮다. 루피나미드는 사이토크롬 P450 효소 중 CYP3A4를 유도하는 것으로 나타났고 따라서 이 효소에 의해 대사되는 약제의 혈장 농도를 감소시킬 수 있고 그 효과는 중등도 정도였다. 트리아졸람 제거율로서 평가한 평균 CYP3A4 활성은 루피나미드 400mg을 1일 2회 11일 동안 투여 후에 55%까지 증가되었고, 트리아졸람의 노출도는 36% 감소하였다.
고용량의 루피나미드는 더 현저한 유도 작용을 나타낼 수 있다. 루피나미드가 다른 효소에 의해 대사되거나 P-당단백질과 같은 수송 단백질에 의해 전달되는 약제의 노출도 또한 감소시킬 수 있음을 배제할 수 없다.
④ CYP3A4 효소계에 의해 대사되는 약제를 투여받는 환자는 이 약으로 치료를 시작하거나 중단 시 또는 용량의 현저한 변화 후, 2주 동안은 주의 깊게 관찰하도록 권장된다. 병용 투여 약물의 용량 조절이 고려되어야 할 수 있다. 루피나미드가 와파린과 디곡신과 같은 좁은 치료 영역을 가진 약제와 함께 사용 시에도 이러한 권고를 고려해야 한다.
⑤ 건강한 피험자를 대상으로 한 특정 상호작용 시험에서 루피나미드 400mg을 1일 2회 투여시 CYP1A2의 기질인 올란자핀의 약동학에 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다.
⑥ 루피나미드와 알코올의 상호작용에 대한 데이터는 없다.

6. 임부, 가임부 및 수유부에 대한 투여
1) 뇌전증과 항뇌전증약과 관련된 일반적인 위험성
기형의 유병율이 일반군에서는 약 3%인 것에 비해, 뇌전증 여성의 자손에서는 2~3배 더 큰 것으로 나타났다. 치료군에서는 기형의 증가가 복합치료(polytherapy)에서 나타났으나, 어떤 치료 및/또는 어떤 질병이 어느 정도의 원인이 있는지에 대해서는 연구되지 않았다.
또한, 질병의 악화는 산모와 태아 모두에게 해롭기 때문에 항뇌전증 치료가 유효한 경우 중단하지 않는다. 임신 기간 동안의 항뇌전증약 치료는 담당의와 주의 깊게 논의되어야 한다.
2) 루피나미드와 관련된 위험성
동물 시험에서 최기형성 효과는 없으나, 모체 독성이 있는 경우 태아 독성이 있는 것으로 나타났다. 사람에게 잠재된 위험성은 알려지지 않았다.
루피나미드는 임산부에 노출 시의 임상 데이터는 없다. 이러한 데이터를 고려하여 루피나미드는 피임법을 사용하지 않는 연령의 가임여성과 분명히 필요한 경우가 아니면 임부에게는 사용하지 않아야 한다.
가임 여성은 이 약으로 치료 시에 피임법을 반드시 사용하여야 한다. 의사는 적절한 피임법을 사용하고 있음을 확실히 하고, 개별 환자의 임상적 상황에 근거하여 해당 경구용 피임제 또는 경구용 피임제 성분의 용량이 적절한지를 평가하여 임상적 판단을 해야 한다.
루피나미드로 치료 중인 환자가 임신 계획이 있는 경우 이 약의 효과를 주의 깊게 평가하여야 한다. 임신 중에 질병의 악화는 산모와 태아 모두에게 해롭기 때문에 항뇌전증약인 루피나미드 치료가 유효한 경우 중단하지 않는다.
루피나미드가 사람 유즙으로 배설되는지는 알려져 있지 않다. 모유 수유하는 영 · 유아에는 잠재적인 유해 효과로 인해 산모가 루피나미드로 치료 시 수유는 피해야 한다. 이 약으로 치료 시 수태능에 미치는 영향과 관련해서 이용 가능한 자료는 없다.

7. 과량투여시의 처치
과량을 급성 투여 시 위세척 또는 구토 유도로써 이 약을 배출시켜야 한다. 이 약에 대한 특별한 해독제는 없다. 치료는 보조적이며 혈액투석을 포함할 수 있다.
1일 7,200mg의 연속 투여 시, 이 약과 관련된 어떠한 주요 증상 또는 징후는 나타나지 않았다.

【저장방법】 기밀용기, 실온보관 (1~30℃)

【포장단위】 200mg : 30정/병, 400mg : 100정/병

【교환방법】 만약 구입시 사용기한 또는 유효기한이 지났거나 변질, 변패, 오염되었거나 손상된 의약품은 구입한 약국 및 의약품판매업자를 통해 교환하여 드립니다.

【최신정보 확인방법】
- 본 품에 대한 더 자세한 정보나 궁금한 사항은 한국에자이㈜ 02-3451-5500으로 문의 바랍니다.
- 본 설명서의 작성연월일 이후 변경사항은 한국에자이㈜ (http://www.eisaikorea.com) 또는 식품의약품안전처 의약품통합정보시스템 (http://nedrug.mfds.go.kr) 의약품 검색을 통해 확인하실 수 있습니다.

【판매자】 Eisai 한국에자이주식회사
서울특별시 강남구 봉은사로86길 6 빌딩 레베쌍트 10층 Tel : 02-3451-5500

【소분제조자】 (주) 한독
충청북도 음성군 대소면 대풍산단로 78

【제조자】 Bushu Pharmaceuticals Ltd. Misato Factory, 950, Hiroki, Ohaza, Misato-machi, Kodama-gun, Saitama-ken, 일본.

· 설명서 작성연월일 : 2019년 10월 8일
· 제품의 사용기한은 외부용기에 표기
부작용 피해구제 신청은 한국의약품안전관리원(1644-6223)으로 문의하여 주시기 바랍니다.

550167
INV-PI-20191008