사용설명서

서방형 파킨슨씨병 치료제
현대로피니롤 서방정 2mg, 4mg, 8mg
(로피니롤염산염)

분류번호 119
전문의약품 KGMP

CCM 인증 기반으로써 소비자 중심 경영을 실천합니다.

- 이 약을 사용하시기 전에 사용설명서를 자세히 읽어 주십시오.
- 본 사용설명서를 잘 보관하시고, 필요시 다시 한번 읽어 주십시오.
- 사용기한이 지난 제품은 사용하지 마십시오.

[제품특징 및 그 분류] 1종 중

- **현대로피니롤서방정 2mg**
 유효성분 로피니롤염산염(USP) 2.26mg (로피니롤로서 2mg)
 첨가제(동물유래성분) : 유당수화물(소에 유래)
 기타 첨가제 : 경희메마카로, 탈륨텍스트린, 스테아르산마그네슘, 이크렙이스MP원색(901B608), 오피드라이(분홍색(03B640000)), 카보머호모폴리머, 루마르신, 히프로멜로오스
- **현대로피니롤서방정 4mg**
 유효성분 로피니롤염산염(USP) 4.56mg (로피니롤로서 4mg)
 첨가제(이로색소) : 정색소형 일루미늄레이크, 황색4호 알루미늄레이크, 황색5호 알루미늄레이크
 첨가제(동물유래성분) : 유당수화물(소에 유래)
 기타 첨가제 : 경희메마카로, 탈륨텍스트린, 스테아르산마그네슘, 이크렙이스MP원색(901B608), 오피드라이(황색(03B670000)), 카보머호모폴리머, 루마르신, 히프로멜로오스
- **현대로피니롤서방정 8mg**
 유효성분 로피니롤염산염(USP) 9.12mg (로피니롤로서 8mg)
 첨가제(동물유래성분) : 유당수화물
 기타 첨가제 : 경희메마카로, 탈륨텍스트린, 스테아르산마그네슘, 이크렙이스MP원색(901B608), 오피드라이(적색(03B650000)), 카보머호모폴리머, 루마르신, 히프로멜로오스

[성 상]

- **현대로피니롤서방정 2mg** 분홍색의 양면이 볼록한 장방형의 필름코팅 서방정제
- **현대로피니롤서방정 4mg** 밝은 갈색의 양면이 볼록한 장방형의 필름코팅 서방정제
- **현대로피니롤서방정 8mg** 적갈색의 양면이 볼록한 장방형의 필름코팅 서방정제

[효능 · 효과]

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

[용법 · 용량]

1. 성인

효능 및 내약성을 고려하여 개인별 적정 용량이 권장된다. 이 약은 1일 1회 매일 같은 시간에 복용한다.
이 약은 음식물과 관계없이 복용할 수 있다.
이 약을 씹거나 부수거나 쪼개거나 알고 통째로 삼켜 복용하도록 한다.

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

2) 유지 요법
이 약 (서방정)을 투여시 증상이 조절되는 최소 용량으로 투여를 지속해야 한다. 만약, 4mg 1일 1회 투여로 증상의 조절이 불충분하거나 유지되기 힘들 경우, 1일 투여 용량이 8mg씩 도달할 때까지 매주도는 그 이상의 기간에 걸쳐 2mg씩 단계적으로 용량을 증량한다. 만약 8mg 1일 1회 투여로 증상의 조절이 불충분하거나 유지되기 힘들 경우, 2주 간격 또는 그 이상 간격으로 1일 용량을 2mg 또는 4mg씩 단계적으로 증량한다. 이 약의 1일 최대 용량은 24mg이다.
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 병용투여한 환자에서 레보도파의 용량을 약 30%까지 서서히 감량하였다. 진행성 파킨슨씨병 환자에서 레보도파와의 병용 투여시 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 사흘 전에 다른 도파민 효능약을 해로 권장하였다 따라 투여 중지해야 한다.
다른 도파민 효능약과 마찬가지로, 로피니롤은 투여중지시 1주에 걸쳐 점차 용량을 서서히 줄이면서 중지하여야 한다.

3) 로피니롤 일반정제서 이 약 (서방정)으로의 전환
본 사이에 로피니롤 일반정을 이 약 (서방정)으로 대체할 수 있다. 이 약의 용량은 다음 표에 따라, 환자가 복용하고 있는 로피니롤 일반정의 1일 총 용량에 근거하여 선택되어야 한다.
로피니롤 일반정제서 이 약 (서방정)으로의 대체 후, 치료 반응에 따라 용량을 조정해야 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

2. 고령자에의 투여
65세 이상에서 로피니롤 청소율이 감소되므로, 임상반응에 따라 용량을 보다 서서히 증량하여 투여해야 한다. 따우 고령의 환자에서는 치료 초기 동안 용량을 더욱 서서히 증량하는 것을 고려하여야 한다.

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

[사용상의 주의사항]

1. 경고
1) 로피니롤의 갑작 도파민 효능작용으로 인하여 중증의 심혈관계 질환 환자는 주의하여 처치한다.
2) 정신질환이 및 정서장애처럼의 병용투여는 연구되지 않았다. 대론 도파민 효능작용 또는 도파민 기능 저하 병용투여 시에 지침상, 서로 또는 기타 부정적인 유발할 가능성이 있으므로 주의한다.
3) 중증의 정신질환 환자는 치료상의 유익성에 우선상을 상회한다고 판단되는 경우에만 도파민 효능작용으로 처치한다.
4) 갑작스런 수면 발생 : 이 약을 투여한 환자에서 일상 활동(기계조작을 포함)을 하는 중간 극도의 졸음 및/또는 갑작스런 수면 발생이 보고되었다. 이 약을 복용하기 전에 졸음이 발생할 가능성에 주의해야 하며 이 약의 혈중 농도 증가시킬 수 있는 진정제의 병용 또는 수면 장애와 같은 위험 인자가 고려되어야 한다. 만약 환자가 활동적인 일상 생활에 (예, 식사 중) 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 투여하지말 것
1) 로피니롤 또는 이 약의 구성성분에 과민한 자
2) 중증 신기능 저하 환자 (크레아티닌 청소율 <30mL/분)
3) 간기능 저하 환자
4) 임부, 수유부 및 잠재가능성이 있는 여성
5) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose- galactose malabsorption) 등의 유전학적 문제점이 있는 환자에서는 투여하면 안 된다(유당 함유제제에 한함)

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것
1) 중증 심혈관 질환(특히 심장동맥질환) 환자에서 특히 치료 초기투여의 저혈압 위험 때문에 혈압 모니터링이 권장된다.
2) 이 약 (서방정) 4mg은 황색5호인 성분(주성분: FCF, Sunset Yellow FCF) 및 황색4호(간로프레진, Tartrazine)를 함유하고 있으므로 이 성분에 과민하거나 알레르기 병력이 있는 환자에는 신중히 투여한다.

4. 이상반응

보고된 이상반응들을 살핀 부위 및 빈도 별로 아래에 분류하였다. 일반적으로는 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, 감각이상 수반	졸음, 어지러움, 감각이상 수반
불안 장애		
흔하게		기분상승혼합, 기분장
때때로	기분상승혼합, 지혈감	
위장관 장애		
매우 흔하게	오심	
흔하게	변비	오심, 변비
전신 장애 및 투여 부위 이상		
흔하게	말초 부종	말초 부종

* 진행성 파킨슨씨병 환자에서 이 약의 초기 용량 적정 기간 동안 운동이상증이 발생할 수 있다. 임상시험에서 레보도파 용량 감소가 운동이상증을 가역시킬 수 있는 것으로 나타났다.
(파킨슨씨병 환자에서 로피니롤 일반정제 24mg/일을 투여한 임상시험 및 시판 후 조사에서 보고된 이상반응)

	단독 요법	병용 요법
면역계 장애		
매우 드물게	과민반응(두드러기, 혈관부종, 발진, 가려움증 포함)	
정신 장애		
흔하게		혼돈
때때로	망상, 환각, 편집증을 포함한 정신병적증상, 혼돈, 섬망, 공격성, 성욕과다증과 같은 충동조절 장애, 성욕과다증과 병적 도박을 포함한 레보도파가 관련된 소비, 폭식, 강박행*	망상, 환각, 편집증을 포함한 정신병적증상(환각 이외), 충동 조절의 장애, 성욕과다증과 병적 도박을 포함한 레보도파가 관련된 소비, 폭식, 강박행*
알수없음	충동조절장애 : 로피니롤을 포함한 도파민 효능약을 복용하고 있는 환자에서 병적도박, 성욕 증가, 성욕과다증, 강박적 소비 또는 구매, 폭식 및 강박적 섭식이 나타났다. *공지상은 강박적 증상 뿐만 아니라 정신적 반응과 연관이 있다.	
신경계 장애		
매우 흔하게	실신	
때때로	갑작스런 수면, 낮 동안의 과도한 졸음	갑작스런 수면, 낮 동안의 과도한 졸음
	로피니롤은 졸음과 관련이 있으며, 낮 동안의 과도한 졸음과 갑작스런 수면과 졸음 관련 되었다.	
혈관 장애		
때때로	기립성 저혈압 또는 저혈압(드물게 중증)	
위장관 장애		
흔하게	구토, 가슴쓰림, 욕통	가슴쓰림
간담도 장애		
매우 드물게	간 반응, 주로 간 효소 증가	간 반응, 주로 간 효소 증가
전신 장애 및 투여 부위 이상		
흔하게	와지 부종	

5. 일반적 주의
1) 주로 정신 질환의 병력이 있는 환자들은 기대되는 주의성에 관련된 위험성을 상회하지 않는 한, 도파민 효능약을 투여해서는 안 된다.
2) 어떤 물론도에서서도 극도의 졸음이 발생할 경우 음용을 삼간다. 다른 부작용에서도, 감량 조절후 정기적으로 음용을 중단하는 것이 유익하다고 알려진 바 있다.
3) 환자는 충동조절장애의 발달과 관련하여 정기적으로 모니터링하여야 한다. 환자 및 보호자는 로피니롤을 포함한 도파민 효능약을 복용하고 있는 환자에서 병적도박, 성욕항진(과다), 성욕과다증, 강박적 소비 또는 구매, 폭식 및 강박적 섭식을 포함한 충동조절장애의 행동 증상이 나타날 수 있음을 인지해야 한다. 이러한 증상이 발달하는 경우, 용량 감량 또는 서서히 음용을 감량하는 것이 고려되어야 한다. 충동조절장애는 특히 고용량에서 주로 보고되었고, 감량 또는 치료 중단 후에는 대체로 호전되었다. 혈별 사례에서, 강박행동의 병력과 같은 위험요인이 존재하였다.
4) 주로 파킨슨씨병을 가진 환자에서 어떠한 사전 경고도 없이 낮 시간 동안의 극도의 졸음 및/또는 갑작스런 수면이 발생할 가능성이 있음을 환자에게 알려주어야 하며 운전 또는 기계 조작시 이러한 부작용이 발생할 경우 위험함을 주의시킨다. 낮 시간 중간의 극도의 졸음 및/또는 갑작스런 수면이 발생한다면 이러한 재발증상 및 졸음이 해결될 때까지 운전을 하거나 손상된 각성 능력으로 인해 심각한 상태나 사망을 야기할 수 있는 활동(즉, 기계조작)을 하지 않도록 환자에게 주의시킨다.
5) 이 약은 신장이은계에 의한 정과물능증을 나타내는 환자의 치료에 사용해서는 안된다.
6) 이 약은 약물이 24시간 동안 방출되도록 디자인되었으므로, 위장관 전이가 빠르면, 약물이 불완전하게 방출되어 약물의 잔여물이 대변으로 배설될 수 있다.
7) 약물의 급격한 감량 및 중지 또는 도파민성 치료 법의 변경과 관련하여, 신경이은계 악성증후군과 유사한 증상이 보고되었다. 관련 증상으로는 고열, 근육강직, 의식변화, 자율신경불안정 등이 있다. 이를 예방하기 위해서 이 약의 치료를 중단할 때에는 서서히 감량하도록 한다.

6. 상호작용

1) 플레바로은 혈압에 적용하는 도파민 길항제로 혈압 도파민성 이상반응을 조절하는 데 유용하다. 투여할 조절이 필요한 레보도파 또는 돔페리돈과의 약물동태학적 상호작용은 없었다. 일부환자으로 파킨슨씨병 치료에 사용되는 약물과의 상호작용은 없으나 실제로 치료요법에 새로운 약물을 투여할 경우 주의한다. 로피니롤은 다른 도파민 효능약과 병용투여해서는 안된다.
2) 호르몬제제로없(HRT)을 받고 있는 폐경기 여성 중 고용량(0.6–3mg)의 에스트로겐제제 경구형 에스트로겐 투여 환자에서 로피니롤의 혈장농도 증가가 명균 30%(0.6–3mg)까지의 로피니롤 청소율 감소와 함께 관찰되었다. 이러 호르몬대체요법을 받고 있는 환자에서 로피니롤 투여는 일반적 방법으로 시작할 수 있다. 그러나 로피니롤을 투여하고 있는 동안 호르몬대체요법을 중단하거나 시작할 경우 등상에 근거한 용량 조절이 필요하다.
3) 다구성을 투여받고 있는 파킨슨씨병 환자에 대한 연구에서 용량 조절을 필요로 하는 상호작용은 없었다.
4) 이 약은 시토크롬 P450 동종효소 CYP1A2에 의해 주로 대사된다. 파킨슨씨병 환자에 대한 약물동태학 시험로 따를 일반정 2mg 1일 3회 투여에서 시프로플록사신은 로피니롤의 Cmax와 AUC를 각각 60% 34%까지 증가시켰는 것으로 나타났으며 이상반응의 장도적 위험을 가진 것으로 나타났다. 따라서 로피니롤을 이미 투여받고 있는 환자에서 CYP1A2 효소의 저해제(시프로플록사신, 에녹사신 플루복사민 및 시메티딘)들을 투여하거나 중단할 경우 용량 조절이 필요하다.
5) 파킨슨씨병 환자에 대한 로피니롤 일반정(2mg, 1일 3회 투여)과 CYP1A2 의 기질인 테오필린의 약물동태학적 상호작용 시험에서 로피니롤과 또는 테오필린의 약물동태학적 변화는 나타나지 않았다.
6) 신장이은이 및 설파이드 또는 히프로로프라이드와 같은 중추에 적용하는 도파민 길항제는 로피니롤의 효과를 줄일 수 있으므로 로피니롤과의 병용투여는 피해야 한다.
7) 플론이 CYP1A2 동종효소의 마사를 극도한다. 따라서 환자가 로피니롤의 투여기간 동안 흡연을 중단하게나 시작한다면 용량조절이 필요하다.
8) 알코올과의 상호작용 가능성에 대한 공식한 연구는 없다. 중추에 적용하는 다른 약물과 마찬가지로 환자들은 알코올과 로피니롤을 함께 복용하는데 주의한다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부에의 투여에서는 안된다. 로피니롤의 임부에 대한 적절하고 잘 통제된 연구는 없다. 원신 중 제대 로피니롤의 투여 혈중농도는 현저하므로 증가할 수 있다. 동물 연구에서 백 · 태아 독성을 보였다. 잠재를 사용한 동물시험에서 본 약물의 전이학적 적용 가전(프로락틴 분비 억제)에 의해 투여 시기에 따라 출립 곤산 분비 억제를 일으킨다. 동일시험에서 감신 랫드에 모체독성 용량으로 투여시 40mg/kg/일 용량에서 유산, 60mg/kg/일 안에에서 최체용량 AUC의 약 3배에서 태자배을 감소, 90mg/kg/~5시에서 태자사망 증가, 120mg/kg/일 용량에서 태자 기형주로 손가락 또는 발가락 기형, 150mg/kg/~9시에서 손가락 또는 발가락의 기형과 뒷다리 처골의 결손 지연을 유발하였다. 120mg/kg/~7시에서 위에 대한 최기형성 효과는 없었으며 20mg/kg의 용량에서 로과의 발달에 영향을 주었다고 할 증거는 없었다. 로피에서 로피니롤의 체외로부의 병원투여시 (10/250mg/kg) 기형의 빈도 증가가주로 손가락 또는 발가락 기형을 나타내었다.
2) 유즙 분비를 억제할 수 있으므로 수유부에서 투여해서는 안된다. 로피니롤이 사람의 모유 중으로 분비되는지에 대한 자료는 없으며, 동물시험에서 수유한 랫드의 유즙에서 로피니롤이 분비되는 것으로 나타났고, 신생자의 체중 증가율의 감소, 신체발육 및 번식기능 발달의 지연이 관찰되었다.
3) 로피니롤이 사람의 수태능에 미치는 영향에 대한 자료는 없다. 암컷 랫드를 이용한 시험에서 로피니롤 노출시 20mg/kg/일상에서 착상에 영향(불임을 야기는 것으로 관찰되었다. 수컷 랫드를 이용한 시험에서 수태능에 미치는 영향은 관찰되지 않았다.

8. 소아 및 청소년에 대한 투여

18세 미만의 소아 및 청소년에서는 안전성과 유효성이 확립되지 않기 때문으로 투여가 권장되지 않는다.

9. 과량투여시의 처치

로피니롤의 과량 투여에 따른 증상은 도파민 작용과 연관되어 있다. 이러한 증상들은 신장이은계 또는 위로를 로프라이드도 같은 도파민 길항제의 적절한 투여에 의해 완화될 수 있으며 대증보조요법 및 심혈관에 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

11. 약리활동등성시험 정보주기

가. 서방형 로피니롤하이드로염산염(로피니롤염산염)(고시제이에)과 대조약 리렙티정(로피니롤로피니롤염산염) 간(주)광덕서스퀴스클래리엔을 2×2 교차시험으로 각 1정씩 건강한 성인에게 공복 및 식후 시 단회 경구 투여하여 4번째공복 및 4번째시후의 혈중 로피니롤을 측정한 결과, 비교평가항목(AUC, Cmax)을 로그변환하여 통계처리 하였을 때, 평균치 차의 90%신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였다.
(분체)

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC0–36hr (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax(hr)	t1/2(hr)
대조약	리렙티정 2밀리그램 (로피니롤염산염) [(주)광덕서스퀴스클래리엔]	25.70 ± 10.94	1.189 ± 0.467	5.00 (2.00~16.00)	10.84 ± 7.11
시험약	로피렉스서방정2밀리그램 (로피니롤염산염) [고려제약주]	26.06 ± 11.78	1.283 ± 0.603	5.00 (2.00~24.00)	19.97 ± 34.80
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8~log 1.25)		log 0.9233~ log 1.1064	log 0.9718~ log 1.1399		

(ALO, Cmax, t1/2 : 평균값 ± 표준편차, Tmax : 중앙값(범위), n=48)
AUC : 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 까지의 혈중농도-시간곡선하면적
Cmax : 최고혈중농도
Tmax : 최고혈중농도 도달시간
t1/2 : 말단 소실 반감기* 비교평가항목을 로그변환한 90%신뢰구간

나. 약리활동등성시험(주 제조제형에 따라, 시험약 로피니롤하이드로염산염(로피니롤염산염) 및 로피렉스서방정2밀리그램(로피니롤염산염)[고려제약주]과 대조약 리렙티정(로피니롤염산염)[고려제약주]의 비교용출시험 결과 제조제형에 따라 용출양상이 동등하였다. 이에 따라 해당 자료로서 생물학적동등성을 입증하였다.

주* 이 약은 고려제약에 로피니로하이드로 4. 5밀리그램로피니롤염산염)과 동일한 원료를 사용하여 동일한 제조방법으로진 공정을 고려제약에 위탁 제조하였음.

[포장단위]
28정/상자(내장/외피/박스)

[저장방법]
기밀용기, 25℃ 이하 보관

[사용기간]

- **현대로피니롤서방정 2mg** 제조일로부터 24개월
- **현대로피니롤서방정 4mg, 8mg** 제조일로부터 36개월

※ 식품의약품안전처 온라인의약도서관 (http://drug.mfds.go.kr) "의약품 검색" 참조.
※ 의약품 부작용 피해구제 신청 : 한국의약품안전관리원 (☎ 1644-4223)

제 조 자 : 고려제약㈜
경기도 이천시 신둘면 한기로 69–10
제조책임자 : 현대약품㈜
충청남도 천안시 동남구 목사면 잔다리길 55

현대약품(주)

개정일자 : ☎ 1668–9979
사용설명서 가장년월 : 2019. 3