데이터 관리 기준표 정확한 규격 및 인쇄사양은 데이터 참고바랍니다.

Kwangdong

제품명	락손필름코팅정 150mg	인쇄업체	-	규격	378mm x 702mm	Black
종류	환자용 사용설명서 + Package Insert	BM/PM	노민수	재질	-	
관리번호	J.I.241024-002	QA/QC	정유진	인쇄도수	1도 양면	
이관일	2024.10.00	디자이너	임지민	후가공	-	
코드번호	-	원고업체		코팅	-	
특이사항	* 주소지 변경					

반드시 제작사양 확인바랍니다.
도면상의 표기/가공에 따른 디자인 위치 등 필히 확인요망

J.I.241024-002

환자용 사용설명서
락손필름코팅정150밀리그램(이데베논)

본 설명서는 여러분을 위한 중요한 정보를 포함하고 있으므로 이 의약품을 복용하기 전에 본 설명서를 주의 깊게 읽어 주십시오.
이 의약품 설명서는 의사의 진료를 대신할 수 없습니다.
- 이 설명서를 버리지 마시고 복용 전 참고하십시오.
- 추가적인 문의사항은 주치의 또는 담당 약사에게 문의하십시오.
- 어떠한 부작용이 발생한 경우, 주치의 또는 담당 약사에게 말씀해 주십시오. 본 설명서에 기재되지 않은 발생 가능한 모든 부작용도 포함됩니다. 제4항을 참고하십시오.

이 설명서에는 어떤 내용이 포함되어 있습니까?
1. 락손정은 무슨 약이며 어떠한 질병에 사용되는가?
2. 락손정 복용 전 알아야 할 유의사항
3. 락손정을 복용하는 방법
4. 발생 가능한 부작용
5. 락손정을 보관하는 방법
6. 내용물 및 기타 제품정보
7. 이 약의 안전하고 효과적인 사용을 위한 일반 정보

1. 락손정은 무슨 약이며 어떠한 질병에 사용되는가?

이 약은 이데베논 150mg을 함유하고 있는 제제로서, 성인 및 청소년의 레베르시신경병증(LHON) 환자의 시력저하를 완화하기 위해 처방되는 약물입니다.
이 질병은 시신경세포 내 유전자 변이에 의하여 세포의 정상적인 능력이 비활성화 되어 발생합니다. 시신경 세포의 비활성화가 지속될 경우 시력을 잃을 수 있습니다.

2. 락손정 복용 전 알아야 할 유의사항

다음의 경우 락손정을 복용하지 마십시오.
이데베논 성분 또는 기타성분(제6항에 설명됨)에 대하여 알레르기 반응이 있을 경우.
특히 이 약은 유당을 함유하고 있으므로 갈락토오스 결핍증 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애 등의 유전적인 문제가 있는 환자는 투여하면 안됩니다.

경고 및 주의사항
혈액 및 간, 신장에 관련한 질병이 있을 경우, 복용 및 처방 전에 반드시 주치의 또는 담당 약사에게 말씀해 주십시오.
이 약은 황색 5호를 포함하고 있으므로 이 성분에 과민하거나 알레르기 병력이 있는 환자는 반드시 주치의 또는 담당 약사와 논의가 필요합니다.

소변색이 변할 경우
이 약을 복용 후 소변색이 적갈색으로 변할 수 있으며, 이는 유해하지 않은 증상이므로 치료방법을 변경하지 않아도 됩니다.
그러나 이는 신장 또는 방광의 문제로 인한 증상일 수 있으니, 소변 색이 변할 경우 주치의와 상의하기 바랍니다. 상담 시 소변검사를 통해 추가 질병 보유 여부를 검사할 수 있습니다.

소아에 대한 투여
12세 미만의 환자에게는 투여가 권장되지 않습니다.
이 환자군에 대해서 이 약의 안전성 및 유효성이 확립되지 않았습니다.

함께 복용할 때 주의할 약품들
일부 약품은 락손정과 함께 복용 시 상호작용이 발생할 수 있습니다. 기타약품을 투여 중이거나, 최근 투여한 약품이 있거나 혹은 투여 예정인 경우 주치의와 상의하기 바랍니다. 특히 아래의 약품들을 주의하십시오.
- 항히스타민계열의 알레르기치료제 (아스테미졸, 테르페나딘)
- 위장장애 치료제 (시사프라이드)
- 투렛증후군(언어 틱장애)과 관련된 근육장애 치료제 (피모자이드)
- 신진대사장애 치료제 (퀴니딘)
- 편두통 치료제 (디하이드로에르고타민, 에르고타민)
- 마취유도제 (알펜타닐)
- 류머티스성 관절염 및 건선 치료제 (시클로스포린)
- 장기이식거부반응 예방약물 (시롤리무스, 타크롤리무스)
- 오피오이드계 진통, 마취제 (펜타닐)

임신 및 수유
현재 임신 혹은 수유 중이거나 의심될 경우 또는 임신 계획이 있을 경우, 복용 및 처방 전에 반드시 주치의에게 말씀해 주십시오.
- 의사는 태아에 대한 잠재적인 위험요소보다 질병 치료의 효과가 클 경우에 한하여 처방할 것입니다.
- 락손정은 모유에 흡수될 수 있습니다. 주치의와 상담하여 수유 중단 혹은 복용 중단을 상의하시기 바랍니다.

운전 및 기계 조작
락손정은 운전 및 기계 조작 능력에 영향을 주지 않습니다.

3. 락손정을 복용하는 방법

반드시 주치의 또는 담당 약사의 지시에 따라 복용하십시오.
복용방법이 헷갈리는 경우 주치의 또는 담당 약사와 반드시 상의하시기 바랍니다.

복용 용량
권장 복용량은 1일 2정씩 3회입니다. 1일 총 복용량은 6정입니다.

복용 방법
- 반드시 식사와 함께 복용하십시오. 음식이 약품의 혈액 내 흡수를 도와줍니다.
- 충분한 양의 물과 함께 삼키십시오.
- 약을 쪼개어 먹거나 씹어 먹지 마십시오.
- 매일 규칙적인 시간에 복용하십시오.
 (예: 매 아침, 점심, 저녁식사 시)

과다 복용 시
과다 복용 시 즉시 주치의와 상담하십시오.

복용시간을 놓친 경우
복용시간을 놓친 경우, 해당 순번은 건너뛰고 다음 복용 시간에 맞춰 복용하십시오. 이 때 놓친 복용량을 다음 복용량과 함께 복용하지 마십시오.

복용 중지 시
복용 중지를 원하실 경우 주치의와 상담하십시오.

4. 발생 가능한 부작용

모든 의약품이 그러하듯, 본 약품은 부작용을 유발할 수 있습니다. 다만, 모든 사람에게서 발생하지 않을 수 있음을 고려하십시오.
다음과 같은 부작용이 보고되었습니다.

매우 흔한 부작용
- 비인두염(감기)
- 기침

흔한 부작용
- 약하거나 중간 정도의 설사(일반적으로 치료를 중단할 필요는 없는)
- 등 통증

드문 부작용
- 기관지염
- 혈액검사 결과 상의 변화: 백혈구 수치 감소, 적혈구 수치 감소, 혈소판 수치 감소
- 혈액검사 결과, 혈액 내 콜레스테롤 및 지방(트리글리세라이드)

증가
- 발작, 혼란스러움(혼미), 환각, 흥분, 제어불가한 신체적 움직임, 기억력 감퇴, 어지러움, 두통, 피곤함, 초조함, 기운 없음
- 구역질, 구토, 식욕부진, 복통
- 간 효소 수치 상승(효소 검사 상 '빌리루빈' 수치가 높을 경우 간염의 증상인 피부 황달, 안구 황달이 나타날 수 있습니다.)
- 발진, 가려움증
- 극도의 통증
- 혈중 질소 농도 상승(소변 색 변화됨)
- 통상적으로 몸이 좋지 않음

부작용의 보고
이 약품을 복용한 후 부작용이 발생한 경우에는 즉시 주치의 또는 담당 약사에게 말씀해 주십시오. 본 설명서에 기재되지 않은 발생 가능한 모든 부작용도 포함됩니다. 또한 한국의약품안전관리원(전화번호1644-6223)에 직접 부작용을 보고할 수 있습니다.
귀하께서 부작용을 보고함으로써 본 약물의 안정성에 대한 더 많은 정보 제공에 도움을 주실 수 있습니다.

5. 락손정을 보관하는 방법

본 의약품은 실온에서 보관하며, 어린이의 시야와 손이 닿지 않는 곳에 보관하십시오. 외부 상자 및 병의 겉면의 EXP 글자 뒤 표시된 사용기한에 명시된 날짜 이후의 기간에는 복용하지 마십시오.
사용기한은 적혀 있는 날짜 중 월의 마지막 날짜를 의미합니다.

6. 내용물 및 기타 제품정보

락손정은 무엇을 포함하고 있습니까?
주요성분으로 이데베논을 함유하고 있습니다.
각 필름 코팅된 알약은 150mg의 이데베논을 함유하고 있습니다.
기타 성분으로는 아래와 같은 성분들을 함유하고 있습니다.
- 첨가제(타르색소): 황색 5호
- 첨가제(동물유래성분): 유당수화물 (건강한 소의 우유)
- 기타 첨가제: 미결정셀룰로오스, 스테아르산 마그네슘, 오파드라이 II 주황색(85F23495), 콜로이드성이산화규소, 크로스카멜로오스나트륨, 포비돈

락손정의 규격
이 약은 주황색의 필름 코팅이 된 알약으로서, 10mm 지름의 원형의 형태를 하고 있습니다. 한쪽 면에는 '150'이 새겨져 있습니다.
하얀색의 플라스틱 병에 들어 있으며, 한 병 당 180개의 알약으로 이루어져 있습니다.

7. 이 약의 안전하고 효과적인 사용을 위한 일반 정보

처방되지 않은 목적으로 이 약을 사용하지 마십시오.
본인과 동일한 증상을 보이는 사람을 비롯하여 어떤 타인에게도 제공하지 마십시오. 그들에게 해가 될 수 있습니다.
이 복약 안내서는 이 약에 대한 가장 중요한 정보를 요약합니다.
더 많은 정보가 필요한 경우 의료전문가와 상담하십시오.

이 환자용 사용설명서는 식품의약품안전처의 검토를 받았습니다.

환자용 사용설명서 개정일자: 2024년 10월 24일

J.I.241024-002

락손필름코팅정150밀리그램
(이데베논)
전문의약품(희귀의약품)

● **제품명:** 락손필름코팅정150밀리그램(이데베논)

● **원료약품 및 그 분량**: 1정(315.00밀리그램) 중
유효성분: 이데베논(별규)····150.0 밀리그램
첨가제(타르색소): 황색 5호
첨가제(동물유래성분): 유당수화물(소,우유)
기타첨가제: 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 오파드라이 II 주황색(85F23495), 콜로이드성이산화규소, 크로스카멜로오스나트륨, 포비돈

● **성상**
이 약은 양면이 볼록한 주황색의 원형 필름코팅정이다.

● **효능·효과**
청소년 및 성인의 레베르시신경병증(Leber's Hereditary Optic Neuropathy, LHON)으로 인한 시각장애 치료

● **용법·용량**
이 약은 반드시 레베르시신경병증의 치료경험이 있는 의사에 의해 치료되어야 한다.
이 약의 권장용량은 1일 3회, 1회 300mg 경구 투여이다.
(1일 총 투여량으로 900mg)
최대 24개월 동안 이 약을 사용한 지속적인 치료에 관한 자료는 자연경과 대조 공개라벨 임상시험(natural history controlled open label clinical trial)에서 확인된 바 있다.
고령자에 대한 투여
이 약은 고령자에 대하여 용량조절이 필요하지 않다.
신장애 및 간장애 환자
이 약의 신장애 및 간장애 환자에 대한 연구는 제한적이므로, 신장애 및 간장애 환자에게 투여 시에는 주의가 필요하다.
소아에 대한 투여
12세 미만의 환자에 대해서 이 약의 안전성 및 유효성이 확립되어 있지 않으므로 투여가 권장되지 않는다.
투여 방법
이 약은 물과 함께 전체를 삼켜야 한다. 정제는 쪼개거나 씹어 먹어서는 안 된다. 이 약은 음식과 함께 복용시 생체이용률을 증가시키기 때문에 음식과 함께 투약해야 한다.

● **사용상의 주의사항**

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 주성분 및 첨가제에 대한 과민반응이 있는 환자
2) 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.

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 이 약은 황색5호(선셋옐로우 FCF, Sunset Yellow FCF)를 함유하고 있으므로 이 성분에 과민하거나 알레르기 병력이 있는 환자에는 신중히 투여한다.
2) 이 약의 간장애와 신장애 환자에 대해 연구 데이터는 제한적이므로, 간장애 및 신장애 환자에게 투여시에는 주의가 필요하다.

3. 이상반응

이 약에 대해 가장 흔하게 보고된 약물이상반응은 경도에서 중등도의 설사(일반적으로 치료를 중단할 필요는 없는), 비인두염, 기침 및 등 통증이다.
레베르시신경병증(LHON) 환자의 임상 시험 또는 시판 후에 보고된 이상반응 등을 아래에 표로 기재하였다. 발생빈도는 다음과 같이 정의 하였다: 매우 흔하게 (≥1/10), 흔하게 (≥1/100 이고 <1/10), 발생 빈도 불명 (활용 가능한 자료에서 추정 할 수 없음).

기관계	매우 흔하게	흔하게	발생 빈도 불명
감염	비인두염		기관지염
대사 및 영양계			혈중콜레스테롤증가, 혈중트리글리세라이드증가
신경계			발작, 섬망, 환각, 초조, 운동이상, 운동과다증, 배회벽, 현기증, 두통, 불안증, 혼미
혈액 및 림프계			무과립구증, 빈혈, 백혈구감소증, 혈소판감소증, 호중구감소증
호흡기, 흉곽 및 종격	기침		
위장관계		설사	오심, 구토, 식욕부진, 소화불량
간담도계			알라닌아미노전이효소 증가, 아스파르테이트아미노전이효소 증가, 혈액알칼리인산분해효소 증가, 혈액젖산탈수소효소증가, 감마-글루타밀전이효소 증가, 혈중빌리루빈증가, 간염
피부 및 피하조직계			발진, 가려움증
근골격계 및 결합조직		등통증	사지통증
신장 및 비뇨기계			고질소혈증, 착색뇨
전신 및 투여부위			권태

4. 일반적 주의

1) 착색뇨
 이 약의 대사체는 색깔이 있으며 착색뇨를 발생시킬수 있다(즉 뇨의 적갈색 변색). 이 변색은 혈뇨와 관련이 없으며, 치료의 중단 혹은 용량의 증감이 필요하지 않다. 착색뇨가 다른 원인(예: 신장 장애 혹은 혈액 장애)으로 인한 변색을 은폐하지 않도록 충분한 주의를 기울여야 한다.
2) 환자는 주기적으로 모니터링 되어야만 한다.
3) 치료는 레베르시신경병증(LHON)에 경험이 있는 의사에 의해 시작되고 감독되어야만 한다.
4) 이 약은 기계 사용이나 운전 기능에 영향이 없다.
5) 이 약의 대사체는 소변으로 배설되므로 신장애가 있는 사람에게서 대사산물의 수치가 증가할 수 있다. 신장애 환자에게 이약을 투여할 때는 주의를 기울여야 한다.
6) 이 약은 배설 전에 완전히 대사되므로 간장애 환자는 이 약의 혈장 수치에 영향을 미칠 수 있다. 간장애가 있는 환자에게 이 약을 투여 할 때는 주의를 기울여야 한다.

5. 상호작용

1) 시험관내 시험에서 얻은 자료에서 이 약 혹은 그 대사체인 QS10의 임상적으로 관련이 있는 농도에서 이 약 및 그 대사체인 QS10가 시토크롬 P450 동형체인 CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 및 3A4의 전신 억제를 보이지 않음이 입증되었다. 이 약은 CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 및 3A4의 시간 의존적 억제제가 아니며, CYP1A2, CYP2B6 혹은 CYP3A4에 대한 유도가 관찰되지 않았다.
2) 시험관내 시험에서 이 약은 수송체 P-glycoprotein(p-gp)), BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3 및 OCT2를 임상에서 관찰된 노출보다 높은 농도에서 억제하는 것으로 나타나 임상적 관련성은 없을 것으로 예상되나, 이 약을 투여 받는 환자에 있어서 상기 수송체의 기질 병용시 주의해서 투여하여야 한다. 이 약은 시험관내 시험에서 p-gp의 기질이 아니다.
3) 생체 내 이데베논은 CYP3A4에 대한 경도의 억제제이다. 32 명의 건강한 지원자의 약물 상호 작용 연구 결과에 따르면 이 약 300mg 1일 3회 경구 투여한 첫날, CYP3A4 기질인 미다졸람의 대사는 두 약물을 함께 투여했을 때 영향을 받지 않았다. 미다졸람을 이 약 300 mg 1일 3회로 병용 투여했을 때, 반복 투여 후의 미다졸람의 Cmax 및 AUC가 각각 28 % 및 34 % 증가하였다. 그러므로 알펜타닐(alfentanil), 아스테미졸(astemizole), 테르페나딘(terfenadine), 시사프라이드(cisapride), 시클로스포린(cyclosporine), 펜타닐(fentanyl), 피모자이드(pimozide), 퀴니딘(quinidine), 시로리무스(sirolimus), 타크롤리무스(tacrolimus) 또는 맥각 알칼로이드 (에르고타민(ergotamine), 디하이드로에르고타민(dihydroergotamine))와 같은 좁은 치료역을 가진 것으로 알려진 CYP3A4 기질은 이 약을 투여 받는 환자에 있어서, 주의해서 투여되어야 한다.
4) 12명의 건강한 성인 남성 자원자를 대상으로 한 약물상호작용 임상시험 결과에 따르면, 이 약 120mg을 하루 세 번 7일간 반복 투여 후 아미트리프틸린(amitriptyline, CYP2D6 및 CYP2C19 기질) 75mg과의 단회 병용투여는 아미트리프틸린의 $AUC_{0-\infty}$를 33% 증가시켰다.
5) 건강한 성인 자원자를 대상으로 한 약물상호작용 임상시험 결과에 따르면, 플루복사민(fluvoxamine) 및 리튬(lithium)의 약동학은 이데베논과 단회 병용투여 또는 이데베논 반복 투여 후 단회 병용투여에 의해 영향을 받지 않았다. 이 약과 도네페질(donepezil)의 병용투여는 이 약의 대사체(이데베논 비접합 대사체, unconjugated idebenone) 혈장 농도를 약 20% 증가시키는 것으로 나타났다. 도네페질의 약동학은 이 약과의 반복 병용투여에 의해 영향을 받지 않았다.

6. 임부, 수유부, 소아, 유아, 고령자 등에 대한 투여

1) 임부
 임신한 여성에 대한 이데베논의 안전성은 확립되지 않았다. 동물시험에서 생식 독성과 관련된 직접적이거나 간접적인 유해한 효과가 관찰되지 않았다. 이 약은 치료 효과에 대한 이득이 잠재적인 위험을 상회할 경우에만, 임신한 여성 혹은 임신 가능성이 높은 여성에게 투약되어야만 한다.
2) 수유부
 랫드 시험에서 이데베논은 모유에 분비되었음이 보여졌다. 따라서, 수유의 혜택과 이 약 치료의 혜택을 고려하여, 수유 중단 또는 이 약 치료 중단 여부를 결정해야 한다.
3) 소아에 대한 투여
 12세 미만의 LHON 환자에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 아직 확립되지 않으므로 투여가 권장되지 않는다.
4) 고령자
 고령자의 치료에 특정한 용량조절의 필요성이 없다.
5) 수태능
 사람의 생식능력에 대한 이 약의 노출의 효과와 관련된 자료는 없다.

7. 과량 투여시의 처치

과다 복용 사례는 임상 시험에서 보고된 바가 없다. 임상시험에서 2250mg/일 용량까지 투약된 사례에서 3. 이상반응에서와 같은 안전성 프로파일을 보였다. 이 약에 특이적인 해독제는 없다.
필요시, 지지 대증 요법(supportive symptomatic treatment)을 실시한다.

8. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 이 약은 실온에서 보관한다. 특수한 저장조건이 요구되지 않는다.
2) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
3) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질유지 면에서 바람직하지 않다.

9. 전문가를 위한 정보 (약리작용, 약동학적 정보, 임상시험정보, 독성시험 정보)

1) 약리작용 및 기전
 이데베논은 단쇄 벤조퀴논으로 미토콘드리아 전자 전달 계의 complex III에 직적접으로 전자를 전달할 수 있다고 추정되는 항산화제이며, complex I을 우회하고 complex I 결핍인 실험적 상황하에 세포 에너지(ATP) 생성을 회복한다.
 이 약은 전자 전달 계의 complex III에 직접적으로 전자를 전달할 수 있으며, LHON을 일으키는 1차 세가지 mtDNA변이 모두에 영향을 줄 수 있는 complex I을 우회하며 세포 ATP 생성을 회복한다. 이러한 생화학적 반응에 따라, 이 약은 살아 있으나 비활성인(viable-but-inactive) LHON 환자의 망막 신경절 세포(RGCs)를 재활성화 할 수 있다. 증상 발현 이후의 시간과 이미 영향을 받은 RGCs의 비율에 기반하여, 이 약은 시력 상실을 경험한 환자의 시력 회복을 촉진할 수 있다.
2) 약동학적 정보
(1)흡수
음식은 이데베논의 생체이용율을 대략 5-7배 증가시키므로, 이 약은 항상 음식과 함께 섭취해야만 한다. 정제를 부수거나 깨물어서는 안된다.
이 약의 경구 투약 이후, 이데베논은 신속하게 흡수된다. 반복 투약 시, 이데베논의 최대 혈장 농도는 평균 1시간 이내에 도달한다(중간값 0.67시간 ,범위 : 0.33-2.00 시간). 1상 약물동력학 시험에서, 이데베논의 혈장 농도가 150mg에서 1050mg범위 내에서 비례적으로 증가함이 관찰되었다. 이데베논 또는 그 대사체는 시간-의존적인 약물동력학을 보이지 않았다.
(2) 분포
실험실 자료에서 이데베논은 혈관-뇌 관문을 통과하고 뇌 및 근 조직에 유의미한 농도로 분포되었다. 경구 투약 이후, 이데베논의 약물학적으로 연관 있는 농도가 안구의 방수에서 감지되었다. 이 약의 사람 혈장 단백 결합률은 98.5%이다.
(3) 생체 내 변환
이 약의 주요 대사경로는 퀴논 환원반응 경로로 이데베논-hydroquinone (Ide-HQ)을 형성하거나 산화반응 경로로 QS10을 형성한다. QS10은 사슬 단락 대사산물인 QS8, QS6 및 QS4로 전환된다. 이들 대사산물은 활성대사체가 아니다. Ide-HQ, QS10, QS8, QS6 및 QS4는 접합을 통해 추가로 대사된다. 사람 혈장에서 주요 대사산물은 Ide-HQ 접합체이며, 소변에서는 QS4 접합체이다. 접합된 대사산물은 모 화합물 이데베논 보다 훨씬 더 높은 혈장 농도를 나타낸다.
(4) 제거
높은 초회 효과로 인해, 이데베논의 혈장 농도는 단회 투약 혹은 반복(14일) 1일 3회 투약 시에 750mg 이 약 경구 투약 이후 일반적으로 6시간 까지만 측정가능하다. 제거의 주 경로는 대사이며 대사체로서 신장을 통해 주로 배출된다. 이 약 750mg의 단회 혹은 반복 경구 용량 투약 이후, QS4(접합체+비접합체)는 뇨에서 이데베논 유도 주요 대사체이며, 총 투약 용량의 49.3%에서 68.3%사이의 평균 값으로 나타난다. QS10(접합체+비접합체) 및 IDE(접합체+비접합체)가 1%에 근사하거나 그 미만인 반면에, QS6(접합체+비접합체)는 6.45%에서 9.46%로 나타난다.
(5) 신장애 환자
이 약 대사산물의 약동학은 신장 기능이 손상된 12명(크레아티닌 청소율 <40 mL/min/$1.73m^2$) 및 혈액 투석이 필요한 신부전 2명의 남성 환자를 대상으로 연구되었으며, 상기 신부전 환자와 건강한 자원자 20명으로 구성된 과거 대조군의 약동학 결과와 비교 평가하였다. 신장 기능이 손상된 환자는 건강한 자원자에 비해 총 이데베논(접합체+비접합체)의 $AUC_{0-\infty}$가 약 1.5배 높았으며 혈액 투석 환자는 건강한 지원자와 비교했을 때 총 이데베논 의 $AUC_{0-\infty}$가 매우 유사하게 관찰되었다.
총 QS10(접합체+비접합체)의 수준은 일반적으로 건강한 자원자에 비해 신장 기능이 손상된 환자와 혈액 투석 환자에게서 약 1.9배 더 높은 $AUC_{0-\infty}$ 값을 나타내었다.
(6) 간장애 환자
이 약 대사산물의 약동학은 경증 내지 중등도의 간 장애가 있는 12명의 남성 환자 (Child-Pugh 점수 A 9명, Child-Pugh 점수 B 3명)를 대상으로 연구되었으며, 상기 간장애 환자와 건강한 자원자 20명으로 구성된 과거 대조군의 약동학 결과와 비교 평가하였다. 간장애가 있는 환자에서 총 이데베논(접합체+비접합체)의 $AUC_{0-\infty}$가 약 2.2배 증가하였으며, 반감기도 약 2.2배 연장되었다. 총 QS10(접합체+비접합체)의 $AUC_{0-\infty}$는 간장애가 있는 환자에서 약 3.4배 증가했으며, 반감기는 약 3배 연장되었다.
(7) 소아 집단
LHON의 소아 환자에 대한 임상시험에서의 경험이 14세 이상 나이의 환자에 제한된다. 8세 이상의 소아 프라이드리히 실조증 환자 집단 약동학 시험에서의 약동학 자료에서 이데베논의 약동학에 있어 유의한 차이점이 밝혀지지 않았다.
3) 임상시험 정보(약력학적 특징 포함)
LHON의 임상적 안전성 및 유효성은 이중-눈가림, 무작위 배정, 위약 대조 시험인 RHODOS 시험에서 분석되었다. 장기 안전성 및 유효성은 승인 후 공개라벨 연구인 LEROS 연구에서 분석되었으며, 장기 안전성은 비중재적 시판 후 안전성 연구(PASS)인 PAROS 연구에서 분석되었다.
RHODOS시험에서 5년을 넘지 않는 질환 기간을 가지며 14-66세의 3개의 원발성 mtDNA변이 (G11778A, G3460A 혹은 T14484C) 중 하나가 있는, 총 85명의 LHON환자가 참여하였다. 환자는 24주의 기간(6개월)동안 900mg/일 이 약 혹은 위약을 투약 받았다. 이 약은 매 식사와 함께 300mg용량으로 1일 3회 투약되었다. 1차 평가변수는 "시력의 최대 회복"(best recovery of visual acuity (VA))으로 ETDRS 차트를 활용하여 베이스라인에서 24주의 가장 긍정적인 회복을 경험한 안구의 결과로 정의되었다. 2차 주요 평가변수는 "최대 시력의 변화"(change in best VA)로 베이스라인과 비교시 24주째의 좌안 혹은 우안의 최대 시력간의 차이점을 측정하였다. (표1)

(표 1) RHODOS: 베이스라인에서 24주의 최대 시력 회복 및 최대 시력의 변화

Endpoint(ITT)	Raxone (N=53)	Placebo (N=29)
Primary endpoint : Best recovery of VA (mean ± SE; 95% CI)	logMAR -0.135 ± 0.041	logMAR -0.071 ± 0.053
	logMAR -0.064, 3 letters (-0.184; 0.055) p=0.291	
Main secondary endpoint: Change in best VA (mean ± SE; 95% CI)	logMAR -0.035 ± 0.046	logMAR 0.085 ± 0.060
	logMAR -0.120, 6 letters (-0.255; 0.014) p=0.078	

반복 측정 혼합 모형에 따른 분석
위약군의 1명의 환자가 베이스라인에서 자발적인 시력 회복을 보였다. 이 환자의 배제는 ITT 집단에서의 결과와 유사한 결과를 얻게 하였다; 예상된 바대로, 이 약 및 위약군 간의 차이점은 다소 컸다.
RHODOS 시험에서 기 정의된 분석으로 베이스라인 시력이 ≤0.5 logMAR인 안구를 가진 환자가 ≥1.0 logMAR으로 악화된 비율을 측정하였다. 이 소그룹 환자 (n=8)에서, 이데베논(이데베논)군의 6명중 아무도 ≥1.0 logMAR로 악화되지 않았으며, 위약군의 2명의 환자중 2명이 악화를 보였다.
RHODOS의 관찰 추적 시험의 단회 방문에서, 58명 환자의 시력 검사결과가 이 약의 효과가 유지되는 치료 중단 이후 평균 131주에 획득되었다.
최소 한 개의 안구의 베이스라인에서 임상적으로 의미 있는 시력의 회복을 보인 환자의 비율을 평가하는 반응자 사후분석이 RHODOS시험에 대해 수행되었다;(i) ETDRS 차트상 1개의 문자도 읽을 수 없는 시력에서 최소 5문자를 읽을 수 있게 되는 개선 (ii) ETDRS 차트상에서 최소 10문자의 시력 개선. 결과는 표 2에 기재하였으며 Expanded Access Programme(EAP)의 62명의 LHON환자와 Case Record Survey(CRS)의 94명의 치료되지 않은 환자에 대한 보조 자료를 포함한다.

(표 2) 베이스라인에서 5개월 후에 임상적으로 관련 있는 시력의 회복을 보인 환자의 비율

RHODOS (ITT)	RHODOS Raxone (N=53)	RHODOS Placebo (N=29)
Responders (N, %)	16 (30.2 %)	3 (10.3 %)
EAP and CRS	EAP-Raxone (N=62)	CRS-untreated (N=94)
Responders (N, %)	19 (30.6 %)	18 (19.1 %)

EAP(Expanded Access Programme)에서 더 긴 치료 기간에서 반응자의 수가 증가하였으며, 62명중 19명(30.6%)이 6개월, 47명중 17명(36.2%)이 12개월이었다.
공개라벨 연구인 LEROS 연구에서 총 199명의 LHON 환자가 참여하였다. 절반 이상인 112명이 (56.6%)이 G11778A 변이가 있으며, T14484C 변이는 34명 (17.2%), G3460A 변이는 35명 (17.7%)이었다. 베이스라인에서 평균 연령은 34.2세이었다. 환자는 24개월의 기간(2년)동안 이 약을 900mg/일 투여하였다. 이 약은 매 식사와 함께 300mg용량으로 1일 3회 투약되었다.
LEROS 시험의 1차 평가변수는 증상 발생 이후 1년 이내에 이 약으로 치료를 시작한 환자에서 자연 경과(Natural History(NH)) 대조군 환자와 비교하여 치료 12개월째에 임상적으로 의미 있는 이점(Clinically Relevant Benefit (CRB))을 달성한 눈의 비율이다. CRB는 베이스라인으로부터 임상적으로 의미 있는 시력의 회복(Clinically Relevant Recovery(CRR)) 또는 베이스라인 시력이 1.0logMAR 이상인 안구에서 시력이 유지되는 임상적으로 의미 있는 시력의 안정화(Clinically Relevant Stabilization(CRS))가 있었던 경우로 정의된다. CRB는 이 약 치료군에서 42.3%로 측정되었으며, NH 대조군에서는 20.7%로 측정되었다. 이는 NH 대조군의 자연적인 CRB와 비교하였을 때, 이 약 치료군에서 임상적으로 104% 상대적인 개선을 보였음을 나타낸다. 이 약 치료군과 대조군간의 차이는 통계적으로 유의하였다.
(p-value=0.0020, Odds Ratio=2.286 [95% CI: 1.352, 3.884])
LEROS 시험의 2차 평가변수 중 하나는 증상 발생 이후 1년을 초과한 환자에서 NH 대조군과 비교하여 이 약 치료군에서 12개월째에 CRB를 달성한 눈의 비율이다. CRB는 이 약 치료군에서 50.3%로 측정되었으며, NH 대조군에서는 38.6%로 측정되었다. 이 약 치료군과 대조군 간의 차이는 통계적으로 유의하였다. (p-value=0.0087, Odds Ratio=1.925 [95% CI: 1.179, 3.173])
이 약으로 치료받은 환자는 총 198명이었으며, 이 환자들은 안전성 집단(Safety Population)에 포함되었다. 안전성 집단의 평균 치료 기간은 589.17일(범위: 1~806일)로 319.39인년(person-years)의 총 노출량에 해당된다. 154명(77.8%)의 환자가 12개월 이상, 149명(75.3%)의 환자가 18개월 이상, 106명(53.5%)의 환자가 24개월 이상 이 약으로 치료를 받았다.
154명(77.8%)의 환자가 이상반응(Treatment Emergent Adverse Events(TEAEs))을 보고하였다. 보고된 이상반응은 주로 경미하거나 중등도의 이상반응이었으며, 13명(6.6%)의 환자가 중증 이상반응을 보고하였다. 49명(24.7%)의 환자가 치료와 연관된 것으로 판단되는 약물이상반응을 보고하였다. 27명(13.6%)의 환자가 중대한 이상반응을 겪었으며, 10명(5.1%)은 치료의 영구적 중단을 초래하는 이상반응을 겪었다. LEROS 연구에 등록된 LHON 환자에서 이 약의 새로운 안전성 문제는 나타나지 않았다.
PAROS 연구는 LHON 치료를 위해 이 약이 처방된 환자의 일상적 임상 환경에서 장기적인 안전성 및 유효성 데이터를 수집하도록 설계된 비중재적 시판 후 안전성 연구(PASS)이다. 이 연구는 유럽 6개국(그리스, 네덜란드, 독일, 오스트리아, 이탈리아, 프랑스) 26개 센터에서 수행되었다.
이 연구에서는 베이스라인에서 연령 중앙값이 32.2세인 총 224명의 LHON 환자가 이 약으로 치료를 받았으며, 안전성 집단(Safety Population)에 포함되었다. 절반 이상의 환자(52.2%)가 G11778A 변이가 있으며, 17.9%가 T14484C 변이, 14.3%가 G3460A 변이, 12.1%가 기타 변이를 보유하였다. 이들 환자의 치료 기간은 표 3에 기재하였다.

(표 3) 치료 기간 (안전성 집단)

치료 기간	베이스라인에서 이 약에 노출되지 않은 환자	베이스라인에서 이 약에 노출된 환자	합계
N	39	185	224
1일	39 (100.0%)	185 (100.0%)	224 (100.0%)
6개월 이상	35 (89.7%)	173 (93.5%)	208 (92.9%)
12개월 이상	30 (76.9%)	156 (84.3%)	186 (83.0%)
18개월 이상	20 (51.3%)	118 (63.8%)	138 (61.6%)
24개월 이상	14 (35.9%)	93 (50.3%)	107 (47.8%)
30개월 이상	8 (20.5%)	68 (36.8%)	76 (33.9%)
36개월 이상	8 (20.5%)	54 (29.2%)	62 (27.7%)

평균 노출 기간은 765.4일(표준편차 432.6일)이다.
LHON 환자의 치료에서 이 약의 장기 안전성 프로파일은 일상적인 임상 치료 조건에서 사용했을 때 평가되었다.
130명의 환자(58.0%)가 382건의 이상반응(TEAEs)을 보고하였다. 이 중 11명(4.9%)의 환자가 중증 이상반응을 보고하였다. 50명(22.3%)의 환자가 약물과 연관된 것으로 평가되는 82건의 약물이상반응을 보고하였다. 34명(15.2%)의 환자에서 39건의 이상반응이 발생하여 이 약 치료를 중단하였다. 25명(11.2%)의 환자가 31건의 중대한 이상반응을 경험하였다.
이 연구에서 말기 전립선암으로 81세 남성 환자 1명이 사망하였으며, 이는 이 약과 관련이 없는 것으로 평가되었다.
PAROS 연구에서 이 약의 새로운 안전성 문제는 확인되지 않았다. 이 연구에서 관찰된 이 약의 안전성 프로파일은 LEROS 연구와 유사하였다.
4) 독성시험 정보
 비임상 자료에서 통상적인 안전성 약리 시험, 반복 독성 시험, 유전독성, 발암 가능성, 생식 및 발생 독성 시험에 기반하여 사람에게 특별한 위해가 밝혀지지 않았다.
5) 기타(평가가 완료되지 않거나 의심스러운 정보사항 또는 학회의 문헌보고)
 해당 없음

● **저장방법:** 밀폐용기, 실온보관(1-30℃)

● **포장단위:** 180 정/병

● **수입자:** 광동제약(주) 경기도 과천시 과천대로7다길 52(갈현동)

● **제조의뢰자:** Chiesi Farmaceutici S.p.A., 이탈리아, Via Palermo 26/A, 43122, Parma, Italy

● **제조자:** Siegfried Pharma AG, 스위스
 Untere Brühlstrasse 4, 4800 Zofingen, Switzerland (전공정)

● **제조자:** Excella GmbH & Co.KG, 독일
 Nürnberger Str.12 90537 Feucht, Germany (전공정)

※ 본 의약품은 엄격한 품질관리를 필한 제품입니다. 만약 구입시 사용기한이 경과되었거나, 변질, 변패 또는 오손된 제품은 구입처를 통하여 교환하여 드립니다.
※ 본 제품은 공정거래위원회 고시에 의거 소비자의 피해를 보상해드립니다.
※ 본 제품은 영 • 유아의 손이 닿지 않는 곳에 보관하십시오.
※ 본 제품을 복용할 시 정제가 기도에 걸릴 수 있으니 유의하시기 바랍니다.
※ 본 첨부문서의 내용은 최신정보 및 허가정보의 변경에 따라 계속 수정됩니다. 작성일 이후 변경된 내용은 식품의약품안전처 의약품통합정보시스템(https://nedrug.mfds.go.kr) 또는 클로버서비스(080-024-0030)에서 확인할 수 있습니다.
※ 부작용 피해구제 신청 : 한국의약품안전관리원(1644-6223/14-3330)

개정년월일: 2024년 10월 24일