

COPD 전문 치료제[®]
삼아 로플루 정 500μg
(로플루밀라스트)

■ 원료약품 및 그 분량 (1정 중)

유효성분 : 로플루미라스트(미분화)(별규) 0.5mg

첨가제(동물유래): 유당수화물(소, 우유)

첨가제 : 옥수수전분, 히프로멜로오스, 스테아릴푸마르산나트륨, 오파
드라이노란색(03B62323)

- **성상** : 노란색의 타원형 필름코팅징제
- **효능·효과** : 기관지확장제의 부가요법제로서, 중상악화 병력이 있고, 만성기관지염을 수반한 중증의 만성폐쇄성폐질환의 유지요법제
- **용법·용량** : 18세 이상의 성인: 1일 1회, 1회 1정씩 식사와 관계없이 투여합니다.
- **사용상의 주의사항** :

1. 다음 환자에는 투여하지 마십시오.

- 1) 이 약의 주성분 또는 첨가제의 성분에 과민증에 있는 경우
- 2) 중증증 또는 중증의 간장애 환자(Child-Pugh B 또는 C)
- 3) 중증의 면역학적 질환 환자 (예, HIV 감염, 다발성 경화증, 전신성 홍반성 루푸스, 진행성 다발성 백혈병증 등)
- 4) 중증의 급성 간염성 질환
- 5) 임 환자 (자세모양을 제외)
- 6) 면역억제제를 투여 중인 환자 (예: 메토트렉세이트, 아자티오프린, 안플리시마이드, 에타네르셉트 또는 장기간의 경우로 코르티코스테로이드)
- 단, 단기간의 전신적 코르티코스테로이드는 허용합니다.
- 7) 급성성 감염 환자 (예, 결핵, 바이러스성 간염, 헤르페스 바이러스 감염, 대상포진 등)
- 8) 울혈성심부전 환자 (NYHA 또는 M)
- 9) 지질 과민이나 행동과 관련된 우울증 병력이 있는 환자
- 10) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내증(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 됩니다.

2. 다음 환자에는 신중히 투여하십시오.

- 1) 경증의 긴장에 환자(Child-Pugh A): 로플루미라스트 및 그 대체제의 전신노출이 각각 51%, 24%가 증가했습니다.
- 2) 저체중 환자
- 3) 정신질환이 있거나 병력이 있는 환자 또는 정신과적 사건을 일으킬 우려가 있는 의약품을 투여하는 환자

3. 이상반응

- 1) COPD에 대한 임상시험에서 약 16%의 환자만이 이 연구에 대한 이상을 경험(약 16%)을 경험하였으나, 가장 흔한 이상반응은 설사(5.9%), 체중 감소(3.4%), 구내염(2.9%), 복통(1.9%) 및 두통(1.7%)이었습니다. 2) 심반응의 대부분은 경증이거나 중증(중요)하지 않았으며, 치료 후에 주로 발생하였고, 대부분 치료 지속성 결함없이 회복되었습니다.
- 2) 임상시험에서 보고된 이상반응을 아래 표에 기원별 발현빈도에 따라 내림순으로 기재하였습니다. 빈도는 다음과 같이 정의됩니다: 매우 흔하다 (>1/10), 흔하게 (>1/100, <1/10), 흔하지 않게(>1/1,000, <1/100) 또는 드물게(>1/10,000, <1/1,000).
- 매우 드물게(<1/10,000)
- 1) COPD 임상시험에서 로플루메틸트 750mg 하루 1회 보고된 이상반응

표 1. COPD 임상시험에서 로플루밀라스트 투여시 보고된 이상반응

기관계 분류	흔하게 (≥1/100, 1/10)	흔하지 않게 (≥1/1,000, 1/100)	드물게 (≥1/10,000, 1/1,000)
면역계 장애	-	과민반응	혈관부종
내분비계 장애	-	-	여성형유방증
대사 및 영양 장애	체중 감소, 식욕 감소	-	-
정신계 장애	불면	불안	자살 관념 및 행동, 우울증, 신경과민, 공황발작
신경계 장애	두통	떨림, 어지러움, 현훈	미각이상
순환계 장애	-	심계항진	-
호흡기계, 흉부 및 흉곽 장애	-	-	기도 감염 (폐렴 제외)
위장관계 장애	설사, 구역, 복통	위염, 구토, 위·식도 역류성 질환, 소화불량	혈변, 변비
간담도계 장애	-	-	감마글루타미르전이 효소(GGT) 상승, 아스파르테 아미노전이 효소(ALT) 증가
피부 및 피하조직 장애	-	발진	두드러기
근골격계 및 결합 조직 장애	-	근육연축 및 근쇠약, 근육통, 통풍증	혈중 크레아티닌 포스포기나제 증가
전신 및 투여부위 장애	-	관대감, 무력증, 피로	-

- 3) 임시직 및 시간 초 경험에서 두드러지게 시간 개념 및 행동(사제 포함)이 보편적으로 나타났다. 횡차 및 보호차는 사실 개념이 발달할 경우 의사의제 일리도 중요 역할을 보인다(아래).
- 4) 이 악을 여러번은 사형인의 인선성 테(테(구) 528)과 이(아인) 대성 일선성 테(아인) 한구인 하구인(구) 102)의 이상반응을 비교한 결과, 한국에서 발달은 이 5% 이상이고, 서양인보다 더 많이 발달한 이상반응은 8%과 같습다. 상기 도(구) 20.6%, 식육구(구) 4.7%, 십이(구) 6.7%, 체중구(구) 6.8%,
- 5) 구(구) 시간 초(구) 3차,
- 구(구)에서 재성(구)를 위하여 6년 동안 1,556명을 대상으로 실시한 시간 초(구) 결과, 이(구) 사제와 발달은 이(구) 사제와 상(구) 43.3%, 674/1,556, 총, 34,324)도 보(구) 보(구)인. 이 중 인(구)과 상(구)는 이(구)인 이(구)와 이(구)인 테를 배(구)할 수 있는 종(구)한 악(구)이상반응을 발(구)한 빈도(구)도 이(구)에 비(구)하(구)습(구)다. 본(구)는 다음(구)과 같이 정(구)의(구)다: 매우 흔(구)하게 (≥1/10), 흔(구)하게 (≥1/10, <1/10), 흔(구)하지 않(구)게 (≥1/10, <1/10); 두(구)드러(구)게 (≥1/10, <1/10); 매우 드(구)물(구)게 (≥1/10, <1/10)

KGMP적격업체제품
전문의약품

발현빈도	기관계 분류	인과관계와 상관없는 종대한 이상사례 6.75%(105/1,556명, 149건)	인과관계를 배제할 수 없는 종대한 약물 이상반응 0.45%(7/1,556명, 10건)
흔하게	호흡기계 장애	COPD악화, 호흡 곤란	—
	방어기전 장애	패렴	—
	위장관계 장애	복통, 식욕감소	—
흔하지 않게	호흡기계 장애	객혈, 기흉	—
	중추 및 말초신경계 장애	어지러움	—
	방어기전 장애	상기도 감염	패렴
	전신적 장애	무라중, 상세불명의 탈장	—
	신생물	패임	—
	심근, 심내막, 심막, 판막 장애	심근경색증	—
드물게	위장관계 장애	설사, 구역, 소화 불량, 위염, 지질, 항문불쾌감, 위장염, 소화제양	위장염
	호흡기계 장애	기침, 천식, 폐질환 (패결심)	COPD악화, 호흡 곤란, 객혈
	중추 및 말초 신경계 장애	신경병증(특발성)	—
	방어기전 장애	폐농양, 인플루엔자 바이러스 B감염, 패열성 쇼크, 패결핵	—
	전신적 장애	발열	—
	근골격계 장애	통통증, 골관절염	—
	정신 장애	우울한 기분, 약물중독	—
	대사 및 영양 장애	고혈당증	—
	신생물	대장양종, 위암, 식도암, 직장암, 양성신장신생물	위암, 직장암
	일반적 심할만 장애	실신	—
	간 및 담도계 장애	ALT증가, AST 증가, 알코올성 간질환	ALT증가, AST 증가
	비호기계 장애	배뇨장애	—
	심근, 심내막, 심막, 판막 장애	불안정형심장, 심근병증	—
	기타	척추골절, 늑골골절	—

또한, 인과관계와 상관없는 예상하지 못한 이상사례와 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응은 발현빈도에 따라 다음의 표에 나열하였습니다.

발현빈도	기관계 분류	인기관계와 상관 없는 예상하지 못한 이상사례 2.02%(3270/1,556명, 572건)	인기관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응 5.78%(90/1,556명, 107건)
흔하게	위장관계 장애	복부불편감	—
	호흡기계 장애	호흡곤란, COPD 악화, 기침, 가래질한	—
	방어기전 장애	패렴	—
	전신성 장애	가슴통증	—
흔하지 않게	위장관계 장애	구강건조, 치통, 치질, 구내염	복부불편감, 구강건조
	호흡기계 장애	객혈, 콧물, 가래증가, 인후통, 기침, 천식, 폐질환(폐결절)	호흡곤란, COPD악화
	중추 및 말초 신경계 장애	두근박, 감각이상, 목소리변성	두근박
	방어기전 장애	—	패렴
	전신성 장애	히지통증, 가슴불편함, 영구리통증, 발목부종, 발열, 상세불명의 탈장, 말초부종, 사지통증	가슴통증, 히지통증, 가슴불편함, 발열
		관절통증, 목/어깨통증, 다리무력증, 골관절염	—
	정신장애	수면장애, 졸음	수면장애, 졸음
	대사 및 영양 장애	고혈당증, 고칼륨혈증	—

흔하지 않게	피부 및 부속기관 장애	가려움증	가려움증
	신생물	폐암, 대장암증	—
	일반적 심혈관 장애	고혈압	고혈압
	간 및 담도계 장애	ALT증가	ALT증가
	비뇨기계 장애	요백혈구증가	—
	시각 장애	건성안	—
	심근, 심내막, 심막, 판막 장애	관상동맥폐색, 심근경색증	—
	기타	척추골절, 피부열상	—
드물게	위장관계 장애	복부팽만, 항문통, 항문불쾌감, 심이 지장성, 연하곤란, 위궤양, 위장염, 잇몸통증, 배변 횡수 증가, 구강 불쾌감, 소화장애, 위두직	구내염, 연하곤란, 위장염, 배변횡수 증가, 구강불쾌감, 위두직
	호흡기계 장애	기관지확장증, 흉막통증, 수포음, 호흡부전	기침, 가래질한, 객혈, 구물, 전식
	중추 및 말초신경계 장애	작열감, 당뇨병성 신경병증, 신경병증(특발성), 다발 신경병증	목소리변성, 작열감, 다발신경병증
	방어기전 장애	폐농양, 인플루엔자 바이러스 B 감염, 비염, 패혈성 쇼크, 부비동염, 화농성격막, 이구창, 손발톱백선증, 발백선증, 폐결핵	이구창
	전신적 장애	얼굴부종, CRP증가, 오한, 유두통증, 전신부종	상체물멍의 탈장, 말초부종, 얼굴부종, CRP증가, 오한, 전신부종
	근골격계 장애	혈관질환, 목경직, 골다공증	다리무력증, 골관절염, 목경직
	정신 장애	작란, 의욕중독, 환청	—
	대사 및 영양 장애	고지혈증, 당뇨병, 전해질이상, 동풍, 고콜레스테롤혈증, 저혈당증, 혈중칼륨감소, 갈증, 혈중요소증가	고칼륨혈증, 갈증, 혈중요소 증가
	피부 및 부속기관 장애	연조직염, 피부염, 피부통증, ꬀증가	피부통증, ꬀증가
	신생물	위암, 식도암, 양성뇌하수체종양, 직장암, 양성신장 신생물	위암, 직장암
	일반적 심혈관 장애	심부전, 심신	—
	간 및 담도계 장애	알코올성간질환, ALP증가, 지방간	—
	비뇨기계 장애	배뇨장애, 혈뇨, 심부전, 빈뇨, 배뇨지체	요백혈구증가, 혈뇨, 빈뇨
	시각 장애	백내장, 각막궤양, 안구감염, 황반변성, 시야흐림	건성안, 백내장, 황반변성, 시야흐림
	심근, 심내막, 심막, 판막 장애	불안정형심증, 심근병증	—
	생식기능 장애	서혜부탈장, 전립선비대	서혜부탈장
혈관 장애	뇌허혈, 혈관통	뇌허혈	
중독 관련 용어	진폐증	—	
적혈구 장애	빈혈	—	
기타	타박상, 녹골골절, 수술후통증	—	

4. 일반적주의

- 2) 급진기민정권의 완화를 위하여 이익을 응급구조제로 사후처리는 안됩니다.
- 3) 다음 기준: 이익기준 1년 이익기준에 채종금 34% (7%)/해에 이익
두어금 2%에서 두 번 반례가 나타났습니다. 대부분의 학자들은 이익 기준의
개입을 위해 채종을 회복하였습니다. 이익 두어금 자체를 학자들은 의의적으로
채종을 두 번 나타냈습니다. 실제로 이익은 이익기준으로 우열뿐만한 채종 감소의
경우, 이익의 두어금 채종을 채종 추적 관찰합니다.
- 4) 정신 질환: 이익 물론, 불안, 신경과민 및 우울증과 같은 정신 질환의 위험
증상과 관련이 있습니다. 이 행동은 병력, 여파, 상관없이 주로 이익 기준의
중요 수치에 따라 질서 관념 및 행동 증상 포함이 드러나고 있습니다. 학자
가 이전의 모든 형태의 정신과적 증상을 알았기 때문에 정신과적 시한을 일으킬 수
가 있는 다른 위험요소들 중 채종과 있다면 이익의 위험, 시차와 지체, 자아
대해 불확실하고 다른 위험요소 중의 가장 위험합니다. 학자 및 보호자 한
의 행동 조, 가 기분의 변화, 질서 관념의 사색에 열리고, 혼란을 받아야 한 다.
정신과적 증상이 발달합니다. 기존 정신과적 증상의 의학, 질서 관념, 또는 자식
조가 나타났다면 이익의 두어금 중반이 관찰됩니다.

5. 상호작용

- 1) 총 PDE4 억제제 CYP2C9 및 CYP2A7 억제제 CYP2A7/2C9/3A4 억제제들과의 상호작용은 총 PDE4 억제제 활성의 정도와 지속성의 불분명성을 일으킬 수 있습니다. 이러한 경우에는, 로프루벤다졸 PDE4 억제제는 처방되어야 합니다. 로프루벤다졸의 phase I 대사인 CYP3A4와 CYP2A7 지는 상호 간섭하며, CYP2C9는 일부 관여합니다. 예를 들어, 아세트아미노산 케토콜로 CYP3A4 억제제인 병용 투여 시 총 PDE4 억제 활성은 약 9% 감소합니다. 아세트아미노산 CYP3A4/2A7 억제제와 로프루벤다졸 시, 메타메프 PDE4 억제제 CYP2C9/CYP3A4 억제제와 병용 투여 시 총 PDE4 억제 활성은 각각 26%, 59%, 및 47% 감소했습니다.
 - 2) CYP450 효소 유전자: 2형인 CYP4A50 유전자(예, 리튬의 페오바르비톨, 리튬과 리튬 페니실린과 병용 투여 시 페오바르비톨의 치료적 유효성을 감소시킬 수 있습니다; 리튬과 병용 투여 시 총 PDE4 억제 활성이 약 80% 감소합니다).
 - 3) 테오필린: 테오필린과 병용 투여 시 총 PDE4 억제 활성이 8% 감소했습니다.
 - 4) 만성폐쇄성폐질환의 유지 치료를 위해 테오필린과 병용 투여를 뒷받침하여 임상적 지용가 약 0.5으로 병용 투여는 권장되지 않습니다.
 - 5) 경구-구강 흡수율과 메타메프스테로이드(알): 경구 피하의와 병용투여시 총 PDE4 억제 활성이 17% 감소합니다.
- 이러한 상호작용을 피하려면, 부비비노이드 및 경구 군면투커트, 디곡신, 이부프로펜, 실리마딘 및 미다칼라민은 상호작용이 관찰되지 않았기 때문입니다.
- 6) 제제: 다수인합제와 높은 및 수산화제(수소)의 병용 투여로 로프루벤다졸 또는 디곡신-인산염의 흡수 또는 인산염의 흡수 또는 인산염의 흡수 변화하지 않았습니다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

- 1) 임박: 이 의은 임신 중이거나 피임법을 사용하지 않는 기원여성에게 권장되지만, 이 의은 임의 두터움에 대해 잘 조정되고 적절하게 얻은 피로는 없습니다. 둘을 통해 생식 독성이 나타났고, 로플루미라스트는 임신한 것에서 태반을 통과하는 것으로 나타났다.
- 2) 수유부: 이 의은 수유 중에 투여하는 임박이다. 둘로부터 로플루미라스트 및 대사체는 우유로 분비되었습니다. 모유수유에 대한 위험성을 배제할 수 없습니다.
- 3) 수태력에 대한 영향
사태에 대한 정량적 시험에서 이 의은 3개월 투여 및 이후 3개월 투여 중임기간 동안 정자 운동 생성 속도에 대한 영향을 없었습니다.

7. 소아에 대한 투여

- 18세 미만의 소아환자에 대한 이 약의 투여는 안전성·유효성이 확립된 바 없으므로 투여해서는 안 됩니다.

8. 고려자에 대한 투여

- 연령에 따라 특별한 용량조절이 필요하지 않습니다.

9. 과량투여시의 처치

- 1) 증상: 이의 민회 경구 용량 2,500 마이크로그램 및 5,000 마이크로그램 정제의 10배 투여에서 다음 증상의 발현이 증가했습니다. 두통, 위장관 장애, 어지럼증, 심계항진, 두부경직(light-headedness), 끈적한 눈물(clamminess), 및 동맥성 저혈압.
- 2) 처치: 치료 또는 발생시, 환자에 대해 면밀하게 모니터링을 하고, 적절한 보조 치료를 실시합니다. 로플루미라스트는 단백결합률이 높은 약물로 혈액투석은 효과적인 방법이 아닙니다. 로플루미라스트가 복막 투석에 의해 투석 가능한지는 알려져 있지 않습니다.

10. 부과 및 최근산의 조의사항

- 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관합니다.
- 2) 다른 용기에 비꾸어 넣는 것은 의약품의 오용에 따른 사고 발생이나 의약품 품질저하의 원인이 될 수 있으므로 원래의 용기에 보관합니다.

11. 의약품동등성시험 정보

- 시험의 심이로플루루정500미크로그렐로플루루밀리스트[심이제약]과 대조의 밀리스정500미크로그렐로플루루밀리스트[한화약품]투여제비간을 2x2 교차시험으로 각 1씩씩 건강한 성인에게 반복 시[단회 경구투여하] 33명의 혈중로플루루밀리스를 측정한 결과, 비교평가항목치(AUC, Cmax)를 로그변환하여 통계처리하였을 때, 평균치 간의 90%신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25 이내로서 생물학적 동등함을 입증하였습니다.

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC _{0~72h} (ng · hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
대조약	다스루판500마이크로그램 그레인포몰루판500마이크로그램 [한국이스트그레인포몰루판500마이크로그램]	54.87 ± 17.46	11.10 ± 3.31	0.50 (0.25 ~ 2.00)	22.82 ± 11.76
	심이포몰루판500마이크로그램 그레인포몰루판500마이크로그램 [심이제약약품]	56.52 ± 17.32	11.63 ± 2.21	0.75 (0.25 ~ 1.50)	22.95 ± 15.83
90% 신뢰구간* (기준: log 0.8 ~ log 1.25)		log 0.9752 ~ 1.0536	log 0.9768 ~ 1.1789	-	-

AUC: 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 17시간의 혈중농도-시간곡선하면적
C_{max}: 최고혈중농도
T_{max}: 최고혈중농도 도달시간
t_{1/2}: 말단 소실 반감기
* 비교약이항목치를 로그변환한 평균치 치의 90%신뢰구간

- 저장방법: 밀폐용기, 실온(1~30℃)보관
- 포장단위: 30정/병, 200정/병
- 제조번호·사용기한: 외부포장 참조

* 본 의약품은 KGMP적격업체에서 생산하여 엄격한 품질 관리를 필한 제품입니다. 만약 구입시, 사용기한 또는 유효기한이 경과되었거나 변질, 변패 또는 오손되었을 경우에는 구입하신 약국을 통하여 교환해 드립니다.

* 이 첨부문서 작성일자(2021년 09월 14일) 이후 변경된 내용은 홈페이지(www.samapharm.co.kr) 또는 식품의약품안전처 의약품통합정보시스템(<http://nedrug.mfds.go.kr>)이나 전화(02-2056-7272)를 통하여 확인할 수 있습니다.

* 의약품 부작용 피해구제 신청 : 한국 의약품안전관리원(TEL: 1644-6223), 전염성 질환(TEL: 14-3330)