레이보우정® 50mg, 100mg

(라스미디탄헤미숙신산염)

전문의약품

원료약품 및 분량 (1정 중)

<레이보우정50mg>
■ 유효성분 : 라스미디탄헤미숙신산염(라스미디탄으로서 50mg)(별규) 57.82mg
■ 기타 첨가제 : 라우릴황산나트륨, 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 전호화전분, 합리적스케쥴 보라색(B5F275013), 크로스카멜로오스나트륨

<레이보우정100mg>
■ 유효성분 : 라스미디탄헤미숙신산염(라스미디탄으로서 100mg)(별규) 115.65mg
■ 기타 첨가제 : 라우릴황산나트륨, 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 전호화전분, 합리적스케쥴 보라색(B5F100069), 크로스카멜로오스나트륨

성 상

<레이보우정50mg>
밝은 회색의 타원형 필름코팅정제 L-50 4J12

<레이보우정100mg>
밝은 보라색의 타원형 필름코팅정제 L-100 4491

효능·효과

전조증상을 수반하거나 수반하지 않는 편두통의 급성 치료

용법·용량

이 약은 편두통 예방 목적으로는 복용하지 않습니다.

○ 성인
이 약의 권장 복용량은 필요에 따라 경구로 1회 50mg, 100mg 또는 200mg입니다. 24시간 내에 한 번을 초과하여 복용해서는 안 되며, 이 약 복용 후 8시간 이내에 운전 또는 기계 작동을 해서는 안 됩니다.

동일한 편두통 발작에 이 약의 두 번째 투여는 효과적이지 않을 것으로 나타났습니다. 30일 동안 평균 4회를 초과하는 편두통 발작에 대한 투여 시의 안전성은 확립되지 않았습니다.
이 약은 식사와 관계없이 복용할 수 있습니다.

신장애 환자
신기능에 따라 용량을 조절할 필요는 없습니다.

간장애 환자
경증 또는 중증도의 간 장애가 있는 환자(Child-Pugh A 또는 B)에는 용량 조절이 필요하지 않습니다. 이 약은 중증 간장애 환자(Child-Pugh C)에 대한 것으로 이러한 환자에게 사용하는 것은 권장되지 않습니다.

사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 마십시오
1) 이 약 또는 이 약의 첨가제에 대해 과민반응이 있는 환자
2) 중증 간장애 환자(Child-Pugh C)

2. 다음 환자에는 신중히 투여하십시오
1) 조절되지 않는 고혈압 환자
2) 알코올 또는 다른 CNS 억제제와 병용하는 환자
3) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성, 수유부
4) 고령자

3. 이상반응
이 약의 안전성은 1회 이상 용량의 이 약을 받은 4,878명의 환자에서 플ацебо 대조 임상 환자에 대한 2개의 무작위 대조 3상 임상시험(시험 1 및 2)에서, 총 3,177명의 환자가 이 약 50, 100 또는 200mg을 투여받았습니다. 두 시험에서 이 약 치료 환자의 약 94%는 여성, 78%는 백인, 18%는 흑인, 1%는 히스패닉 또는 라틴 민족이었습니다. 시험 시작 시 평균 연령은 42.4 세 (18 세 - 81세)였습니다.
장기 안전성 시험에서 1279명의 편두통 환자에는 2,030명의 환자에 대해 장기 안전성을 평가했습니다. 이 중 평균적으로 한 달에 두 번 이상의 편두통 발작이 나타난 환자에게 728명의 환자가 3 개월 이상 100mg 또는 200mg에 노출되었고, 동일 용량에 대하여 361명의 환자가 6 개월 이상, 180명의 환자가 12 개월 이상 노출되었습니다. 해당 임상시험의 200mg 투여군에서 14% (1039명 중 146명) 및 100mg 투여군에서 11% (991명 중 112명)가 이상반응으로 시험을 중단하였으며 이러한 가장 흔한 이상반응은 어지러움이었습니다.
위약 대조 임상시험(시험 1 및 시험2)에서 이 약을 투여한 환자 중 2 % 이상 발생하고 위약 대비 더 빈번하게 발생하는 이상반응은 아래의 표와 같이 나타났습니다. 가장 흔한 이상반응(5% 이상)은 어지러움, 피로, 지각 이상, 진정이었습니다.

이상반응	이 약 50mg (N = 654명)	이 약 100mg (N = 1255명)	이 약 200mg (N = 1258명)	위약 (N = 1262명)
어지러움	9	15	17	3
피로[a]	4	5	6	1
지각 이상[b]	3	7	9	2
진정[c]	6	6	7	2
오심 및/또는 구토	3	4	4	2
근육 쇠약	1	1	2	0

* 피로는 무력증 및 권태감 관련 이상반응을 포함합니다.
† 지각 이상은 구강 지각 이상, 감각 저하와 구강 감각 저하 관련 이상반응을 포함합니다.
‡ 진정은 졸림 관련 이상반응을 포함합니다.

이 약을 투여한 환자의 2% 미만에서 발생하지만 위약 투여 환자보다 더 빈번하게 발생하는 이상반응은 다음과 같습니다.
현훈, 혈중 장애, 기면, 시각 장애, 이상한 느낌, 딸기나 추운 느낌, 두근거림, 졸음, 멀미, 안절부절, 수면 교란과 이상한 꿈을 포함한 수면 이상, 근육 연축, 시지 불편감, 인지변화, 혼돈, 다행감, 흥분 불편감 언어 이상 호흡 곤란 및 확진

이 약을 투여한 환자에서 혈관 확장 반진 및 광민감성 반응을 포함한 과민성 반응이 발생하였습니다. 임상 시험에서 이 약을 투여한 환자의 0.2%에서 과민성 반응이 보고되었으며 이 중 대부분 환자에서는 보고되지 않았습니다. 중대하거나 중증 과민성 반응이 발생하면 적절한 치료를 시작하고 이 약의 투여를 중단해야 합니다.
이 약의 투여로 인해 심박수 감소와 혈압 증가가 나타날 수 있습니다.
•심박수 감소 : 이 약은 평균 5 - 10 bpm의 심박수 감소와 관련 있는 반면 일부 환자는 평균 2 – 5 bpm의 감소와 관련 있습니다. 심박수를 낮추는 다른 약물을 복용하는 환자를 포함하여 이러한 변화에 내약성이 없는 환자에서 이 약을 투여한 후 심박수를 평가하는 것을 고려해야 합니다.
•혈압 증가 : 이 약은 단회 투여로 혈압을 증가시킬 수 있습니다. 고혈압가 아닌 건강한 자원자에서 플청성 수축기 및 이완기 혈압 기준선으로부터 위약 투여에 대한 투여 1시간 후 평균 1mmHg 증가한 대비 이 약 200mg 투여군은 평균 2 - 3mmHg 증가하였습니다. 65 세 이상의 건강한 자원자에서 플청성 수축기 혈압 기준선으로부터 위약 투여군은 투여 1시간 후 평균 4mmHg 증가한 대비 이 약 200mg 투여군은 평균 7mmHg 증가하였습니다. 투여 2시간 후에 위약 대비 이 약에 의한 혈압 증가 효과는 나타나지 않았습니다. 이 약은 허혈성 심장 질환 환자에서 철 연구되지 않았습니다. 이러한 변화가 용인되지 않을 수 있는 환자에서 이 약을 투여한 후 혈압을 평가하는 것을 고려합니다.

[국내에서 실시된 가교시험]
국내에서 실시한 3상 임상시험에서 280명의 환자에게 이 약을 투여한 결과, 가장 흔한 이상반응은 어지러움 (25.7%), 졸림(4.8%), 무력증(4.3%), 근육 쇠약(3.7%), 피로(3.2%), 감각 저하(2.7%)등의 순이었습니다.

국내 임상시험에서 중대한 이상반응은 발생하지 않았으며, 대부분 경증이었습니다. 조사된 이상반응 중 3% 이상의 빈도로 발생한 이상반응은 아래의 표와 같이 나타났습니다.

	이 약 50mg (N = 90명) %	이 약 100mg (N = 97명) %	위약 (N = 93명) %
어지러움	18.9	32.0	1.1
졸림	2.2	7.2	0
무력증	3.3	5.2	0
근육 쇠약	3.3	4.1	0
피로	3.3	3.1	0
감각저하	2.2	3.1	1.1

4. 일반적 주의
1) 이 약은 편두통으로 진단된 환자에게만 투여합니다.
2) 이 약은 유능한 운전 장애를 일으킬 수 있습니다. 운전에 관한 임상시험에서, 이 약 50mg, 100mg 또는 200mg 투여량의 단회 투여는 피험자의 운전 능력을 유의하게 변화시키지 않았습니다. 또한, 위 대비 이 약의 단회 투여군에서 투여 후 8시간에서의 졸음이 더 많이 보고되었습니다. 이 약을 복용한 후 최소 8시간 동안 자동차 운전 또는 기계 작동과 같은 운전한 정신 작업이 필요할 장재적으로 위험한 활동을 하지 않도록 합니다. 해당 사항을 판별 수 없는 환자는 이 약을 복용해서는 안 됩니다. 치료자와 환자는 환자가 자신의 운전 능력과 이 약으로 인한 손상 정도를 평가하지 못할 수 있음을 알고 있어야 합니다.
3) 이 약은 어지러움 및 진정을 포함한 중추신경계(CNS) 억제를 유발할 수 있습니다. 이 약은 기전, 기타 인지 이상반응, 시점 장시적의 이상반응 및 운전 장애를 유발할 가능성이 있으므로, 알코올 또는 다른 CNS 억제제와 함께 사용하는 경우 이 약을 주의하여 사용해야 합니다. 이 약을 복용한 후 최소 8시간 동안 환자한 정신 작업이 필요한 운전 및 기계 작업을 하지 않도록 환자에게 경고해야 합니다.
4) 임상 시험에서 세로토닌 증후군과 관련된 다른 약물은 복용하지 않은 이 약의 투여 환자에서 세로토닌 증후군과 일치하는 증후군이 보고되었습니다. 세로토닌 증후군은 이 약과 세로토닌 약물 (예: 선택적 세로토닌 재흡수 억제제 (SSRI), 세로토닌 노르에피네프린 재흡수 억제제(SNRI), 삼환계 항우울제(TCA) 및 모노아민옥시다제(MAO) 억제제)의 병용투여 시 발생할 수 있습니다. 세로토닌 증후군의 증상은 정신 상태 변화 (예: 초조, 환각, 혼수), 자율 불안정 (예: 빈맥, 불안정한 혈압, 고열), 신경근 증상 (예: 떨림, 협응 장애) 및 위장관 증상 및 징후 (예: 구역, 구토, 설사)를 포함할 수 있습니다. 증상의 발병은 대개 세로토 닌 약물 투여량 세로토닌 약물을 투여한 후 수 주에서 수 시간 내에 발생합니다. 세로토닌 증후군이 의심되면 이 약물 중단해야 합니다.
5) 급성 편두통 약물 (예: 에르고티민, 트립탄, 오피오이드 또는 이러한 약물의 병용요법)을 매일 10일 이상 투여하는 과도한 양 사용은 두통을 악화시킬 수 있으며 약물 남용 두통 (MOH)을 유발할 수 있습니다. 약물 과용 두통은 편두통과 같은 일상적인 두통 또는 편두통 발작 빈도의 현저한 증가로 나타날 수 있습니다. 과용 약물의 중단 및 급단 증상(두통의 일시적 악화를 포함)의 치료를 포함한 환자의 적절한 필요할 수 있습니다.
6) 남용 가능성 임상시험의 다수 약물 사용자(poly-drug user)(n=58)에서 이 약의 단회 경구 치료용량(100, 200mg)과 치료용량 초과량(400mg)을 알프라졸람(2mg) 및 위약과 비교하였습니다. 이 약의 모든 용량에서 위약 대비 통계적으로 로 유의하게 높은 "약물 선호" 점수가 보고되었으며, 이는 이 약이 남용 가능성이 있음을 나타냈습니다. 알프라졸람 대비 이 약을 투여 받은 대상자는 통계적으로 유의하게 낮은 "약물 선호" 점수를 보고하였습니다. 남용 가능성 임상시험에서 디행성은 이 약 200 mg, 400 mg 및 알프라졸람 2mg(43-49%)에서의 비슷한 정도로 발생했습니다. 이러한 은 이 약의 어떠한 용량 (7-11%)보다 알프라졸람 (22.6%)에서 더 많이 보고되었습니다.

2상 및 3상 임상시험에서 이 약의 치료 용량에서 위약 대비 더 큰 디행감 및 환각의 이상반응을 일으킨다는 것을 보여줍니다. 그러나 이러한 이상반응은 낮은 빈도 (환자의 약 1%)로 발생했습니다. 환자의 남용 위험성에 대해 평가하고 라스미디탄 오용 또는 남용의 징후가 있는지 관찰해야 합니다.

7) 간경화 사용에서 라스미디탄 200mg 또는 400mg을 7일 동안 매일 투여하고 갑자기 중단한 경우 신체적 금단증상이 관찰되지 않았습니다

5. 상호작용
1) 중추신경계(CNS) 억제제 : 이 약과 알코올 또는 다른 CNS 억제제의 병용 투여는 임상 시험에서 평가되지 않았습니다. 이 약이 잠재적으로 진정, 다른 인지 및/또는 신경정신기능 억제제의 상가적 효과를 일으킬 수 있으므로 알코올 또는 다른 CNS 억제제와 함께 사용할 경우 이 약은 주의해서 사용해야 합니다.
2) 세로토닌성 약물 : 이 약과 세로토닌을 증가시키는 약물 (예: SSRI, SNRI, TCA, MAO 억제제, 트라조돈 등), 덱스트로메토르판 또는 천연치료제(예: St. John's Wort)의 병용 투여는 세로토닌 증후군의 위험을 증가시킵니다. 세로토닌 증후군의 증가시킬 수 있는 약물일 경우 이 약은 주의해서 사용해야 합니다.
3) 심장 박동 장애 : 이 약은 심박수 감소와 관련이 있습니다. 약물 상호 작용 시험에서 이 약 200mg을 프로프라놀롤 투여에 추가할 경우, 프로프라놀롤 단일제 투여군의 심박수(평균 최대 19 bpm) 대비 통계 평균 5 bpm씩 심박수를 감소시켰습니다. 정도의 심박수 감소가 문제가 될 수 있는 경우 심박수를 낮추는 병용 약물을 복용하는 환자에서는 주의해서 이 약을 사용하실 필요가 있습니다.
4) P-glycoprotein(P-gp) 및 유방암 저항성 단백질 (BCRP) : 이 약은 시험관 내에서 P-gp 및 BCRP를 억제합니다. 이 약과 P-gp 또는 BCRP 기질인 약물의 병용은 피해야 합니다.

6. 임부, 수유부, 소아, 고령자에 대한 투여
1) 임부 : 임부에 대한 이 약의 안전성이 확립되어 있지 않습니다. 비임상시험에서 동물에 대한 발달 독성(태자 이상 발생, 골격 변이, 배태자 사망률 증가, 태자 체중 감소)이 관찰되었으며, 이는 랫드보다 크기나 토끼보다 적은 임상적으로 관찰된 토끼 노출에서 발생했습니다.
-동물 데이터
임신한 랫드에게 라스미디탄(0, 100, 175 또는 250 mg/kg/일)을 기관 발생 전반에 걸쳐 경구 투여 시, 중간 용량 및 고용량에서 골격 변이가 증가하고 고용량에서 태자 체중이 감소하였습니다. 고용량은 모체 독성과 관련이 있습니다. 랫트에서의 배태자 발생에 대한 이상반응에 대한 무영향 용량(100 mg/kg/일)에서의 혈장 노출(AUC)은 사람의 MRHD(최대 권장 용량)에서 혈장의 노출 대비 대략 10 배였습니다.
임신한 토끼에게 라스미디탄(0, 50, 75 또는 115 mg/kg/day)을 기관 발생 전반에 걸쳐 경구 투여 시, 기형(골격 및 내장), 골격 변이 및 배태자 사망률 증가, 모체독성과 관련된 최고 용량에서 태자 체중 감소 등이 나타났습니다. 토끼에서 배태자 발생에 대한 이상반응에 대한 무영향 용량(75 mg/kg/일)에서의 혈장 노출(AUC)은 사람의 MRHD에서의 혈장 노출 대비 약 16 배였습니다.

2) 수유부 : 모유 내 라스미디탄의 존재, 모유를 먹은 유아에 대한 라스미디탄의 영향, 또는 모유 생산에 대한 라스미디탄의 영향에 대한 데이터는 없습니다. 라스미디탄을 경구 투여한 랫트에서 모체 혈장의 약 3 배 수준의 라스미디탄 및 대사체가 모유로 분비되었습니다.
모유 수유의 발달 및 건강상의 이점은 이 약에 대한 모체의 임상적 필요와 이 약 또는 기저 모체 상태로부터 태아에 발생할 수 있는 잠재적 이익을 고려하여 수유부에게 이 약의 투여 여부를 결정해야 합니다.
3) 소아(18세 미만) : 소아 환자에서의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았습니다.
4) 고령자(65세 이상) : 임상시험에서 65세 이상 환자의 약 19%, 위약 2%)에서 65세 미만 환자에 대해 이 약 (14%, 위약 3%) 보다 어지러움이 더 자주 발생했습니다. 65세 이상 환자에서 65세 미만 환자에 비해 더 크게 수축기 혈압이 증가하였습니다. 이 약의 임상 시험에는 65세 이상의 환자가 젊은 환자 대비 충분히 포함되지 않아 이부를 판단할 충분한 수의 환자가 포함되지 않았습니다. 다만, 임상 약리학 시험에서 고령자 피험자에서 이 약 노출에 대한 임상적으로 유의미한 영향은 관찰되지 않았습니다.
일반적으로 노인 환자에 대한 용량 선택은 주의 용량 범위의 낮은 용량에서 시작하고, 간, 신장 또는 심장 기능의 감소 빈도가 더 높고, 동반 질환이나 다른 약물 치료의 빈도가 더 높은 것을 반영하여 신중히 투여해야 합니다.

7. 보관 및 취급상의 주의사항
1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관하도록 주의합니다.
2) 30℃ 이하 실온에서 보관합니다.
3) 다른 용기에 이주무어 넣는 것은 사고위인이 되거나 품질 유지 면에서 바람직하지 않으므로 주의합니다.

8. 전문가를 위한 정보
1) 약리작용
(1) 작용 기전
라스미디탄은 5-HT1F 수용체에 높은 친화도로 결합합니다. 라스미디탄은 아미도 5-HT1F 수용체에서 작용제 효과를 통해 편두통 치료에 치료 효과를 발휘하는 것으로 추정되지만, 정확한 기전은 알려져 있지 않습니다.
(2) 약력학
심장 전기 생리학 : 최대 권장 일일 복용량의 두 배 용량에서 이 약은 임상적으로 의미있는 정도로 QTc 간격을 연장하지 않습니다.
2) 약동학적 정보
(1) 흡수, 분포, 대사 제거
① 흡수 : 경구 투여 후, 라스미디탄은 T_{max} 중앙값 1.8시간으로 빠르게 흡수됩니다. 편두통 환자에서 라스미디탄의 습수 또는 약물 동태학은 편두통 발작 중인지 발작 사이 기간 동안 차이가 없었습니다.
라스미디탄의 고지방 식사와의 투여는 평균 라스미디탄 C_{max} 와 AUC를 각각 22% 및 19% 증가시키고 T_{max} 중앙값을 1시간 지연시킵니다. 이러한 노출 차이는 임상적으로 유의하지 않을 것으로 예상됩니다. 라스미디탄은 유효성 입증 임상시험에서 음식에 관계없이 투여되었습니다.
② 분포 : 라스미디탄의 시험 혈장 단백질 결합은 대략 55% – 60%이며, 1b – 500 ng/mL 의 농도와 무관합니다.
③ 제거 : 라스미디탄의 기하 평균 소실반감기(t½)는 대략 5.7 시간입니다. 대일 투여하는 경우 라스미디탄의 축적이 관찰되지 않았습니다. 라스미디탄은 주로 대사를 통해 제거되며, 주요 경로는 케톤 환원입니다. 신장을 통한 배설은 라스미디탄 제거의 비주요 경로입니다.
④ 대사 : 라스미디탄은 주로 비 CYP 효소에 의해 크 및 간질 대사됩니다. 다음과 같은 효소(MAO-A, MAO-B, 알리빗모노옥시제나제 3 (FMO-3), CYP450 환원 효소, 진핀 산화 효소, 알코올 탈수소 효소, 알데히드 탈수소 효소 및 알도케톤환원효소)가 라스미디탄의 대사에 관여하지 않습니다. 라스미디탄의 대사체 M7(피페리진 고리에서의 산화) 및 M18(M7 및 M8 경로의 조합)는 약리학적으로 비활성인 것으로 간주됩니다.
⑤ 배설 : 소변에서 변하지 않은 라스미디탄의 회수는 남성과 여성의 모두에서 유사합니다. 소변에서 대사체 S-M8 혹은 투여량의 약 66%를 차지했으며, 투여 후 48시간 이내의 회수에서 대부분을 차지했습니다.

(2) 특정 인구
① 나이, 성별, 민종/인종 및 체중 : 집단 약동학 (PK) 분석에 기초하여, 연령, 성별, 인종/민족 및 체중은 라스미디탄의 약동학(C_{max} 및 AUC)에 유의한 영향을 미치지 않았습니다. 따라서 연령, 성별, 인종/민족 또는 체중에 따라 용량 조정이 필요하지 않습니다.
② 고령자 : 65세 이상 시험에서 65세 이상 대조군에서 라스미디탄 투여 시 45세 이하 대조군 ($AUC_{0-\infty}$)가 26% 높았고, C_{max}는 21% 높았습니다. 이러한 노출 차이는 임상적으로 유의하지 않을 것으로 예상됩니다.
③ 신장애 : 임상 약리학 시험에서, 중증의 신장애가 있는 피험자 (eGFR<30 mL/min/1.73 m²)에 대한 라스미디탄의 투여는 정상 신기능을 가진 대상자에 비해 $AUC_{0-\infty}$가 18% 더 높고 C_{max}가 13% 더 높았습니다. 신기능에 따라 용량을 조정할 필요는 없습니다.
④ 간장애 : 임상 약리학 시험에서, 경증 및 중등도의 간 손상이 있는 대상자 (각각 Child-Pugh Class A 및 B)는 정상 간기능을 가진 대상자와 비교하여 각각 11% 및 35% 높은 라스미디탄 노출($AUC_{0-\infty}$)을 나타냈습니다. C_{max}는 경증과 중등도 간장애 환자에 비해 각각 19% 및 33% 더 높았습니다. 이러한 노출 차이는 임상적으로 유의하지 않을 것으로 예상됩니다. 라스미디탄의 사용은 중증 간장애 대상자에서 연구되지 않았습니다.
(3) 약물 상호 작용 시험
① 라스미디탄이 다른 약물에 영향을 주는 가능성
• 약물 대사 효소 : 라스미디탄은 CYP2D6의 시험관 내 억제제이지만 다른 CYP450효소의 활성을 유의하게 억제하지는 않습니다. 알려진 CYP2D6 기질인 메스트로페제톤의 노출에 대한 라스미디탄의 영향의 모델링 및 시뮬레이션은 라스미디탄이 CYP2D6를 임상적으로 유의하게 억제할 가능성이 없음을 나타냈습니다. 라스미디틴, M7, S-M8 및 |S, R|-M18은 모노아민옥시다제 A (MAO-A)의 가역적 또는 시간 의존적 억제제가 아닙니다. 라스미디탄 메틸 투약액도 각각 CYP3A, CYP1A2 및 CYP2C9의 기질인 미다졸람, 카페인 또는 톨부타미이드의 PK를 변화시키지 않았습니다. 라스미디탄과 수면트틴은 프로프라놀롤 또는 토피라에이트의 노출에 임상적으로 의미있는 변화를 초래하지 않았습니다.
• 약물 수송체 : 라스미디탄은 P-gp 및 BCRP를 시험관 내에서 억제합니다. 라스미디탄은 시험관 내에서 OCT1을 억제합니다. 그러나, 라스미디탄 및 수마트립탄 (OCT1 기질)을 이용한 약물-약물 상호 작용 시험에서, 수마트립탄 PK의 변화는 관찰되지 않았습니다. 라스미디탄은 시험 유출 수송체 MATE1 및 MATE2를 시험관 내에서 억제합니다.
② 다른 약물이 라스미디탄에 영향을 줄 가능성
• 약물 대사 효소 : 라스미디탄은 주로 CYP 효소에 의해 간 및 간 외 대사를 거칩니다. 따라서, CYP 억제제 또는 유도제가 라스미디탄 약동학에 영향을 미칠 가능성은 낮습니다. 라스미디탄과 수마트립탄은 프로프라놀롤 또는 토피라에이트의 임상 시험은 유의한 약물 상호 작용을 보이지 않았습니다.
• 약물 수송체 : 라스미디탄은 P-gp의 시험관 내 기질입니다.
3) 임상시험 정보
(1) 편두통
편두통의 급성 치료에서 이 약의 유효성은 두 개의 무작위, 이중 눈가림, 위약 대조 시험에서 입증되었습니다(시험 1 (NCT02439320) 및 시험 2 (NCT02505174)). 이 시험은 국제 두통 장애 분류 (ICHD-III) 진단 기준에 따라 신조증상이 있거나 없는 편두통 병력이 있는 환자를 대상으로 했습니다. 환자의 평균 연령은 42 세 (18-81세)였으며 주로 여성 (84%), 백인 (78%)이었습니다. 환자의 22%가 편두통 예방약을 복용하고 있었습니다. 시험1은 이 약 100mg (n=744), 200mg (n=745) 또는 위약 (n=742)으로 시험2는 이 약 50mg (n=750), 100mg (n=754), 200mg (n=750) 또는 위약 (n=751)으로 환자를 무작위 배정하였습니다. 환자들은 시험약을 복용한지 2시간 후에 환자는 구제약을 복용하도록 허용되었습니다. 그러나 오피오이드, 바비트레이트, 트립탄 및 에르고트는 시험 약물 투여 후 24시간 이내에 허용되지 않았습니다.
1 차 유효성 분석은 편두통 발생 후 4시간 이내에 중등도 내지 중증의 통증의 편두통을 치료한 환자에서 수행되었습니다. 이 약의 유효성은 시험 1 및 2에서 위약과 비교하여 2시간에서의 통증 해소 및 2시간에서의 성가심 중상 (MBS) 해소에 대한 효과에 의해 확립되었습니다. 통증 해소는 중증도 또는 중증 두통의 통증 없음으로 감소로 정의되고 MBS해소는 자가 식별된 MBS (빛공포증, 소리공포증, 또는 메스꺼움)의 부재로 정의됩니다. MBS를 선택한 환자는 추가 질문이 선택된 MBS는 빛공포증 (54%), 메스꺼움 (24%), 소리 공포증 (22%)이었습니다.
두 시험 모두에서, 이 약 투여 후 2시간 시점에서의 통증 해소 및 MBS 해소를 달성한 환자의 백분율은 위약을 투여받은 환자와 비교하여 모든 용량에서 이 약을 투여받은 환자에서 유의하게 더 높았습니다(표 1 참조).

K2900070-1220516

표 1 : 시험 1 및 2의 투여 후 편두통 유효성 평가 변수

	시험 1			시험 2			
	이 약 100mg	이 약 200mg	위약	이 약 50mg	이 약 100mg	이 약 200mg	위약
투여 후 2시간 시점에서의 통증 해소							
대상자 수	498	503	515	544	523	521	534
반응자%	28.3	31.8	15.3	28.3	31.4	38.8	21.0
위약과의 차이(%)	13	16.5		7.3	10.4	17.8	
p-값	< 0.001	< 0.001		0.006	< 0.001	< 0.001	
투여 후 2시간 시점에서의 성가심 증상 (MBS) 해소							
대상자 수	464	467	480	502	491	478	509
반응자%	41.2	40.7	29.6	40.8	44.0	48.7	33.2
위약과의 차이(%)	11.6	11.1		7.6	10.8	15.5	
p-값	< 0.001	< 0.001		0.014	< 0.001	< 0.001	

또한, 이 약 투여 후 2시간 시점에서 중등도 또는 중증에서 경증 또는 없음으로의 편두통 감소로 정의되는 통증 완화가 평가변수였습니다 (표 2 참조).

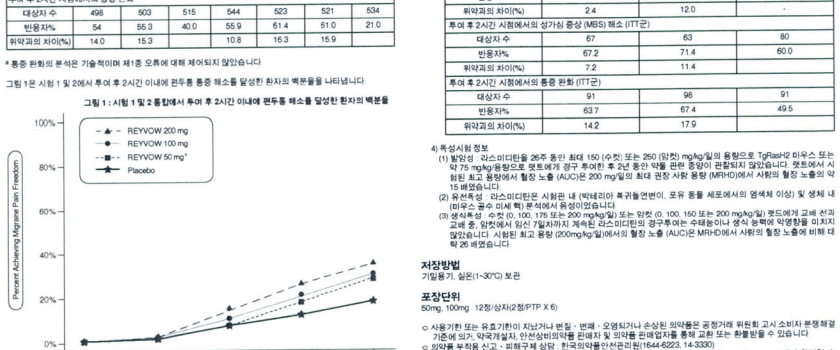
표 2 : 시험 1 및 2의 치료 후 편두통 호능 추가 평가변수

	시험 1			시험 2			
	이 약 100mg	이 약 200mg	위약	이 약 50mg	이 약 100mg	이 약 200mg	위약
투여 후 2시간 시점에서의 통증 완화							
대상자 수	498	503	515	544	523	521	534
반응자%	54	55.3	40.0	55.9	61.4	51.0	21.0
위약과의 차이(%)	14.0	15.3		10.8	16.3	15.9	

* 통증 완화의 분석은 기술적(DI 제1종 오류에 대해 제어되지 않았습니다

그림 1은 시험 1 및 2에서 투여 후 2시간 이내에 편두통 통증을 달성한 환자의 백분율을 나타냅니다.

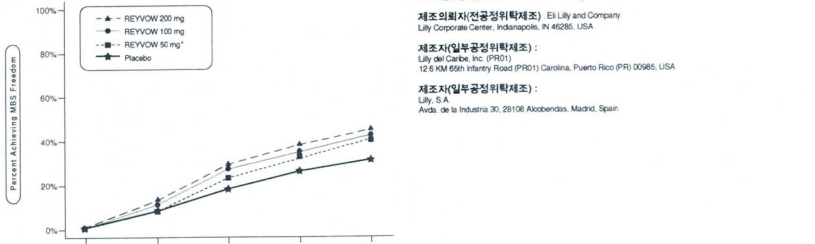
그림 1 : 시험 1 및 2 통합에서 투여 후 2시간 이내에 편두통 해소를 달성한 환자의 백분율



*50mg 군은 시험2에만 포함되었습니다.

그림 2는 시험 1 및 2에서 2시간 이내에 MBS 해소를 달성한 환자의 백분율을 나타냅니다.

그림 2 : 시험1 및 2 통합에서 2시간 이내에 MBS 해소를 달성한 환자의 백분율



*50mg 군은 시험2에만 포함되었습니다.

(2) 운전에 미치는 영향
컴퓨터 기반 운전 시뮬레이션을 사용한 무작위, 이중 눈가림, 위약 및 활성 대조, 5주기 교차 시험에서 90명의 건강한 자원자(평균 연령 34.9 세)에 이 약 50 mg, 100 mg, 200 mg, 알프라졸람 1 mg 및 위약을 투여한 후 90분 후에 운전 능력을 평가하였습니다. 1차 결과 측정은 주행 성능 척도인 SDLP (Standard Deviation of Lateral Position)의 위약과의 차이였습니다. 투여 후 90분에 SDLP 값은 이 약 50 mg, 100 mg 또는 200 mg 투여 후 위약과 유의하게 다르지 않았습니다. 대조적으로 알프라졸람 1 mg은 위약과 비교하여 SDLP 값을 유의하게 증가시켰습니다.
67명의 건강한 자원자(평균 나이 32.8세)에 대해 평균 SDLP를 1차 평가변수로 사용하여 컴퓨터 기반 시뮬레이션 운전 성능을 평가한 알프라졸람 1 mg, 이 약 100 mg 또는 200 mg 및 위약을 비교하는 4주기 교차 시험에서 이 약 100mg 또는 200mg을 투여한 후 8, 12 및 24시간에 운전 능력을 평가하였습니다. 디펜히드라민 50mg을 양성 대조군으로 사용하였습니다. 평균 SDLP는 이 약 100 또는 200 mg 및 이주 후 시간 이상에서 운전 장애에 대한 역치에 도달하지 않았습니다.
(3) 국내 가교 임상시험
한국인을 대상으로 무작위, 이중눈가림, 위약대조 시험을 실시하였습니다. 전조증상이 있거나 없는 편두통 환자 294명 (이 약 50 mg (n=96), 100 mg (n=100) 또는 위약 (n=96))으로 무작위 배정되었습니다. 환자들은 시험약 복용 2시간 후부터는 구제약을 복용하도록 허용되었습니다. 그러나 시험 약물 투여 후 24시간 이내에 오피오이드, 바비트레이트 트립탄 및 에르고트는 시험 약물 투여 후 24시간 이내에 허용되지 않았습니다.
1 차 유효성 분석은 중증증 및 중증도의 편두통 발생 후 4시간 이내에 이 약을 투여한 환자에서 수행되었습니다. 이 약의 유효성은 시험 1 및 2에서 위약과 비교하여 2시간에서의 통증 해소 및 2시간에서의 성가심 중상 (MBS) 해소에 대한 효과에 의해 확립되었습니다. 통증 해소는 중증도 또는 중증 두통의 통증 없음으로 감소로 정의되고 MBS해소는 자가 식별된 MBS (빛공포증, 소리공포증, 또는 메스꺼움)의 부재로 정의됩니다. MBS를 선택한 환자는 추가 질문이 선택된 MBS는 빛공포증 (54%), 메스꺼움 (24%), 소리 공포증 (22%)이었습니다.
두 시험 모두에서, 이 약 투여 후 2시간 시점에서의 통증 해소 및 MBS 해소를 달성한 환자의 백분율은 위약을 투여받은 환자와 비교하여 모든 용량에서 이 약을 투여받은 환자에서 유의하게 더 높았습니다(표 3 참조).

표 3 : 국내 임상시험에서 치료 후 편두통 유효성 평가 변수

	이 약 50mg	이 약 100mg	위약
투여 후 2시간 시점에서의 통증 해소 (mITT군)			
대상자 수	88	97	89
반응자%	19.3	28.9	16.9
위약과의 차이(%)	2.4	12.0	-
투여 후 2시간 시점에서의 성가심 증상 (MBS) 해소 (ITT군)			
대상자 수	67	63	80
반응자%	67.2	71.4	60.0
위약과의 차이(%)	7.2	11.4	
투여 후 2시간 시점에서의 통증 완화 (ITT군)			
대상자 수	91	96	91
반응자%	63.7	67.4	49.5
위약과의 차이(%)	14.2	17.9	

4) 특성시험 정보
(1) 발암성 : 라스미디탄을 26주 동안 최대 150 (수컷) 또는 250 (암컷) mg/kg/일의 용량으로 TgRasH2 마우스 또는 97 mg/kg/일까지 또는 랫트에게 경구 투여한 후 2년 동안 암을 관찰하지 관찰되지 않았습니다. 랫트에서 시험된 최고 용량에서 혈장 노출 (AUC)은 200 mg/일의 최대 권장 사람 용량 (MRHD)에서 사람의 혈장 노출의 약 15 배였습니다.
(2) 유전독성 : 라스미디탄은 시험관 내 (박테리아 복귀돌연변이, 포유 동물 세포에서의 염색체 이상) 및 생체 내 (우모 골수 염색 체) 분석에서 음성이었습니다.
(3) 생식독성 : 수컷 (0, 100, 175 또는 200 mg/kg/일) 또는 암컷 (0, 100, 150 또는 200 mg/kg/일) 랫드에게 교배 전지표에 걸 암컷에 대한 이주 투여한 후 라스미디탄 경구투여는 수태능이나 생식 동물의 무영향을 미치지 않았습니다. 시험된 최고 용량 (200mg/kg/일)에서의 혈장 노출 (AUC)은 MRHD에서 사람의 혈장 노출에 비해 대략 26 배였습니다.

저장방법
기밀용기, 실온(1~30℃) 보관

포장단위
50mg, 100mg 12정/상자(2정/PTP X 6)

○ 사용기한 또는 유효기한이 지난거나 변질 · 변패 · 오염되거나 손상된 의약품은 공정거래 위원회 고시 소비자 분쟁해결 기준에 의거 교환 또는 환불하실 수 있습니다.
○ 의약품 복작용 신고 · 피해구제 상담 한국의약품안전관리원(1644-6223, 14-3330)
○ 이 설명서는 2022년 5월 16일자로 작성되었으며 이후로 변경된 내용은 홈페이지(www.ildong.com)에서 확인할 수 있습니다.

수입처 :

일동제약주식회사

서울특별시 서초구 바우뫼로 27길 2
소비자상담실 : (전화)080-022-1010 www.ildong.com

제조의뢰자(전공정위탁제조) : Eli Lilly and Company
Lilly Corporate Center, Indianapolis, IN 46285, USA

제조자(일부공정위탁제조) :
Lilly del Caribe, Inc. (PR01)
12.6 KM 65th Infantry Road (PR01) Carolina, Puerto Rico (PR) 00985, USA

제조자(일부공정위탁제조) :
Lilly, S.A
Avda. de la Industria 30, 28106 Alcobendas, Madrid, Spain