사용상의주의사항

1. 경고

중증의 운동이상증 혹은 신경이완제악성증후군(Neuroleptic Malignant Syndrome, NMS) 후 이차적으로 발생한 횡문근융해증은 파킨슨씨병 환자에서 드물게 보고되었다. 엔타카폰을 투여받은 환자에서 횡문근융해증이 보고되었다. 횡문근융해증 및 고열을 동반한 NMS는 운동신경 증상(근육강직, 간대성근경련, 진전), 정신 상태의 변화(초조, 혼동, 혼수), 고열, 자율신경계 이상(빈맥, 혈압 불안정), 혈중 크레아틴 포스포키나제 상승 등을 증상으로 한다. 각각의 경우에 따라 이러한 증상들 중 일부만 나타날 수 있다. NMS의 적절한 치료에는 조기 진단이 매우 중요하다. 항파킨슨씨병 약물들을 갑자기 중단할 때 근육강직, 고열, 정신 상태의 변화 및 혈중 크레아틴 포스포키나제 상승 등을 동반한 NMS 유사 증후군이 보고되었다. 특히, 엔타카폰의 갑작스런 감량이나 중단 후 NMS가 보고되었다. 엔타카폰 시판 후, 몇몇 유사한 증상과 증후를 동반한 예가 드물게 보고되었다.

필요하다고 판단될 경우, 이 약 투여를 서서히 중단하고 기타 도파민성 치료제로 시작해야 한다. 이 약을 서서히 감량함에도 불구하고 증상 및 증후가 나타나면 레보도파의 증량이 필요할 수도 있다.

처방시 현재 이 약을 투여받고 있던 환자를 엔타카폰 없이 레보도파/탈탄산효소 억제제로 전환할 경우 주의해야 한다. 필요하다고 판단될 경우, 서서히 진행하도록 하며, 레보도파의 증량이 필요할 수도 있다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 레보도파, 카르비도파, 엔타카폰 및 기타 이 약의 성분에 과민성인 환자

2) 임부 및 수유부

3) 중증의 간 장애 환자

4) 협우각성 녹내장

5) 미진단성 피부질환이 의심되거나 흑색종의 병력이 있는 환자

6) 크롬친화성 세포종 환자에게 투여 시 고혈압 위기의 위험을 증가시킬 수 있다.

7) 비선택적 모노아민산화효소(MAO-A 및 MAO-B) 억제제(phenelzine, tranylcyprormine)및 선택적 MAO-A 및 MAO-B 억제제와 병용 투여해서는 안 된다. 이 억제제들은 이 약 치료 개시 최소 2주 전 중단 되어야 한다.

8) 신경이완제악성증후군(Neuroleptic Malignant Syndrome, NMS) 및/또는 비외상성 횡문근융해증 병력이 있는 환자

9) 이 약은 백당(sucrose)을 함유하고 있으므로, 과당 불내성(fructose intolerance), 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-glalactose malabsorption) 또는 수크라제-이소말타아제 기능부전의 희귀한 유전적 장애가 있는 환자에게는 투여하면 안된다.

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 간장애 또는 신장애가 있는 환자

2) 위궤양 혹은 십이지장궤양 병력이 있는 환자

3) 경련을 경험한 환자

4) 허혈성 심질환, 중증 심혈관계 또는 호흡기계 질환자

5) 폐질환, 기관지 천식 또는 내분비계 질환이 있는 환자

6) 심근경색 병력이 있고 심근경색 후 발생한 방실결절성 및 심실부정맥 환자

7) 정신질환을 앓고 있거나 그 병력이 있는 환자

8) 만성 광우각성 녹내장 환자 - 안압이 잘 조절되고 안압 변화에 대해 주의 깊게 모니터하며 투여할 수 있다.

9) 엔타카폰의 작용기전으로 인해 catechol기를 포함한 약물의 대사를 간섭하여 그 작용을 증강시킬 수 있다. 그러므로 COMT(Catechol-O-Methyl Transferase)에 의해 대사되는 약물을 투여하고 있는 환자에게는 신중히 투여 한다.

10) 이 약은 기립성 저혈압을 유발할 수 있으므로 기립성 저혈압을 유발할 수 있는 타약물을 투여받고 있는 환자에게는 이 약을 주의하여 투여해야 한다.

11) 임상연구에서 도파민성 효능약(bromocriptine), selegiline 또는 amantadine과 엔타카폰을 투여한 환자에서 위약을 투여한 경우와 비교시 운동장애와 같은 도파민성 이상반응이 더 일반적으로 발생하였다. 그러므로 엔타카폰을 투여받고 있지 않던 환자를 이 약으로 전환하는 경우 타 항파킨슨 약물의 용량을 조절해야 할 수도 있다.

4. 이상반응

1) 안전성 프로파일 요약

이 약의 이상반응 중 가장 자주 보고된 것은 운동 장애로, 약 19%의 환자들에게서 나타났다. 구토와 설사를 포함한 위장 증세가 각각 약15%와 12%의 환자들에서 보고되었고, 근육과 근골격, 그리고 결합 조직의 통증이 약 12%의 환자들에게서 나타났으며 유해하지 않은 색뇨증(소변이 적색~갈색으로 변화)이 약 10%의 환자들에게서 나타났다. 심각한 위장 출혈(흔하지 않게)과 혈관부종(드물게)이 이 약 또는 엔타카폰과 레보도파/도파탈탄산효소 억제제를 병용 투여한 임상시험 결과에서 나타났다. 비록 임상시험 자료에서 사례가 확인되지 않았지만, 이 약의 복용으로 심각한 간염(주로 담즙분비정체 동반), 횡문근융해 및 신경이완제악성증후군이 나타날 수 있다.

2) 이상반응 표

표 1에 제시된 이상 반응은 3,230명의 환자들을 대상으로 한 11개의 이중맹검 임상시험(이 중 1,810명에게는 이 약 또는 엔타카폰과 레보도파/도파탈탄산효소 억제제가 병용 투여 되었고, 다른 1,420명에게는 레보도파/도 파탈탄산효소 억제제와 위약 또는 카버골린이 병용 투여 되었다.)의 결과 및 엔타카폰이 레보도파/도파탈탄산 효소 억제제의 병용 요법으로 시판 된 이후의 시판 후 자료로부터 수집되었다.

* 이상반응은 발생 빈도에 따라 가장 흔하게 나타난 것부터 다음 기준에 따라 분류되었다 : 매우 흔하게(>1/10), 흔하게(≥1/100, <1/10), 흔하지 않게(≥1/1,000, <1/100), 드물게(≥1/10,000, <1/1,000), 매우 드물게(<1/10,000), 빈도 불명 (임상시험 또는 역학 연구로부터 유효한 예측치를 도출할 수 없기 때문에 주어진 자료를 근거로 평가할 수 없음)

혈액 및 림프계 이상	
흔하게	빈혈
드물게	혈소판감소증
대사 및 영양 이상	
흔하게	체중 감소*, 식욕 감퇴*
정신계 이상	
흔하게	우울증, 환각, 혼돈*, 비정상적인 꿈*, 불안, 불면증
흔하지않게	정신병, 초조*
빈도 불명	자살행동, 도파민조절장애(Dopamine Dysregulation Syndrome, DDS)
신경계 이상	
매우 흔하게	운동이상증*
흔하게	파킨슨병 악화(예. 운동완만)*, 떨림, on and off 현상, 근긴장이상, 정신장애(예.기억장애,치 매), 졸음, 어지러움*, 두통
빈도 불명	신경이완제악성증후군*

눈 이상	
흔하게	시야흐림
심장계 이상	
흔하게	심근경색증 이외의 허혈성 심질환 (예. 협심증)**, 불규칙한 심장리듬
흔하지 않게	심근경색**
혈관 이상	
흔하게	기립성 저혈압, 고혈압
흔하지 않게	위장관 출혈
호흡, 가슴, 종격 이상	
흔하게	호흡곤란
위장관계 이상	
매우 흔하게	설사*, 구역*
흔하게	변비*, 구토*, 소화불량, 복통 및 복부불쾌감*, 구강건조*
흔하지 않게	대장염*, 연하곤란
간-담도계 이상	
흔하지 않게	간기능 검사치 이상*
빈도 불 명	간염(주로 담즙분비정체 동반)
피부 및 피하조직 이상	
흔하게	발진*, 다한증
흔하지 않게	뇨 이외의 변색(예. 피부, 손톱, 머리카락, 땀)*
드물게	혈관부종
빈도 불 명	두드러기*
근골격계 및 결합조직 이상	
매우 흔 하게	근육, 근골격계 및 결합조직 통증*
흔하게	근육연축, 관절통
빈도 불명	횡문근융해*
신장 및 요로 장애	
매우 흔하게	색뇨증*
흔하게	요로감염
흔하지 않게	요 저류
전신 증상 및 투여부위 상태	
흔하게	가슴통증, 말초부종, 쓰러짐, 보행장애, 무력증, 피로
흔하지 않게	권태감

* 주로 엔타카폰 투여에서 기인했거나 레보도파/도파탈탄산효소 억제제 단독 투여군에 비해 엔타카폰 병용 투여군에서 더 자주(임상 시험 결과의 최소 1%의 이상의 빈도) 발생한 이상 반응

** 심근경색증과 이외의 허혈성 심질환 발생률(각각 0.43%와 1.54%)은 엔타카폰을 투여받은 운동동요증상을 경험한 2,082명의 환자를 포함한 13개의 이중맹검 시험의 분석결과임.

3) 이상반응 설명

주로 엔타카폰 투여에서 기인했거나 레보도파/도파탈탄산효소 억제제 단독 투여군에 비해 엔타카폰 투여군에서 더 자주 발생한 이상반응들은 표1에 별표(*)로 표시되었다. 이들 중 일부는 도파민 활성 증가(예. 운동이상증, 구역 및 구토)와 관련이 있으며, 투여 초기에 가장 흔하게 나타난다. 레보도파를 감량하여 이러한 도파민성 반응의 중증도와 빈도를 감소시킬 수 있다. 활성 물질인 엔타카폰이 직접적인 원인인 것으로 알려져 있는 이상반응은 거의 없으나, 색뇨증(소변이 적색~갈색으로 변화)은 엔타카폰의 직접적인 원인으로 알려져 있다. 어떤 경우, 엔타카폰은 피부, 손톱, 머리카락 및 땀 등의 변색도 유발할 수 있다. 표 1에 별표(*)로 표시된 다른 이상반응들은 임상시험결과 레보도파/도파탈탄산효소 억제제 단독 투여군 보다 엔타카폰 투여군에서 더 자주 발생한 이상반응과 엔타카폰 시판 후 개별 안전성 정보보고에 의해 수집된 이상반응이다.

레보도파/카르비도파로 인한 경련은 아주 드물게 발생하였으나 레보도파/카르비도파 투여와의 인과 관계는 밝혀지지 않았다.

도파민 효능제 및 이 약을 포함한 다른 도파민성 약물로 치료받은 파킨슨 병 환자들은, 특히 투여량이 높을 때, 병적 도박, 성욕 증가, 성욕 과다 및 다른 절박한 욕구(예, 충동조절장애, 쇼핑강박, 상동증, 강박사고, 강박반응성장애)를 나타내었는데, 이것은 일반적으로 투여량 감소나 치료 중단으로 회복이 가능하다. 레보도파와 엔타카폰의 병용 투여는 낮 시간의 과도한 졸음 및 갑작스런 수면 증상과 관련이 있다.

도파민 조절장애는 레보도파/카르비도파로 치료받는 환자들 중 일부에서 나타나는 중독 질환이다. 영향을 받은 환자들은 운동증상 조절에 충분한 용량 이상의 도파민성 약물을 강박적으로 남용하는 양상을 보이며, 이에 따라 일부 사례에서는 심각한 이상 운동증이 나타날 수 있다.

5. 일반적 주의

1)본제는 레보도파를 포함하고 있으나, 약물에 의해 유발된 추체외로 증상의 치료에는 권장되지 않는다.

2)이 약을 투여 받는 모든 환자들은 정신적 변화(예, 환각, 정신병), 자살 성향을 동반한 우울증, 기타 반사회적인 행동들이 나타나는지 주의깊게 모니터해야 한다.

3)전신 마취를 요하는 경우, 환자가 경구로 액체 및 약물을 섭취할 수 있는 동안은 이 약을 투약한다. 일시적으로 투약을 중단해야 할 경우, 이후 다시 경구 투여가 가능해지면 바로 동일한 용량으로 재개할 수 있다.

4)이 약을 장기 복용할 경우, 정기적인 간기능 검사, 혈액 검사, 심혈관계 기능 및 신기능 검사가 권장된다.

5)레보도파와 병용하여 엔타카폰 투여 시 파킨슨씨병 환자에서 졸음, 갑작스런 수면증상 등이 보고되었으므로 이 약을 투여 중인 환자는 이러한 증상이 없어질 때까지 자동차운전등 위험이 수반되는 기계조작을 하지 않도록 주의한다. 또한 레보도파, 카르비도파와 엔타카폰을 병용 시 어지러움과 기립성 저혈압 증후가 나타날 수 있다.

6)도파민 수용체 차단제, 특히 D2 수용체 길항제와 항정신병약물의 병용 투여 시에는 주의하여야 하며, 특히 항파킨슨 효과의 저하나 파킨슨씨병 증상의 악화가 나타나는지 주의깊게 살펴보아야 한다.

7)설사를 보인 환자는 과도한 체중 감소가 나타날 가능성을 피하기 위해 체중에 대한 관리가 권장된다. 이 약 투여와 연관성이 의심되는 지속된 설사는 대장염의 징후일 수 있다. 지속된 설사가 나타날 경우, 약물 투여를 중단하고 적절한 임상적 처치와 조사를 고려해야 한다.

8)상대적으로 짧은 기간에 진행성 식욕부진, 무력증 및 체중 감소를 경험한 환자들에는 간기능 검사를 포함하여 전반적인 건강 검진이 고려되어야 한다.

9) 이 약을 투여 받은 환자에서 충동조절장애가 나타나는지 모니터링하여야 한다. 환자 및 보호자는 이 약을 비롯하여 레보도파를 함유하는 도파민 효능약의 투여로 인해 병적인 도박, 성욕증가, 성행동과잉, 충동구매, 대식증 또는 강박적 식사 등의 충동조절장애와 관련된 증상이 나타날 수 있음을 알고 있어야 한다. 이러한 증상이 나타나는 경우에는 치료의 재검토가 권장된다.

10)레보도파/카르비도파는 소변검사지를 사용하여 뇨중 케톤을 측정할 때 위양성 반응을 나타낼 수 있으며, 뇨를 가열처리 해도 이 반응 결과는 변하지 않는다. 또 포도당산화효소시험법 사용 시 당뇨에 대해 위음성 반응이 나타날 수 있다.

11) 도파민조절장애는 레보도파/카르비도파로 치료받는 환자들 중 일부에서 나타나는 중독 질환으로, 약물의 과다 복용을 일으킨다. 치료를 시작하기 이전에, 환자 및 보호자에게 도파민 조절장애의 잠재적인 발생 위험에 대해 경고해야 한다.

6. 상호작용

1)지금까지 이 약과 다른 표준 항파킨슨 약물과의 병용 투여를 금지할 만한 상호작용은 보고된 바 없다.

2)다른 항파킨슨약물 : 고용량의 엔타카폰은 카르비도파의 흡수에 영향을 미칠 수 있다. 그러나 권장요법(엔타카폰 200mg씩 1일 최대 10회까지 투여)대로 투여시 카르비도파와의 상호작용은 관찰되지 않았다. 또한 레보도파/ 도파탈탄산 효소억제제를 투여받는 환자에서 반복 투여를 통해 엔타카폰과 셀레길린의 상호작용을 연구했으나 상호작용은 관찰되지 않았다. 이 약과 셀레길린의 병용투여시 셀레길린의 1일 용량은 10mg을 초과해서는 안 된다. 이 약은 엔타카폰을 함유하고 있으므로 엔타카폰(콤탄정)과 병용하여 투여하지 않는 것이 좋다.

3)항고혈압약물 : 항고혈압약물을 복용하고 있는 환자에게 레보도파를 투여 시 증후성 기립성저혈압이 나타날 수 있다. 항고혈압 약물의 용량 조절이 필요할 수도 있다.

4)항우울제 : 레보도파/카르비도파와 삼환계 항우울제를 병용시 드물게 고혈압 및 운동이상증 등이 보고되었다. 건강한 지원자에 대한 1회 투여 시험에서 엔타카폰과 imipramine 또는 moclobemide 간 상호작용이 관찰되었으나 약력학적 상호작용은 관찰되지 않았다. 많은 수의 파킨슨씨병 환자들이 레보도파, 카르비도파와 엔타카폰과 함께 MAO-A억제제, 삼환계 항우울제, desipramine, maprotiline, venlafaxine과 같은 노르아드레날린 재흡수 억제제와 COMT에 의해 대사되는 catechol 구조 약물 등을 포함한 여러 약물들을 투여 받았다. 약력학적 상호작용이 관찰되지 않았음에도 불구하고 이러한 약제들과 이 약을 병용 시에는 주의하도록 한다.

5)기타약물 : 도파민 수용체 차단제(항정신병약물 ; phenothiazine, butyrophenones 및 항구토제 ; 메토클로프라미드), 페니토인, 파파베린 등은 레보도파의 효과를 감소시킬 수 있다. 이러한 약물을 이 약과 함께 복용 중인 환자들은 약효의 감소에 대해 주의 깊게 모니터링 하도록 한다.

6)엔타카폰은 in vitro에서 cytochrome P450 2C9 수용체에 대해 친화성을 보이므로 이 효소에 의해 대사되는 약물(예, S-와파린)의 대사에 영향을 미칠 가능성이 있다. 그러나 건강한 지원자를 상대로 한 상호작용 관찰 시험에서 엔타카폰은 S-와파린의 혈중농도에는 영향을 미치지 않았고 R-와파린의 AUC를 18% 증가시켰다(90% 신뢰구간 : 11-26%).INR 수치는 평균 13% 상승하였다(90% 신뢰구간 : 6-19%).따라서 와파린을 투여받고 있는 환자가 이 약 투약을 시작할 경우 INR 수치의 조절이 권장된다.

7)기타상호작용 : 레보도파가 수용체에 대해 몇몇 아미노산과 경쟁하므로, 고단백식단에 의해 이 약의 흡수가 저해될 수 있다.

레보도파와 엔타카폰은 위장관에서 철과 킬레이트를 형성할 수 있다. 그러므로 이 약과 철제제는 적어도 2-3시간의 간격을 두고 투여해야 한다.

이 약은 피리독신(비타민 B6)을 포함하는 비타민 제제를 복용하는 파킨슨씨병 환자에게 투여될 수 있다.

8)in vitro 시험 : 엔타카폰은 diazepam, ibuprofen을 포함한 여러 다른 약물과 결합하는 사람의 알부민결합 위치II와 결합한다. In vitro연구에 의하면 이러한 약물들의 치료 농도상 유의성 있는 변동은 나타나지 않았다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1)임부 : 레보도파/카르비도파/엔타카폰 병용 투여가 임부에 미치는 영향은 알려진 바 없으나, 레보도파 및 레보도파/카르비도파는 토끼에서 장기 및 골격 기형을 유발하였다. 따라서 이 약은 임신 중 사용하면 안 된다.

2)수유부 : 레보도파는 사람의 모유를 통해 분비된다. 레보도파 투여 기간에 모유 분비가 억제되었다. 동물시험에서 카르비도파와 엔타카폰은 모유로 분비되었으나 사람에서는 알려지지 않았다. 신생아에 대한 레보도파, 카르비도파, 엔타카폰의 안전성은 알려지지 않았으므로 이 약 투여 중 수유를 해서는 안 된다.

3)수태능 : 엔타카폰, 카르비도파 또는 레보도파 단독 비임상연구에서 수태능과 관련된 이상 반응은 관찰되지 않았다. 엔타카폰, 레보도파 및 카르비도파를 병용 투여한 동물의 수태능 연구는 수행되지 않았다.

8. 임상검사치에의 영향

레보도파/카르비도파 투여 시 임상 검사 수치 관련 다음과 같은 이상이 보고되었으므로 이 약 투여시 이에 대해 주 의할 필요가 있다.

1)흔하게, 뇨중 요소 질소, 크레아티닌, 요산은 레보도파 단독 투여시보다 레보도파/카르비도파 투여 시 더 낮게 나타났다. 일시적인 이상 현상은 혈중 요소 농도, AST(SGOT), ALT(SGPT), LDH, 빌리루빈, 알칼린 포스파타제 상승 등이다.

2)레보도파 단독 혹은 레보도파/카르비도파 투여시 쿠움스 시험 양성반응이 보고된 적 있으나 용혈성 빈혈은 매우 드물다.

3)헤모글로빈 및 헤마토크리트 감소, 혈당 상승 및 백혈구 증가, 뇨중 박테리아 및 혈뇨가 보고된 바 있다

9. 과량투여시의 처치

시판 후 자료에서 레보도파와 엔타카폰의 최고 일일 용량으로 각각 10,000mg과 40,000mg을 투여한 과량투여 사례가 보고되었다. 이 증례에서 급성 증상 및 징후는 초조, 혼동 상태, 혼수, 서맥, 심실성 빈맥, 체인-스토크스 호흡, 피부, 혀, 결막의 변색, 색뇨증이었다. 급성 과용량의 처치는 레보도파의 과량투여 시와 마찬가지로 대증적으로 처리한다. 그러나 피리독신은 이 약의 과량투여를 역전시키는 데는 효과가 없다. 입원이 권장되며, 즉각적인 위세척, 활성탄의 반복 투여와 함께 지지 요법을 활용한다. 이는 위장관계에서 흡수/재흡수를 감소시켜, 엔타카폰의 제거를 촉진시킬 것으로 여겨진다. 호흡계, 순환계, 신장계를 적절히 모니터링하여 적절한 보조요법을 실시할 수 있도록 한다. ECG모니터링을 시작하고 부정맥의 발생에 대해 주의 깊이 환자를 모니터링 한다. 필 요할 경우 적절한 항부정맥제를 투여하도록 한다. 환자가 이 약 외 다른 약물을 복용했을 가능성도 배제하지 않도록 한다. 과량투여 시 혈액투석의 효과에 대해서는 알려진 바가 없다.