사용상의주의사항

1. 경고

1) 로피니롤의 말초 도파민 효능작용으로 인하여 중증의 심혈관계 질환 환자는 주의하여 처치한다.

2) 항고혈압약 및 항부정맥약과의 병용투여는 연구되지 않았다. 다른 도파민 효능약과 마찬가지로 병용투여 시에 저혈압, 서맥 또는 기타 부정맥을 유발할 가능성이 있으므로 주의한다.

3) 중요한 정신질환 환자는 치료상의 유익성이 위험성을 상회한다고 판단되는 경우에만 도파민 효능약으로 처치한다.

4) 갑작스런 수면 발생 : 이 약을 투여한 환자에서 일상 활동(기계조작을 포함)을 하는 동안 극도의 졸음 및/또는 갑작스런 수면 발생이 보고되었다. 이 약을 복용하기 전에 졸음이 발생할 가능성에 주의해야 하며 이 약의 혈중 농도를 증가시킬 수 있는 진정제의 병용 또는 수면 장애와 같은 위험 인자가 고려되어져야 한다. 만약 환자가 활동적인 일상 생활(예 : 대화, 식사 등) 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 투여하지 말 것

1) 로피니롤 또는 이 약의 성분에 과민한 환자

2) 임부, 수유부 및 임신가능성이 있는 여성

3) 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(유당 함유제제에 한함).

3. 이상반응

적응증별로 나타난 이상반응은 다음과 같으며 발생빈도는 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)로 구분하였다.

1) 특발성 파킨슨씨병 임상시험

① 초기투여 환자에서 가장 흔한 부작용으로 구역, 졸음, 다리 부종, 복부 동통, 구토 및 실신 등이 보고되었으며, 임상시험 보조요법에서 가장 흔한 부작용으로 운동이상증, 구역, 환각 및 착란 등이 보고되었다.

표 1. 파킨슨씨병에 대한 임상시험에서 보고된 약물이상반응

정신계 단독요법 보조요법	 흔하게 환각 흔하게 착란, 환각
신경계 단독요법 보조요법	 매우 흔하게 졸음, 실신, 흔하게 어지러움(현훈 포함), 갑작스런 수면 매우 흔하게 운동이상증*, 흔하게 졸음, 어지러움(현훈 포함), 갑작스런 수면
위장관계 단독요법 보조요법	 매우 흔하게 구역, 흔하게 복통, 구토, 소화불량, 변비 흔하게 구역, 변비
심혈관계 단독요법 보조요법	 때때로 기립성 저혈압, 저혈압 흔하게 기립성 저혈압, 저혈압
전신 및 투여부위 단독요법 보조요법	 흔하게 말초성 부종(다리 부종 포함) 흔하게 말초성 부종

*진행성 파킨슨씨병 환자에서 이 약의 초기 용량 적정 기간 동안 운동이상증이 발생할 수 있다. 임상시험에서 레보도파 용량 감소가 운동이상증을 개선시킬 수 있는 것으로 나타났다

② 도파민 효능약과 관련 있는 체위성 저혈압 발생은 위약과 크게 다르지 않았다. 그러나 수축기 혈압 감소는 뚜렷하였다. 증후성 저혈압 및 서맥이 때때로 심하게 발생하였다.

2) 원발성 하지불안증후군 임상시험

① 하지불안증후군에 대한 임상시험에서 가장 흔한 이상반응은 환자의 38%에서 나타난 구역이었다. 이상반응은 대개 경도에서 중등도로 투여 개시 또는 용량 증가시에 발생하였으며 소수의 환자들이 이상반응으로 인해 임상시험을 중단하였다. 환자가 유의한 이상반응을 경험한다면 용량 감소가 고려되어야 한다. 이상반응이 완화되면 점차적인 증량이 다시 시도될 수 있다. 표 2는 하지불안증후군 환자에 대한 12주 임상시험에서 로피니롤 투여군의 2.0% 이상에서 위약군 보다 높은 비율로 보고된 이상반응을 제시하였다.

표 2. 하지불안증후군 환자에 대한 12주 임상시험에서 로피니롤 투여군의 2.0% 이상에서 위약군보다 높은 비율로 이상반응이 보고된 환자 수(%)

투여군	로피니롤 N=309, n(%)	위약 N=307, n(%)
구역	117(37.9)	25(8.1)
두통	69(22.3)	64(20.8)
구토	40(12.9)	5(1.6)
어지러움	38(12.3)	14(4.6)
졸음	36(11.7)	20(6.5)
상기도감염	33(10.7)	27(8.8)
피로	32(10.4)	18(5.9)
복통	22(7.1)	16(5.2)
관절통	19(6.1)	9(2.9)

상해	19(6.1)	17(5.5)
구강건조	15(4.9)	8(2.6)
통증	15(4.9)	9(2.9)
설사	14(4.5)	10(3.3)
어지러움	11(3.6)	5(1.6)
근육통	10(3.2)	7(2.3)
감각이상	9(2.9)	6(2.0)
발한 증가	9(2.9)	4(1.3)
기침	8(2.6)	5(1.6)
바이러스 감염	8(2.6)	4(1.3)
편두통	8(2.6)	4(1.3)
비염	8(2.6)	7(2.3)
부비동염	7(2.3)	2(0.7)

② 표 3은 임상시험에서 로피니롤과의 인과관계 가능성이 확인되었으며 로피니롤 투여군의 1.0% 이상에서 위약군보다 높은 비율로 보고된 이상반응을 제시하였다. 하지불안증후군 환자에 대한 임상시험에서 로피니롤의 안전성은 위약대조 12주 임상시험결과에 따라 제시되었으며, 증상 확대 및 이른 아침 반동에 대해서는 26주 이상 수행된 임상시험에서 모니터링 되었다. 이상반응은 신체 계통 및 빈도별로 제시되었다. 임상시험의 빈도는 위약군 대비 초과 발생률로 측정되어 매우 흔하게(≥1/10) 또는 흔하게(≥1/100, <1/10)로 분류되었다.

표 3. 하지불안증후군에 대한 12주 임상시험에서 보고된 약물이상반응

정신계 장애 흔하게	초조
신경계 장애 흔하게	어지러움(현훈 포함), 졸음, 실신, 증상 확대[#], 이른 아침 반동[#]
위장관계 장애 매우 흔하게 흔하게	구역, 구토 복통
전신 흔하게	피로

[#] 로피니롤로 치료하는 동안 증상 확대(증상의 더 이른 발현, 강도 증가 또는 이전에 증상이 없었던 사지로의 증상의 확산) 또는 이른 아침 반동(이른 아침시간에 증상의 재발)으로 설명되는 하지불안증후군 증상의 역설적 악화가 관찰되었다.

3) 다른 도파민성 요법과 마찬가지로, 시판 후 조사에서 극도의 졸음 및/또는 갑작스런 수면 발생이 주로 파킨슨씨병 환자에서 보고되었다. 갑작스런 수면 발생을 경험한 환자는 졸음을 억제할 수 없으며 수면 이전의 각성시에는 어떤 피로함도 느끼지 않는다. 모든 경우에 있어서 감량하거나 투약 중지시 회복되었다. 대부분 환자들은 잠재적으로 진정 작용이 있는 약물들을 병용하였다. 다른 도파민 길항제와 마찬가지로 체위성 저혈압을 포함한 저혈압이 로피니롤 투여군에서 관찰되었다.

4) 표 4는 이 약의 시판 후 조사에서 보고된 이상반응을 제시한다.

표 4. 시판 후 보고된 약물이상반응

면역계 장애	
매우 드물게	과민반응(두드러기, 혈관부종, 발진, 가려움증 포함)
정신계 장애	
때때로	망상, 편집증, 섬망을 포함한 정신이상반응(환각 제외). 충동조절에 관련된 증상, 성욕과다증을 포함한 성욕 증가, 병적 도박, 강박적 소비, 폭식, 공격성[1)]
매우 드물게	조증
충동조절장애 : 로피니롤을 포함한 도파민 효능약을 복용하고 있는 환자에서 병적 도박, 성욕 증가, 성욕과다증, 강박적 소비 또는 구매, 폭식 및 강박적 섭식이 나타났다. [1)]공격성은 강박적 증상 뿐만 아니라 정신적 반응과 연관이 있다.	
신경계 장애	
매우 드물게	극도의 졸음, 갑작스런 수면 발생[2)]
[2)]다른 도파민 효능약과 마찬가지로 극도의 졸음과 갑작스런 수면 발생이 주로 파킨슨씨병 환자에서 보고되었다. 갑작스런 수면 발생을 경험한 환자들은 수면에 대한 욕구를 억제할 수 없으며 수면 이전에 어떠한 피로함도 나타나지 않을 수 있다. 이용 가능한 시판 후 조사 자료에 따르면 감량 또는 약물 투여중지 후 환자들은 회복되었다. 대부분의 경우에서 환자들은 잠재적 진정작용을 나타내는 병용약물을 투여받았다.	
혈관계 장애	
흔하게	저혈압, 기립성 저혈압[3)]
[3)]다른 도파민 효능약과 마찬가지로 기립성 저혈압을 포함한 저혈압이 로피니롤 투여시 관찰되었다.	
전신 장애 및 투여부위 이상	
매우 드물게	약물금단증후군[4)]
[4)]도파민 효능약 금단증후군(불면, 무관심, 불안, 우울, 피로, 발한 및 통증 등)	

5) 국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 파킨슨씨병 환자 4,352명을 대상으로 실시한 시판 후 조사결과 이상반응의 발현빈도율은 인과관계와 상관없이 6.18%(269례/4,352례)로 보고되었다. 현기증이 1.77%(77례)로 가장 많았고, 그 다음은 구역 0.94%(41례), 소화불량 0.69%(30례), 운동장해 0.44%(19례), 복통 0.37%(16례), 착란 0.34%(15례)의 순으로 나타났다.

이중 파킨슨씨병 및 하지불안증후군에 대한 시판 전 임상시험에서 나타나지 않았던 새로운 이상반응으로 변비 15례, 불면 8례, 무력 5례, 진전 4례, 불안, 혼미, 열, 흉통 각 3례가 보고되었고 기타 부종, 근긴장이상, 빈뇨, 미각도착, 비정상보행, 착각, 발진, 배뇨곤란, 안면부종, 말초허혈, 식욕부진, 호흡곤란이 보고되었다.

4. 일반적 주의

1) 어떤 용량단계에서도 극도의 졸음이 발생할 경우 용량을 줄인다. 다른 부작용에서도, 감량 조절후 점진적으로 용량을 증량하는 것이 유익하다고 알려진 바 있다.

2) 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. 낮시간 동안의 극도의 졸음 및/또는 갑작스런 수면이 발생한다면 이러한 재발증상 및 졸음이 해결될 때까지 운전을 하거나 손상된 각성 능력으로 인해 심각한 상해나 사망을 야기할 수 있는 활동(즉, 기계조작)을 하지 않도록 환자에게 주의시킨다.

3) 이 약은 신경이완제에 의한 정좌불능증을 나타내는 환자의 치료에 사용해서는 안된다.

4) 때때로 서맥과 관련 있는 실신이 발생하였는데 대부분의 경우 치료를 시작한지 4주 이상 경과한 후에 발생하였고 최근의 용량증가와 연관이 있다.

5) 도파민 효능약은 용량증가 기간동안 전신 혈압조절 손상으로 기립성 저혈압이 나타날 수 있다. 따라서 도파민 효능약을 투여받고 있는 파킨슨씨병 환자들은 기립성 저혈압에 대한 증상과 징후를 주의깊게 모니터링해야 하며, 이런 위험성에 대해 알고 있어야 한다. 기립성 저혈압은 대부분의 경우 치료를 시작한지 4주 이상 경과한 후 발생하였고 최근의 용량증가와 연관이 있다.

6) 환자들은 이 약을 복용할 때 환각(비현실적인 시야, 소리 또는 감각)을 경험할 수 있다는 것을 인지해야 한다. 파킨슨씨병이 있는 고령자에서 젊은 사람보다 위험도가 더 높으며 엘-도파와 병용하거나 이 약을 고용량 복용하는 환자에게서 위험도가 더 높다.

7) 로피니롤로 치료하는 동안 증상 확대(증상의 더 이른 발현, 강도 증가 또는 이전에 증상이 없었던 사지로의 증상의 확산) 또는 이른 아침 반동(이른 아침시간에 증상의 재발)으로 설명되는 하지불안증후군 증상의 역설적 악화가 관찰되었다. 만약 이러한 증상이 발생하면 로피니롤 치료의 적절성이 검토되어야 하고, 용량 조절 또는 치료 중단이 고려될 수 있다.

8) 레보도파로 치료중인 파킨슨씨병 환자에게 이 약을 투여했을 때 레보도파에 의한 도파민성 부작용이 증강될 수 있고 기존의 운동이상증이 유발되거나 악화될 수 있다. 레보도파를 감량하면 이러한 부작용이 개선될 수도 있다.

9) 약물의 급격한 감량 및 중지, 또는 도파민성 치료법의 변경과 관련하여, 신경이완제 악성증후군과 유사한 증상이 보고되었다. 관련 증상으로는 고열, 근육경직, 의식변화, 자율신경불안증 등이 있다. 이를 예방하기 위하여, 이 약의 치료를 종료할 때에는 서서히 감량하도록 한다.

10) 환자는 충동조절장애 및 조증의 발달과 관련하여 정기적으로 모니터링되어야 한다. 환자 및 보호자는 로피니롤을 포함한 도파민 효능약을 복용하고 있는 환자에서 병적도박, 성본능(리비도) 상승, 성욕과다증, 강박적 소비 또는 구매, 폭식 및 강박적 섭식을 포함한 충동조절장애의 행동 증상 및 조증이 나타날 수 있음을 인지해야 한다. 이러한 증상이 발달하는 경우, 용량 감량 또는 서서히 용량을 감량하는 것이 고려되어야 한다. 충동조절장애는 특히 고용량에서 주로 보고되었고, 감량 또는 치료 중단 후에는 대체로 회복되었다. 몇몇 사례에서, 강박행동의 병력과 같은 위험요인이 존재하였다.

11) 이 약의 치료를 중단할 때에는 서서히 감량하면서 중단하여야 한다. 로피니롤 등 도파민 효능약의 감량 또는 복용 중단 시 비 운동성 이상반응이 발생할 수 있다. 관련 증상으로 불면, 무관심, 불안, 우울, 피로, 발한 및 통증이 있으며, 중증일 수 있다. 감량하기 전에 환자에게 위의 증상에 대해 알리고 이후 정기적으로 모니터링 해야 한다. 증상이 지속되는 경우 일시적으로 로피니롤의 증량이 필요할 수 있다.

5. 상호작용

1) 신경이완약 및 설피리드 또는 메토클로프라미드와 같은 중추에 작용하는 도파민 길항제는 로피니롤의 효과를 줄일 수 있으므로 로피니롤과의 병용투여는 피한다.

2) 돔페리돈은 말초에 작용하는 도파민 길항제로 말초 도파민성 이상반응을 조절하는 데 유용하다. 투여량 조절이 필요한 레보도파 또는 돔페리돈과의 약물동태학적 상호작용은 없었다. 일반적으로 파킨슨씨병 치료에 사용되는 약물과의 상호작용은 없으나 실제로 치료요법에 새로운 약물을 투여할 경우 주의한다. 로피니롤은 다른 도파민 효능약과 병용투여해서는 안된다.

3) 디곡신을 투여받고 있는 파킨슨씨병 환자에 대한 연구에서 용량 조절을 필요로 하는 상호작용은 없었다.

4) 이 약은 시토크롬 P450 효소 CYP1A2에 의해 주로 대사된다. 파킨슨씨병 환자에 대한 약물동력학 시험에서 시프로플록사신은 로피니롤의 Cmax와 AUC를 각각 60%, 84%까지 증가시키는 것으로 나타났다. 따라서 이 효소의 저해제(시프로플록사신, 에녹사신, 플루복사민 및 시메티딘)와의 상호작용 가능성이 있으므로 로피니롤을 투여중인 환자에서 CYP1A2를 저해하는 것으로 알려진 약물들을 투여하거나 중지할 경우 용량 조절이 필요하다.

5) 파킨슨씨병 환자에 대한 로피니롤과 대표적인 CYP1A2의 기질인 테오필린의 약물동력학 상호작용 시험에서 로피니롤 또는 테오필린의 약물동력학적 변화는 나타나지 않았다. 그러므로 CYP1A2의 기질 약물과의 병용투여에 따른 로피니롤의 약물동력학적 변화는 기대되지 않는다.

6) 호르몬대체요법(HRT)을 받고 있는 폐경기 여성 중 고용량(0.6-3mg)의 에스트로겐(특히 결합형 에스트로겐) 투여 환자에서 로피니롤의 혈장농도 증가가 평균 33%(26%-39%)까지의 로피니롤 청소율 감소와 함께 관찰되었다. 이미 호르몬대체요법(HRT)을 받고 있는 환자에서 로피니롤 투여는 일반적 방법으로 시작할 수 있다. 그러나 로피니롤을 투여하고 있는 동안 HRT를 중단하거나 시작할 경우 용량 조절이 필요하다.

7) 알코올과의 상호작용 가능성에 대한 유용한 정보는 없다. 중추에 작용하는 다른 약물과 마찬가지로 환자들은 알코올과 로피니롤을 함께 복용하는데 주의한다.

8) 흡연 : 로피니롤의 경구 청소율에 대한 흡연의 영향은 조직적으로 평가되지 않았다. 흡연에 의해 CYP1A2가 유도되는 것으로 알려져 있기 때문에 흡연은 로피니롤의 청소율을 증가시킬 것으로 예측된다. 따라서 환자가 로피니롤의 투여기간 동안 흡연을 중단하거나 시작한다면 용량조절이 필요하다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부에게 투여해서는 안된다. 로피니롤의 임부에 대한 적절하고 잘 통제된 연구는 없다. 임신 중 체내 로피니롤의 혈중농도는 점진적으로 증가할 수 있다. 동물 연구에서 배·태자 독성을 보였다. 랫드를 사용한 동물시험에서 본 약물의 약리학적 작용 기전(프로락틴 분비 억제)에 의해 투여 시기에 따라 불임, 유산, 유즙 분비억제를 일으킨다. 동물시험에서 임신 랫드에 모체독성 용량으로 투여시 40mg/kg의 용량에서 유산, 60mg/kg(인체에서의 최대용량 AUC의 약 3배)에서 태자체중 감소, 90mg/kg(~5×)에서 태자사망 증가, 120mg/kg의 용량에서 태자 기형(주로 손가락 또는 발가락 기형), 150mg/kg(~9×)에서 손가락 또는 발가락의 기형과 뒷다리 척골의 골화 지연을 유발하였다. 120mg/kg(~7×)에서 랫드에 대한 최기형성 효과는 없었으며 20mg/kg의 용량에서 토끼의 발달에 영향을 주었다고 할 증후는 없었다. 토끼에서 로피니롤과 레보도파의 병용투여시(10/250mg mg/kg) 기형의 빈도 증가(주로 손가락 또는 발가락 기형)를 나타내었다.

2) 유즙 분비를 억제할 수 있으므로 수유부에게 투여해서는 안된다. 로피니롤이 사람의 모유 중으로 분비되는지에 대한 자료는 없으며, 동물시험에서 수유한 랫드의 유즙에서 로피니롤이 분비되는 것으로 나타났고, 신생자의 체중증가율의 감소, 신체발육 및 반사기능 발달의 지연이 관찰되었다.

3) 로피니롤이 사람의 수태능에 미치는 영향에 대한 자료는 없다. 암컷 랫드를 이용한 시험에서 로피니롤 노출 시 20mg/kg이상에서 착상에 영향(불임)을 미치는 것으로 관찰되었다. 수컷 랫드를 이용한 시험에서 수태능에 미치는 영향은 관찰되지 않았다.

7. 소아에 대한 투여

18세 미만의 환자에서 로피니롤의 안전성과 유효성이 확립되지 않았으므로 이러한 연령 범위의 환자에서 로피니롤의 사용은 권고되지 않는다.

8. 과량투여시의 처치

파킨슨씨병 치료과정 중에 사고에 의해 또는 의도적으로 처방량 이상의 로피니롤을 복용한 환자가 보고된 바 있다. 보고된 최대 과량투여량은 7일간 435mg(62.1mg/일)이었다. 1일 24mg 이상이 투여된 환자에서 도파민성 치료과정 중 흔하게 보고되는 이상반응(구역, 어지러움)과 함께 시각적인 환각, 땀과다증, 밀폐공포증, 무도병, 두근거림, 무력증 및 악몽 등의 증상이 보고된 바 있다. 또한 1일 24mg 미만이 투여된 환자 또는 알려지지 않은 양으로 과량 투여된 환자에서 구토, 기침증가, 피로, 실신, 혈관미주신경성 실신, 운동이상증, 초조, 가슴통증, 기립성 저혈압, 졸음 그리고 혼돈상태가 추가로 보고되었다.

이 약을 과량투여시의 증상은 일반적으로 도파민성 작용과 관련이 있다. 이러한 증상은 신경이완제 또는 메토클로프라미드와 같은 도파민 길항제의 적절한 투여에 의해 완화될 수 있으며 대증보조요법 및 심혈관계 모니터링이 권고된다.

9. 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

3) 이 약은 건조한 곳에서 25°C 이하로 보관할 것

10. 기타

1) 발암성 : 마우스와 랫드에서 2년간의 발암성 시험이 50mg/kg까지의 경구용량(AUC에 근거한 최대 권고 임상용량에 대하여 마우스는 6배, 랫드는 27배의 전신 노출)으로 시행되었다. 수컷 랫드에서 15mg/kg 이상의 용량에서 고환 Leydig세포 선종의 유의한 증가가 나타났다. 이러한 소견은 랫드에서의 저프로락틴혈증의 영향에 의한 것으로 사람과는 관련 없는 것으로 생각되었다. 암컷 마우스에서 50mg/kg(AUC에 근거한 최대 권고 임상용량의 전신 노출에 대응)의 용량에서 양성 자궁내막융종의 증가가 나타났다. 수컷 마우스 및 암컷 랫드에서는 약물과 관련된 발암성이 나타나지 않았다.

2) 변이원성 : 로피니롤은 유전자 변이 및 염색체 손상에 대한 분석에서 유전독성을 나타내지 않았다.

3) 수태능 : 교배 전/동안 및 임신기에 암컷 랫드에 투여할 때 로피니롤은 10mg/kg 이상의 경구 용량에서 착상 감소를 야기하였는데, 이러한 영향은 로피니롤의 프로락틴 억제 효과에 의한 것으로 간주되었다. 사람에서는 프로락틴이 아닌 융모성선자극호르몬이 착상을 위해 필수적이다. 임신 초기의 프로락틴 의존기(임신 0-8일) 동안 저용량(5mg/kg)의 로피니롤을 투여한 랫드 실험에서 100mg/kg까지의 로피니롤의 경구 용량은 암컷 수태능에 영향을 미치지 않았다. 10주 동안 125mg/kg의 용량으로 투여한 수컷 랫드에서 수태능에 대한 영향은 나타나지 않았다.