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 낮 시간 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 구성성분에 과민한 자

2) 중증 신기능 저하 환자 (크레아티닌 청소율 <30mL/분)

3) 간기능 저하 환자

4) 임부, 수유부 및 임신가능성이 있는 여성

5) 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. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 중증 심혈관 질환(특히 심장동맥질환) 환자에서 특히 치료 초기에서의 저혈압 위험 때문에 혈압 모니터링이 권장된다.

2) 이 약(서방정) 4mg은 황색5호(선셋옐로우 FCF, Sunset Yellow FCF) 및 황색4호(타르트라진, Tartrazine)를 함유하고 있으므로 이 성분에 과민하거나 알레르기 병력이 있는 환자에는 신중히 투여한다.

4. 이상반응

보고된 이상반응들을 발현 부위 및 빈도 별로 아래에 분류하였다. 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), 기타로 구분하였다. 아래 표는 로피니롤의 임상시험에서 보고된 이상반응들을 나타내었고, 그 발생 빈도가 위약보다 크거나 혹은 대조약보다 크거나 유사한 이상반응들이다.

각 빈도군 내에서 이상반응들을 중증도의 내림 차순에 따라 제시하였다.

<파킨슨씨병 환자에서 이 약 (서방정) (최대 24mg/일)을 투여한 임상시험에서 보고된 이상반응>

	단독 요법	병용 요법
정신 장애		
흔하게	환각	환각
신경계 장애		
매우 흔하게	졸음	운동이상증*
흔하게	어지러움, 갑작스런 수면	졸음, 어지러움, 갑작스런 수면
혈관 장애		
흔하게		기립성저혈압, 저혈압
때때로	기립성저혈압, 저혈압	
위장관 장애		
매우 흔하게	오심	
흔하게	변비	오심, 변비
전신 장애 및 투여 부위 이상		
흔하게	말초 부종	말초 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.

<파킨슨씨병 환자에서 로피니롤 일반정(최대 24mg/일)을 투여한 임상시험 및 시판 후 조사에서 보고된 이상반응>

	단독 요법	병용 요법
면역계 장애		
매우 드물게	과민반응(두드러기, 혈관부종, 발진, 가려움증 포함)	
정신 장애		
흔하게		혼돈
때때로	망상, 착각, 편집증을 포함한 정신반응(환각 이외), 충동 조절의 장애, 성욕과다증과 병적도박을 포함한 리비도증가, 강박적 소비, 폭식, 공격성*	망상, 착각, 편집증을 포함한 정신반응(환각 이외), 충동 조절의 장애, 성욕과다증과 병적도박을 포함한 리비도증가, 강박적 소비, 폭식, 공격성*

알수없음	충동조절장애 : 로피니롤을 포함한 도파민 효능약을 복용하고 있는 환자에서 병적도박, 성욕 증가, 성욕과다증, 강박적 소비 또는 구매, 폭식 및 강박적 섭식이 나타났다. *공격성은 강박적 증상 뿐만 아니라 정신적 반응과 연관이 있다.	
신경계 장애		
매우 흔하게	실신	
때때로	갑작스런 수면, 낮 동안의 과도한 졸음	갑작스런 수면, 낮 동안의 과도한 졸음
	로피니롤은 졸음과 관련이 있으며, 낮 동안의 과도한 졸음과 갑작스런 수면과 종종 관련되었다.	
혈관 장애		
때때로	기립성 저혈압 또는 저혈압(드물게 중증)	
위장관 장애		
흔하게	구토, 가슴쓰림, 복통	가슴쓰림
간담도 장애		
매우 드물게	간 반응, 주로 간 효소 증가	간 반응, 주로 간 효소 증가
전신 장애 및 투여 부위 이상		
흔하게	하지 부종	

5. 일반적 주의

1) 주요 정신 질환의 병력이 있는 환자들은 기대되는 유익성이 관련된 위험성을 상회하지 않는 한, 도파민 효능약을 투여해서는 안 된다.

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

3) 환자는 충동조절장애의 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 증상이 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.

4) 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. 낮 시간 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.

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

6) 이 약은 약물이 24시간 동안 방출되도록 디자인되었으므로, 위장관 전이가 빠르면, 약물이 불완전하게 방출되어 약물의 잔여물이 대변으로 배설될 수 있다.

7) 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.

6. 상호작용

1) 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.

2) 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 호르몬대체요법을 받고 있는 환자에서 로피니롤 투여는 일반적 방법으로 시작할 수 있다. 그러나 로피니롤을 투여하고 있는 동안 호르몬대체요법을 중단하거나 시작할 경우 임상에 근거한 용량 조절이 필요하다.

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

4) 이 약은 시토크롬 P450 동종효소 CYP1A2에 의해 주로 대사된다. 파킨슨씨병 환자에 대한 약물동태학 시험(로피니롤 일반정 2mg, 1일 3회 투여)에서 시프로플록사신은 로피니롤의 C_{max}와 AUC를 각각 60%, 84%까지 증가시키는 것으로 나타났으며 이상반응의 잠재적 위험을 가진 것으로 나타났다. 따라서 로피니롤을 이미 투여받고 있는 환자들에서 CYP1A2 효소의 저해제(시프로플록사신, 에녹사신, 플루복사민 및 시메티딘)들을 투여하거나 중지할 경우 용량 조절이 필요하다.

5) 파킨슨씨병 환자에 대한 로피니롤 일반정(2mg, 1일 3회 투여)과 CYP1A2 의 기질인 테오필린의 약물동태학적 상호작용 시험에서 로피니롤 또는 테오필린의 약물동태학적 변화는 나타나지 않았다.

6) 신경이완약 및 설피리드 또는 메토클로프라미드와 같은 중추에 작용하는 도파민 길항제는 로피니롤의 효과를 줄일 수 있으므로 로피니롤과의 병용투여는 피하여야 한다.

7) 흡연이 CYP1A2 동종효소의 대사를 유도한다. 따라서, 환자가 로피니롤의 투여기간 동안 흡연을 중단하거나 시작한다면 용량조절이 필요하다.

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

7. 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 작용기전(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/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 체중 증가율의 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.

8. 소아 및 청소년에 대한 투여

18세 미만의 소아 및 청소년에서는 안전성과 유효성이 확립되어 있지 않으므로 투여가 권장되지 않는다.

9. 과량투여시의 처치

로피니롤의 과량 투여에 따른 증상은 도파민 작용과 연관되어 있다. 이러한 증상들은 신경이완제 또는 메토클로프라미드와 같은 도파민 길항제의 적절한 투여에 의해 완화될 수 있으며 대증보조요법 및 심혈관계 모니터링이 권고된다.

10. 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