사용상의주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 협우각형 녹내장 환자 (안압 상승을 일으켜 증상이 악화될 수 있다.)

2) 이 약 및 이 약의 성분에 과민한 환자

3) 비선택적 MAO 저해제를 투여중인 환자: 이 약을 투여하기 적어도 2주 전에 비선택적 MAO 저해제를 중단한다. 단, 선택성 MAO-B 저해제(예, 셀레길린염산염)는 이 약과 병용할 수 있다. (‘5.상호작용’ 참조).

4) 미진단성 피부병변 의심 환자 및 흑색종 병력자: 레보도파는 악성 흑색종을 악화시킬 수 있다.

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 간·신장애 환자

2) 위·십이지장궤양 또는 그 병력이 있는 환자 (상부 위장관계 출혈을 일으키거나 증상을 악화시킬 수 있다)

3) 중증의 심혈관 또는 폐질환, 기관지 천식, 내분비계 질환 환자(증상이 악화될 수 있다)

4) 경련 병력이 있는 환자

5) 잔류성 방실부정맥, 결절성 부정맥 또는 심실 부정맥을 동반한 심근경색 병력이 있는 환자 (투여 초기 입원하여 심기능을 모니터링 하면서 이 약의 투여량을 조절한다.)

6) 만성 광우각형 녹내장 환자 (안압이 잘 조절되고 있는지 치료 중에 안압의 변화가 있는지 주의깊게 모니터링해야 한다)

7) 이 약은 레보도파와 마찬가지로 뇌내 도파민 증가로 인한 불수의운동, 정신장애가 나타나거나 이 약 사용으로 재발할 수 있으며, 이 경우 용량 감량이 요구될 수 있다. 자살 경향을 나타내는 우울증의 발현을 주의 깊게 관찰하고 특히 정신질환 및 그 병력이 있는 환자는 주의한다.

8) 향정신성 약물과 이 약을 병용할 때 주의해야 한다. (‘5. 상호작용’ 참조)

9) 이 약의 카르비도파 성분이 레보도파의 뇌 도달을 촉진하여 더 많은 도파민을 생성하게 하므로, 이 약 투여 시 운동이상이 레보도파를 단독 투여하던 환자보다 적은 용량에서 빨리 나타날 수 있다. 이 약을 투여 받는 환자의 경우 카르비도파-레보도파 복합제(속방정)과 비교하여 운동이상이 더 증가할 수 있다. 운동이상은 카르비도파/레보도파 복합제 치료에서의 흔한 부작용으로, 운동이상이 나타날 경우 감량 투여가 요구될 수 있다.

3. 이상반응

1) 시네메트정(레보도파-카르비도파)을 투여하여 주로 중증도 내지 중증 운동기능변동(motor fluctuation)을 보이는 환자를 대상으로 시네메트정과 이 약에 무작위 배정한 비교임상시험을 실시한 결과 이 약의 부작용 발현율 및 양상은 시네메트 정과 유사하였다.

임상적인 부작용 (발현율 1% 이상)

부작용	시네메트씨알정 (n=491) %	시네메트정 (n=524) %	부작용	시네메트씨알정 (n=491) %	시네메트정 (n=524) %
운동이상	16.5	12.2	요통	1.6	0.6
구역	5.5	5.7	구갈	1.4	1.1
환각	3.9	3.2	식욕부진	1.2	1.1
착란	3.7	2.3	설사	1.2	0.6
현기증	2.9	2.3	불면	1.2	1.0
우울	2.2	1.3	체위성저혈압	1.0	1.1
요로감염	2.2	2.3	견통	1.0	0.6
두통	2.0	1.9	흉통	1.0	0.8
비정상적 꿈	1.8	0.8	근경련	0.8	1.0
근긴장이상	1.8	0.8	감각 이상	0.8	1.1
구토	1.8	1.9	빈뇨	0.8	1.1
상기도감염	1.8	1.0	소화불량	0.6	1.1
호흡곤란	1.6	0.4	변비	0.2	1.5
“On-off“현상	1.6	1.1			

2) 임상시험 동안 이 약 또는 시네메트 정을 각각 투여한 443명, 475명 중 1% 이상에서 헤모글로빈 및 헤마토크릿 치 감소, 혈당 증가, 뇨중 백혈구 및 세균 검출, 혈뇨 등의 임상 검사상의 이상을 나타냈다.

다음은 각 임상시험에서 이 약을 투여받은 전체 748명으로부터 보고된 신체기관별 부작용이다.

전신: 무력증, 피로, 복통, 기립성 반응

심혈관계: 심계항진, 고혈압, 저혈압, 심근경색

위장관계: 위장관계 통증, 연하곤란, 가슴앓이

대사: 체중감소

근골격계: 하지통

신경정신계: 무도병, 졸음, 넘어짐, 불안, 지남력장애, 사고력 감소, 보행장애, 추체외로계 이상, 초조, 신경과민, 수면장애, 기억력 감퇴

호흡기계: 기침, 인후통, 감기

피부: 두드러기

특수감각계: 시야흐림

비뇨기계: 뇨실금

임상검사: 백혈구 수 감소, 혈청 K^+치 감소, BUN 증가, 혈청 크레아티닌 증가, 혈청 LDH 증가, 단백뇨 및 당뇨

3) 이 약 시판 후 다음과 같은 이상반응이 보고되었다.

심혈관계 : 심장박동이상, 실신

위장관계: 미각이상, 흑색 침

과민증: 혈관부종, 두드러기, 가려움증, 수포성 병변 (천포창 유사 반응 포함)

신경 정신계: 신경이완제 악성증후군 ('4. 일반적 주의' 참조), 진전의 증가, 말초신경병증, 망상과 편집증적 관념을 포함하는 정신이상 증상, 도파민조절장애(Dopamine Dysregulation Syndrome, DDS)

피부: 탈모, 홍조, 흑색 땀

비뇨생식계; 흑색 뇨

4) 다음은 레보도파 단일제 및 다른 레보도파/탈탄산효소저해제 복합제의 부작용으로 이 약에서도 발현 가능성이 있는 부작용이다.

심혈관계: 정맥염

위장관계: 위장관계 출혈, 십이지장궤양 악화, 타액분비과다, 이갈이증, 딸꾹질, 고창, 혀의 작열감

조혈계: 용혈성 및 비용혈성 빈혈, 혈소판 감소증, 백혈구 감소증, 무과립구증

과민증: 헤노호쉔라인 (Henoch-Schonlein) 자반증

대사: 체중증가, 부종

신경정신계: 운동실조, 자살경향을 동반한 우울증, 치매, 다행감, 경련 (이 약과의 상관관계는 밝혀지지 않음), 운동완서, 무감각, 근육 뒤틀림, 안검연축 (과량투여의 초기 증상일 수 있으므로 이 경우 감량을 고려한다), 개구장애, 잠재성 호르너 증후군의 악화, 악몽

피부: 악성흑색종 (1. 다음 환자에는 투여하지 말 것 항 참조), 발한

특수 감각: 안구운동발작, 동공산대, 복시

비뇨생식계: 뇨저류, 지속발기증

기타: 실신, 쉰목소리, 권태, 안면홍조, 자극감, 비정상적 숨쉬기

임상검사: 알칼린포스파타제, SGOT (AST), SGPT (ALT), 빌리루빈, 쿰스반응의 검사치 및 요산 검사치에 이상이 보고된 바 있다.

5) 시판 후 사용에서, 도파민 수용체 작용제 및/또는 기타 도파민성 약제 투여 후 그리고 드물게 이 약을 포함하는 레보도파 제제 투여 후 병적 (강박적) 도박, 성욕 증가, 성욕 과다, 강박적 소비/지출, 폭식 및 강박적 음식 섭취가 보고되었다.

4. 일반적 주의

1) 약물로 인한 추체외로계 반응의 치료에 이 약을 사용하지 않는다.

2) 레보도파 단일제를 투여 받고 있는 환자의 경우, 이 약 복용 최소 8시간 전에 레보도파 단일제 투여를 중지한다. 레보도파 서방정이었을 경우 최소 12시간 전에 투여를 중지한다.

3) 레보도파는 졸음 및 갑작스런 수면을 유발할 수 있으며, 몇몇의 경우 이 징후는 일상 활동 중 자각이나 경고 없이 나타나는 경우가 매우 드물게 보고되었다. 환자에게 이 사실에 대해 알려야 하고, 레보도파를 투여 받을 때에는 운전이나 기계 조작 시 주의해야 한다는 것을 권고해야 한다. 졸음 및 갑작스런 수면 발작을 경험한 환자는 운전이나 기계 조작을 삼가야 한다.

4) 항파킨슨 약물 투여를 갑자기 중지할 경우 근육 강직, 체온 상승, 정신 변화, 혈중 크레아틴 포스포키나제 상승 등의 신경이완제 악성증후군 유사 증상이 보고되었으므로, 특히 신경이완제를 투여받는 환자에게 이 약을 갑자기 감량 또는 중지하게 될 경우 환자를 면밀히 관찰해야 한다.

5) 레보도파와 마찬가지로 이 약 장기 투여시 간, 조혈계, 심혈관계 및 신장 기능을 주기적으로 검사한다.

6) 환자에게 충동 조절 장애가 나타나는지 정기적으로 모니터링 해야 한다. 도파민 수용체 작용제 및/또는 다른 도파민성 약제를 투여한 파킨슨병 환자에서 충동 조절 장애의 행동적 증상 (예, 병적 도박, 성욕 과다, 성욕 증가, 강박적 소비/지출, 폭식 및 강박적 음식 섭취)이 보고되었으므로 환자 및 의사가 이를 인지하여야 한다. 이러한 증상이 나타나면 이 약 투여를 검토하여야 한다.

7) 흑색종: 역학조사결과 파킨슨병 환자는 일반인보다 흑색종 발병 위험이 2 ~ 6 배 높은 것으로 나타났다. 흑색종 위험성 증가 원인이 파킨슨병인지 파킨슨병 약제 등 다른 요인인지는 밝혀지지 않았다. 따라서 환자와 의사는 이 약 사용 시 자주 정기적으로 흑색종을 모니터링 해야 한다. 피부과 전문의 등 검증된 전문가에게 정기적으로 피부 검사를 받는 것이 바람직하다.

8) 이 약은 복용 후 4 ~ 6 시간 동안 서서히 방출되는 서방성제제로서 카르비도파-레보도파 복합제(속방정)에 비하여 작용발현시간이 1시간 정도 지연될 수 있다.

5. 상호작용

1) 항고혈압약: 항고혈압약을 복용하는 환자에게 레보도파-탈탄산효소억제제 복합제를 병용투여 할 경우 체위성 저혈압 증상이 나타날 수 있으므로, 이 약 복용을 시작할 때에는 항고혈압약의 용량을 조절할 필요가 있다.

2) 도파민을 감소시키는 약물 (예, 레세르핀, 테트라베나진) 또는 저장된 모노아민을 감소시키는 약물은 이 약의 작용을 감소시킬 수 있으므로 이 약과의 병용 투여는 권장되지 않는다.

3) 도파민 D2 수용체 길항제 (향정신제인 페노치아진계, 부티로페논계 및 리스페리돈계), 이소니아지드, 페니토인, 파파베린과 병용시 이 약의 작용이 감약될 수 있다.

4) MAO 저해제를 투여받는 환자의 경우 이 약을 투여하기 적어도 2주 전에 비선택적 MAO 저해제를 중지한다. 선택성 MAO-B 저해제(예, 셀레길린염산염)는 이 약과 병용할 수 있으나, 셀레길린과 카르비도파-레보도파 병용 투여 시에는 카르비도파-레보도파 단독 투여시 나타나지 않는 심각한 기립성 저혈압이 나타날 수 있다

5) 삼환계 항우울제: 삼환계 항우울제와의 병용에 의해 드물게 고혈압 및 운동이상이 나타날 수 있다.

6) 철분염: 황산철 또는 글루콘산철과 병용투여시 킬레이트를 형성하여 카르비도파 및 레보도파의 생체내 이용률이 저하된다. 그러므로 이 약과 철분염 또는 철분염을 함유한 종합비타민의 병용투여는 주의하여야 한다.

7) 메토클로프라미드: 위배출속도를 높여 레보도파의 생체내 이용률이 증가될 수 있으나 메토클로프라미드 역시 도파민 수용체 길항제로서 영향을 미칠 수 있다.

8) 레보도파와 일부 아미노산과의 길항작용으로 고단백식이에서 이 약의 흡수가 저해될 수 있다.

6. 임부, 수유부에 대한 투여

1) 동물시험 결과, 마우스에 카르비도파-레보도파 복합제(속방정)를 최대임상용량의 20배를 투여한 결과 최기형성을 나타내지 않았다. 또한, 랫트에 레보도파 및 카르비도파를 기관형성기에 각각 최대임상용량의 2배

및 5배 투여한 결과 출산수가 감소하였고 토끼에 최대임상용량의 5/10 ~ 10/20 배의 레보도파/카르비도파를 투여한 결과 모든 용량 및 용량비에서 내장 및 골격계 이상을 나타냈다.

2) 임부를 대상으로 한 대조임상시험은 실시된 바 없으나 동물 실험에서 최기형성이 보고되었으므로 이 약은 임부 혹은 임신 가능성이 있는 여성에게 사용되어서는 안된다. 임신 가능성이 있는 여성에게 투여할 때에는 치료상의 유익성이 위험성을 상회한다고 판단되는 경우에만 투여한다.

3) 카르비도파가 사람 유즙으로 이행되는지 여부는 알려진 바 없다. 파킨슨병 환자인 수유 여성 1명의 유즙에서 레보도파가 검출되었다는 보고가 있다. 많은 약물이 인체 유즙으로 이행하며 이 경우 유아에게 심각한 이상반응을 유발할 수 있으므로 이 약이 모체에 미치는 중요성을 고려하여 수유를 중단할지 이 약을 중단할지 결정한다.

7. 소아에 대한 투여

소아에 대한 이 약의 안전성, 유효성은 입증된 바 없으므로 18세 이하 연령의 환자에게 이 약은 추천되지 않는다.

8. 고령자에 대한 투여

고령자에게 이 약을 투여할 때에는 환자의 증상을 관찰하면서 신중히 투여한다. 임상적 효과를 나타낼 수 있도록 용량의 증감을 하였기에 특별한 추천 용량은 없다.

9. 과량투여시의 처치

1) 기본적으로 레보도파 과량투여시의 처치방법과 같다. 다만 피리독신으로 이 약의 작용을 역전시키는 것은 효과적이지 않다. 즉각적인 위세척과 함께 일반적인 처치를 실시한다. 정맥 내 수액요법은 신중히 고려하고 기도를 확보하도록 한다.

2) 심전도 검사를 실시하여 부정맥 발생여부를 면밀하게 관찰하고 필요하면 부정맥 치료를 한다.

3) 이 약 외에 다른 약을 투여했을 가능성도 신중히 고려한다.

4) 이 약의 과량투여시 처치로서 혈액투석이 유용하다는 보고는 없다.

5) 랫트 또는 마우스에 대한 동물실험 결과 레보도파의 경구치사량은 1500 ~ 2000 mg/kg 정도이며 어린 랫트의 경우 800 mg/kg 이다. 또한 카르비도파의 치사량도 이와 유사하다. 카르비도파 및 레보도파 1:10 복합제의 마우스에 대한 치사량은 3360 mg/kg 이다.

10. 임상검사치에의 영향

1) 카르비도파-레보도파 제제에 의해 케톤뇨 검사테이프에 의한 요검사에서 케톤체반응이 위양성을 나타낼 수가 있으며, 이 반응은 요검체를 가열하여도 변하지 않을 것이다. 포도당산화효소방법에 의한 당뇨시험에서 위음성 반응이 나타날 수 있다.

2) 헤모글로빈 감소, 헤마토크리트 감소, 혈당증가, 백혈구 증가, 요중 세균 검출, 혈뇨 등이 보고된 바 있다.

3) 카르비도파-레보도파 제제에 의해 임상 검사에서의 다양한 이상 현상이 일어나고 이 약에 의해서도 일어날 수 있다. 이는 알칼린포스파타제, SGOT (AST), SGPT (ALT), 젖산 탈수소 효소, 빌리루빈, BUN, 크레아티닌, 요산 등의 간 기능 검사 수치의 증가 및 양성 쿰스 반응을 포함한다.

11. 기타

1) 2년 동안 랫트에 레보도파 및 카르비도파를 각각 일일 최대임상용량의 4배 및 2배 (이 약 8정에 해당) 투여한 결과 발암성을 나타내지 않았다.

2) 2년 동안 랫트에 레보도파 및 카르비도파를 각각 일일 최대임상용량의 4배 및 2배 (이 약 8정에 해당) 투여한 결과 생식기능에 영향을 미치지 않았다.