파키스정

(라사길린타르타르산염)

전문의약품

※ 의약품을 사용하시기 전에 첨부문서를 주의깊게 읽고, 의약품과 함께 보관하십시오.

[조성 · 성상]

1. 원료약품 및 그 분량 : 이 약 1정 중

■유효성분 : 라사길린타르타르산염 (불규) ····· 1.44mg(라사길린으로서 1mg)

■기타첨가제(공통) : 만니톨, 미결정셀룰로오스, 전호화전분, 시트르산수화물, 스테아르산, 옥수수전분, 탤크, 콜로이드상이산화규소

2. 성상 : 흰색의 원형 정제

[효능 · 효과] 특발성 파킨슨병의 치료

1) 초기 단독요법 또는 도파민 효능제의 보조요법

2) 갑작스 등요 증상(end of dose fluctuations)이 있는 환자에서 레보도파의 보조요법

[용법 · 용량] 이 약은 성인에게 단독요법 또는 보조요법으로 1일 1회 경구 투여한다.

1) 단독요법 또는 도파민 효능제의 보조요법: 1일 1회 1mg을 경구 투여한다. 2) 레보도파의 보조요법: 레보도파를 복용 중인 환자에게서 권장되는 초기 용량은 1일 1회 0.5mg이다. 내약성이 양호하며 충분한 임상적 반응을 보이지 않을 경우 1일 1회 1mg으로 증량할 수 있다. 이 약은 식사와 관계없이 복용할 수 있다.

[사용상의주의사항]

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약의 주성분 또는 이 약의 다른 성분에 과민성이 있는 환자

2) 다른 MAO (모노아민산화효소) 억제제 (예를 들어 처방 없이 복용 가능한 천연 약제품 (예: St. John's Wort) 포함)를 투여 중이거나 투여 중단 후 2주 이내의 환자 (4. 상호작용 항 참조)

3) 페티딘을 투여 중이거나 투여 중단 후 2주 이내의 환자 (4. 상호작용 항 참조)

4) 트리메페린을 투여 중인 환자 (4. 상호작용 항 참조)

5) 메스트롬복로핀을 투여 중인 환자 (4. 상호작용 항 참조)

6) 중등증 및 중증의 간질애 환자 (3. 이상반응 주의 항 참조)

2. 이상반응

임상시험에서 총 1,361명의 환자가 단독요법 또는 레보도파에 보조요법으로서 라사길린을 투여받았다.

1) 단독요법 임상시험 I

위약-대조 시험에서 라사길린 1mg/일을 투여한 환자군에서 더 높은 비율로 나타난 이상반응을 아래 표에 정리하였다 (라사길린군 165명, 위약군 151명).

괄호 안에는 라사길린 vs. 위약의 이상반응 발생률 (총 환자 수에 대한 %)을 각각 기재하였다.

이상반응은 발생 빈도에 따라 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).

감염 (infections and infestations)	흔하게 독감* (4.7% vs. 0.7%)
양성 · 악성 신생물 및 기타(낭종 및 용종)	흔하게 피부암(skin carcinoma) (1.3% vs. 0.7%)
혈액 및 림프계 이상	흔하게 백혈구 감소증 (1.3% vs. 0%)
면역계 이상	흔하게 알레르기 (1.3% vs. 0.7%)
대사 및 영양 이상	흔하지 않게 식욕감소 (0.7% vs. 0%)
정신계 이상	흔하게 우울* (5.4% vs. 2%), 환각 (1.3% vs. 0.7%)
신경계 이상	매우 흔하게 두통* (14.5% vs. 11.9%)
	흔하지 않게 뇌혈관사고(Cerebrovascular accident) (0.7% vs. 0%)
눈 이상	흔하게 결막염* (2.7% vs. 0.7%)
귀 및 미로계 이상	흔하게 어지러움 (2.7% vs. 1.3%)
심장 이상	흔하게 협심증 (1.3% vs. 0%)
	흔하지 않게 심근경색증 (0.7% vs. 0%)
호흡기계 흉부 및 종격동 이상	흔하게 비염* (3.4% vs. 0.7%)
위장관 이상	흔하게 고창(flatulence) (1.3% vs. 0%)
피부 · 피하조직 이상	흔하게 피부염* (2.0% vs. 0%)
	흔하지 않게 수포성발진(vesiculobullous rash) (0.7% vs. 0%)
근골격계 결합조직 이상	흔하게 근골격통* (6.7% vs. 2.6%), 관절통* (2.7% vs. 0%), 관절염(1.3% vs. 0.7%)
신장 요로계 이상	흔하게 요실禁 (1.3% vs. 0.7%)
전신 및 투여부위 이상	흔하게 말초부종 (2.7% vs. 1.3%), 권태* (2% vs. 0%)

* 위약과 비교해 2% 이상 차이나는 이상반응

2) 보조요법

(i) 임상시험 I

라사길린을 투여한 환자군 162명 중 약 8%가 위약 투여군 164명 중 약 4%가 이상반응으로 인해 시험을 중단하였다. 이렇듯 많은 환자가 시험을 중단하게 된 이상반응은 구역과 어지러움이었다.

가장 빈번하게 나타난 (라사길린 군에서 위약군보다 발생 빈도가 3% 이상 높았던) 이상반응은 말초부종, 넘어 짐, 관절통, 기침, 불면증 등이었다. 레보도파를 사용하지 않는 라사길린 보조요법 시험군에서 2% 이상이며 위 약군보다 높은 빈도로 발생했던 이상반응을 아래 표에 나타내었다.

	라사길린 1mg/162명 중 명)	위약/164명 중 명)
어지러움	7	6
말초부종	7	4
두통	6	4
구역	6	4
넘어짐	6	1
관절통	5	2
요통	4	3
기침	4	1
불면증	4	1
상기도감염	4	2
가볍생각(혼침)	3	1

(2) 임상시험 II

위약-대조 시험에서 라사길린 1mg/일 또는 라사길린 0.5mg/일을 투여한 환자군에서 2% 이상이며 위약군보다 높은 빈도로 발생한 이상반응을 아래 표에 정리하였다 (라사길린 1mg/일군 149명, 라사길린 0.5mg/일군 164명, 위약군 159명). 괄호 안에는 라사길린 1mg/일군, 라사길린 0.5mg/일군 및 위약군의 이상반응 발생률 (총 환자 수에 대한 %)을 각각 기재하였다.

이상반응은 발생 빈도에 따라 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).

위장관 이상	매우 흔하게: 구역* (12%, 10%, 8%)
	흔하게: 변비* (9%, 4%, 5%), 구토* (7%, 4%, 1%), 입마름* (6%, 2%, 3%), 설사* (5%, 7%, 4%), 복통* (5%, 2%, 1%), 소화불량 (3%, 4%, 4%)
전신 및 투여부위 이상	흔하게: 활짝 (2%, 1%, 1%)
감염 (infections and infestations)	흔하게: 감염 (3%, 2%, 2%), 인플루엔자 (2%, 1%, 1%)
손상, 중독 및 합병증	매우 흔하게: 사고성손상* (12%, 8%, 5%), 넘어짐(fall)* (11%, 12%, 8%)
신경계 이상	흔하게: 균형감소* (9%, 2%, 3%)
근골격계, 결합조직 이상	흔하게: 관절통* (8%, 6%, 4%), 경부통* (3%, 1%, 1%), 건초염* (3%, 1%, 0%)
신경계 이상	매우 흔하게: 운동이상증* (16%, 10%, 10%), 두통 (11%, 8%, 10%)
	흔하게: 졸림* (8%, 4%, 4%), 감각이상* (5%, 2%, 3%), 운동실조* (3%, 0%, 1%), 근육 긴장이상* (3%, 2%, 1%), 근무력증 (2%, 2%, 1%)
정신계 이상	흔하게: 식욕부진* (5%, 2%, 1%), 환각* (4%, 5%, 3%), 비정상적인 꿈* (4%, 1%, 1%)
호흡기계 흉부 및 종격동 이상	흔하게: 호흡장애* (3%, 1%, 2%)
피부 · 피하조직 이상	흔하게: 발진* (8%, 3%, 3%), 땀과다증* (3%, 2%, 1%)
혈관계 이상	흔하게: 기립성저혈압* (5%, 6%, 3%), 출혈* (5%, 2%, 3%), 출혈 (2%, 1%, 1%)

* 라사길린 0.5mg/일군 또는 1mg/일군에서 위약과 비교해 2% 이상 차이나는 이상반응

(3) 임상시험 III 및 IV

추가적으로 2건의 위약-대조 임상시험을 통합하고 라사길린 1mg/일군(380명)과 위약군(388명)을 비교한 결과, 다음 이상사태들이 추가로 보고되었다: 혀체중 (0.5% vs. 0.3%), 식욕감소 (2.4% vs. 0.8%), 탈락 (0.8% vs. 0.5%), 수근관 증후군 (Carpal tunnel syndrome) (1.3% vs. 0%), 골절사례 (1.0% vs. 0.3%), 뇌 혈관사고 (0.5% vs. 0.3%), 협심증 (0.5% vs. 0%). 결론 컨대는 라사길린 1mg 및 위약 군의 이상반응 발생률 (총 환자 수에 대한 %)을 각각 기재하였다.

3) 임상검사 이상반응

(i) 환자 및 적은 파킨슨병과 관련이 있는 증상이다. 시판 후 경험에서 라사길린을 복용한 파킨슨병 환자에서도 이러한 증상이 나타났다.

(2) 시판 후 조사 기간 동안, 라사길린을 복용한 환자에서 혈압상승 사례가 보고되었다. (타라민이 물무리에 함유된 음식물 및 수 없는 약 섭취한 것과 관련된 고혈압 위기 발생이 드문 경우 포함)

(3) 도파민 효능제 및 다른 도파민성 치료제를 복용하는 환자에서 병적 도박, 성욕 증가, 성욕과다증, 강박적 소비 또는 구매, 폭식, 강박적 섭식이 나타날 수 있다. 라사길린의 시판 후 보고에서 강박 행동, 강박적 사고, 충동적 행동을 포함한 충동조절장애와 유사한 양상이 보고되었다. (3. 일반적 주의 참고)

(4) 라사길린을 레보도파와 함께 사용한 경우 사례에서 저혈압 사례가 보고되었다. (3. 일반적 주의 참고)

(5) 도파민 효능제 및 다른 도파민성 치료제를 복용하는 환자에서 낮 시간 동안의 과도한 졸음(갑자수면 증을, 기면 전조, 수면발작 및 갑작스런 수면)이 나타날 수 있다. 라사길린을 도파민성 치료제와 함께 사용했을 때 임상적인 활동도중 수면에 빠지는 사례들이 보고되었다. 이 중 다수의 환자들에서는 라사길린과 도파민성 치료제를 함께 복용하면서 졸음을 경험했음이 보고되었으나, 일부 환자들은 좌초한 졸림과 같은 경고성 사전증상이 없었으며 해당 사례를 경기 직전에까지도 본인들은 주의력을 잃지 않고 있다고 인지하고 있었다. 이러한 사례들 중 일부는 치료 시작으로부터 1년 이상이 경과한 후에 발생하였다. (3. 일반적 주의 참고)

(6) 헤테드제 병증시, 급성신부전을 동반한 악성고열증이 국내 시판 후 조사에서 보고되었다.

3. 일반적 주의

1) 라사길린의 MAO-B 억제에 대한 선택성은 용량이 권장 용량을 초과해서 증가할 때, 용량 의존적으로 감소한다.

2) 혹색종: 임상 개발 프로그램 동안 흑색종 사례가 발생하여 라사길린의 투여와 연관성이 있는지 여부를 검토하였다. 역학조사 결과, 파킨슨병 자체가 흑색종을 비롯한 피부암 발생 위험의 증가와 관련 있는 것으로 추정된다. 흑색종에 대한 징가적인 모니터링이 권장되며, 의심스러운 피부 병변 발생시 반드시 전문의에게 나타내야 한다.

3) 운동이상증: 라사길린은 레보도파의 병용요법으로 투여하는 경우, 운동이상증을 유발시켜 도파민성 부작용을 증가시키고, 기존의 운동이상증을 악화시킬 수 있다. 이러한 부작용은 레보도파 용량을 감소하면 개선될 수 있다.

4) 저혈압: 라사길린을 레보도파와 함께 사용한 몇몇 환자에서 저혈압 사례가 보고되었으며, 파킨슨병 환자는 기저 보행장애가 있으므로 특히 저혈압의 이상반응이 발생하는 경우 특히 유의할 필요가 있다.

5) 충동조절장애: 도파민 효능제 및 도파민성 치료를 받은 환자에서 충동조절장애가 나타날 수 있으므로, 라사길린을 투여받는 환자는 충동조절장애의 발달과 관련하여 정기적으로 모니터링 받아야 한다. 환자 및 보호자는 라사길린을 복용하였을 때 강박행위, 강박사고, 병적 도박, 성욕 증가, 성욕과다증, 충동적 행동, 강박적 소비 또는 구매를 포함한 충동조절장애의 징후 증상이 나타날 수 있음을 인지하여야 한다.

6) 간질애 환자: 경증 간질애 환자에서 라사길린의 AUC 및 Cmax는 각각 80%, 38% 증가하고, 중등증 간질애 환자에서 AUC 및 Cmax는 각각 568%, 83% 증가했다. 따라서, 경증 간질애 환자에게 라사길린의 투여를 시작할 때는 주의해야 하며, 중등증 및 중증 간질애 환자에게 라사길린을 투여해서는 안 된다. 경증에서 중등도로 간질애가 진행되는 경우 라사길린의 투여를 중지해야 한다.

7) 신장애 환자: 경증(CLcr 50–80mL/분) 및 중등증(CLcr 30–49mL/분) 신장애 환자에서 라사길린의 약동학적 특성은 건강한 피험자와 유사했다. 이들 환자에서 용량조절은 요구되지 않는다. 라사길린은 중증 신장애 환자에서 평가되지 않았다.

8) 라사길린은 운전 및 기계 조작 능력에 영향을 미칠 수 있다. 환자는 라사길린의 운전 및 기계 조작에 부정적인 영향을 끼치지 않는다는 것이 확인될 때까지, 자동차를 포함한 위험한 기계를 다룰 때 주의해야 한다. 라사길린을 투용하면서 졸음이나 갑작스런 수면을 경험했거나, 복용 전에 그러한 경험이 있는 환자는 운전, 기계 조작, 또는 높은 지문에서의 활동 등 주의력이 저하될 경우 본인이나 타인에게 부상 또는 사망을 초래할 위험이 있는 활동을 해서는 안 된다. 라사길린을 진정제, 음주, 다른 중추신경억제제제조다에제제, 항정신병, 항우울제 계열 약물 등, 또는 라사길린의 혈중농도를 상승시키는 약물(시프로플록사신 등)과 함께 복용하는 경우 추가적인 작용이 나타날 수 있으므로 주의해야 한다.

9) 낮 시간 동안의 과도한 졸음 및 갑작스런 수면: 라사길린은 낮 시간 동안의 졸림과 졸음을 유발할 수 있으며 때때로, 특히 다른 도파민성 치료제와 함께 복용하였을 경우 임상적인 활동 도중 수면에 빠질 수 있다. 환자는 이러한 사항과 함께, 라사길린을 복용하는 동안 운전이나 기계 조작을 하는 경우 주의하도록 설명받아야 한다. 또한 졸음이나 갑작스런 수면을 경험했던 환자는 운전이나 기계 조작을 피해야 한다.

4. 상호작용

1) 고혈압 위기를 유발할 수 있는 비선택적 MAO 억제제의 위험 증가 때문에 다른 MAO 억제제처럼 없이 복용 가능한 천연 의약품(예, St. John's Wort) 포함)의 병용 투여해서는 안 된다.

2) 페티딘과 MAO 억제제(다른 선택적 MAO-B 억제제 포함)를 병용 투여한 경우 중대한 아밀린증(대테로 치명적인 경우 포함)이 보고되었다.

3) 트리메톨릴 MAO 억제제의 병용 투여시 중추 흥분이 나타나면서 설사, 빈맥, 발한, 진전, 착란, 심지어 혼수 상태 등의 세로토닌 증후군을 야기할 수 있다.

4) 덱스트로메트르판을 MAO 억제제와 병용 투여시 고도의 흥분, 정신착란 등이 나타났다는 보고가 있다.

5) 임상시험에서 라사길린과 교감신경흥분제를 병용 투여하는 것은 허용되지 않았다. 교감신경흥분제와 비선택적 MAO 억제제를 병용투여한 후, 중증의 고혈압 반응이 나타났다. 권장용량의 선택적 MAO-B 억제제와 교감신경흥분제에(예드리날 병용투여한 환자에서 고혈압 위기가 1건 보고되었다. 라사길린과 교감신경흥분제(테트라하이드로졸린)가 점두진 환인액을 병용 투여한 환자에서 혈압 상승이 보고되었다. 라사길린과 비강, 경구 및 안과용 순환계저제나 감기약과 같은 교감신경흥분제의 병용 투여는 권장되지 않는다.

6) MAO 억제제제 SSRI(선택적 세로토닌 재흡수 억제제), SNRI(세로토닌 · 노르아드레날린 재흡수 억제제), 삼환계 또는 사환계 항우울제제 병용한 환자에서 초조, 착란, 경직, 발열 및 근육경근련련을 나타나는 세로토닌 증후군이 발생하였다. 라사길린의 임상 시험에서 플루옥세틴이나 플루옥사민을 병용 투여하는 것은 허용되지 않았으나, 다음과 같은 항우울제를 병용 투여하는 것은 허용되었다: 아미트립틸린 ≤ 50 mg/일, 트라조돈 ≤ 100 mg/일, 시탈로프람 ≤ 20 mg/일, 설트랄린 ≤ 100 mg/일, 파록세틴 ≤ 30 mg/일. 임상시험 중 115명의 환자가 라사길린과 상관계 약물을, 141명의 환자가 SSRIs/ SNRIs계 약물을 병용 투여하였으며, 이 중 세로토닌 증후군이 발생한 사례는 없었다. 그러나 아무런 병용투여시 이상반응의 가능성을 배제할 수 없으므로, 라사길린과 항우울제의 병용투여는 피해야 하며, 라사길린의 투여를 중지하고 최소 14일이 경과한 후에 항우울제의 투여를 시작한다. 플루옥세틴 등 반감기가 긴 항우울제는 투여를 중지한 후 최소 5주가 경과한 후에 라사길린의 투여를 시작해야 한다.

7) 보조요법으로 레보도파를 완성적으로 투여해온 파킨슨병 환자에서, 레보도파 투여는 라사길린 클리어런스에 임상적으로 유의한 영향을 주지 않는 것으로 나타났다.

8) In vitro 대사 시험에서 cytochrome P450 1A2 (CYP1A2)가 라사길린의 대사에 관여하는 주 효소임을 확인했다. 라사길린과 시프로플록사신(CYP1A2의 저해제)을 병용 투여 시 라사길린의 혈중농도-시간곡선하면적(AUC)이 83% 증가하였다. 라사길린과 테오필린(CYP1A2의 기질)의 병용투여는 서로의 약동학에 영향을 주지 않았다. 따라서 간격한 CYP1A2 저해제는 라사길린의 혈중 농도를 변경할 수 있으므로 주의해서 투여해야 한다.

흡연 환자는 대사 효소 CYP1A2 유도로 인해 라사길린의 혈장 농도가 감소할 위험이 있다.

10) In vitro 시험에서 라사길린 1 μg/mL (1 mg 라사길린 반복 투여 후 최한순병 환자에서 평균 최고혈중농도 (Cmax)는 약 5.9–8.5 ng/mL였고, 1 μg/mL은 이 값의 160배에 해당된다)은 cytochrome P450의 동종효소들 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4, CYP4A)을 저해하지 않았다. 이 결과는 라사길린의 치료농도(therapeutic concentration)에서 라사길린이 이러한 효소의 기질을 임상적으로 유의하게 저해할 가능성이 없음을 나타낸다.

11) 라사길린과 엔타카폰의 병용투여 시 라사길린의 경구 클리어런스가 28% 증가하였다.

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC$_{0-t}$ (ng · hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax(hr)	t$_{1/2}$(hr)
대조약	아질렉트정 (라사길린메실산염) [한국로슈제약]	3.500±1.145	5.700±2.395	0.33 (0.17~1.00)	0.57±0.19
시험약	파키스젠틸리그램 (라사길린타르타르산염) [하겐보제약]	3.393±0.946	5.622±2.625	0.50 (0.17~1.00)	0.55±0.21
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		log0.9085~ 1.0457	log0.8457~ 1.0930	-	-

(AUC, Cmax, 등 : 평균값 ± 표준편차, Tmax : 중앙값(범위), n = 41)

AUC : 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 까지의 혈중농도-시간곡선하면적

Cmax : 최고혈중농도

Tmax : 최고혈중농도 도달시간

t$_{1/2}$: 말단 소실 반감기

* 비교평가항목을 로그변환한 평균치 차의 90%신뢰구간

[저장방법] 기밀용기, 실온(1~30℃)보관

[포장단위] 30정(10정/Al-Al × 3)

[제조의뢰처] Ellarmes, S.A.U.(Lacer Group) / Boters, 5 08290 Cerdanyola del Vallès Barcelona – Spain

[제조자] LACER, S.A / Boters 5 Parc Tecnologic del Vallès E-08290 Cerdanyola del Vallès Barcelona

약은 어린이의 손이 닿지 않도록 보관해야 합니다.

※ 본 제품은 "우수의약품 제조 및 품질관리기준(KGMP)"에 따라 제조 및 품질검사를 한 의약품입니다. 만약 구입시 사용기한이 경과되었거나 변질 변색 또는 이물이 발견된 경우에는 구입처를 문의해 교환해야 드립니다.

※ 이 첨부문서 작성일시(2021.04.01)이후로 변경된 내용 및 기타 자세한 의약품정보는 경보제약 홈페이지(http://www.kbpharma.co.kr)나 온라인 의약도서관(http://medrug.mfds.go.kr/)에서 확인할 수 있습니다.

※ 의약품 부작용 피해구제는 홈페이지(http://kpis.drugsafe.or.kr) 또는 전화(02-1644-6223, 14-3330)로 문의할 수 있습니다.

101 - 040121

(최종 개정연월일 2021년04월01일)

수입자 : 경보제약

본사 · 공장 : 충청북도 아산시 삼목로 174

서울 사무소 : 서울특별시 서대문구 충정로 8

소비자상담실 : 02) 365-2312

210228-01