

REQUIPTM tablet
ropinirole

RI0001.17
DW-03-11

발생이 주로 파킨슨씨병 환자에서 매우 드물게 보고되었다. 갑작스런 수면 발생을 경험한 환자는 졸음을 억제할 수 없으며 수면 이전의 각성시에는 어떤 피로함도 느끼지 않는다. 모든 경우에 있어서 감각하거나 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.

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 성욕증가, 병적 도박
병적(강박성) 도박은 소수의 환자, 주로 로피니롤을 포함한 도파민 효능약을 투여 받은 파킨슨씨병 환자에서 보고되었다. 이러한 사례들과 로피니롤의 상관관계를 규명하는 것은 곤란하다. 일부 사례에서 도박의 병력 또는 도파민 효능약의 병용과 같은 다른 요소들이 존재하였다.	
신경계 장애	
매우 드물게	극도의 졸음, 갑작스런 수면 발생
시판후 경험 동안 다른 도파민 효능약과 마찬가지로 극도의 졸음과 갑작스런 수면 발생이 주로 파킨슨씨병 환자에서 매우 드물게 보고되었다. 갑작스런 수면 발생을 경험한 환자들은 수면에 대한 욕구를 억제할 수 없으며 수면 이전에 어떠한 피로함도 나타나지 않을 수 있다. 이용가능한 자료에 따르면 갑각 또는 약물 투여중지 후 모두 회복되었다. 대부분의 경우에서 환자들은 잠재적 진정작용을 나타내는 병용약물을 투여받았다.	
혈관계 장애	
흔하게	저혈압, 기립성 저혈압
다른 도파민 효능약과 마찬가지로 기립성 저혈압을 포함한 저혈압이 로피니롤 투여시 관찰되었다.	

5) 국내 시판후 보고된 이상반응

- ① 국내에서 파킨슨씨병에 대한 재심사를 위하여 6년 동안 파킨슨씨병 환자 4,352명을 대상으로 실시한 시판후 조사결과 유해사례의 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), 운동장애 0.44%(19례), 복통 0.37%(16례), 착란 0.34%(15례)의 순으로 나타났다.
- 이중 파킨슨씨병 및 하지불안증후군에 대한 시판전 임상시험에서 나타나지 않았던 새로운 유해사례로 변비 15례, 불면 8례, 무력 5례, 진전 4례, 불안, 혼미, 열, 홍통 각 3례가 보고되었고 기타 부종, 근긴장이상, 빈뇨, 미각도착, 비정상보행, 착각, 발진, 배뇨 곤란, 안면부종, 말초허혈, 식욕부진, 호흡곤란이 보고되었다.
- ② 국내에서 하지불안증후군에 대한 재심사를 위하여 4년 동안 하지불안증후군 환자 747명을 대상으로 실시한 시판 후 조사결과 유해사례의 발현빈도율은 인과관계와 상관없이 5.89%(44례/747례, 71건)로 나타났으며, 이 중 약과의 인과관계가 있는 약물유해반응은 5.76%(43례/747례, 69건)로 보고되었다. 주 약물유해반응은 불면 1.74%(13례), 구역 1.34%(10례), 어지러움 1.07%(8례), 구토 0.80%(6례), 홍통 0.40%(3례), 졸음 0.40%(3례), 감각이상 0.40%(3례), 두통 0.40%(3례), 체중감소 0.27%(2례), 복통 0.27%(2례), 피로 0.27%(2례), 수면장애 0.27%(2례) 등의 순으로 나타났다. 중대한 유해사례는 충수염, 복통, 흑색변, 어지러움 각 1건씩 총 4건(0.40%, 3례/747례)가 보고되었으며, 이중 충수염은 약물과 인과관계가 없었다. 예상치 못한 유해사례는 체중 감소 2례, 갈증, 안구통증, 충수염, 침분비증가, 흑색변, 기역상실증 등 각 1례씩 총8례(1.07%)가 보고되었으며, 충수염을 제외하고 모두 약물과의 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응으로 나타났다.
- ③ 국내 시판 후 조사기간 동안 자발적으로 보고된 유해사례 중 예상하지 못한 유해사례로 위창자내 공기창, 소변변색, 수포가 각 1건 씩 보고되었다. 이는 불확실한 규모의 인구집단으로부터 보고되었으므로, 그 빈도 및 이 약의 인과관계를 추정하기가 어렵다.

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 파킨슨씨 병을 가진 환자에서 어떠한 사전 경고도 없이 갑작스런 수면 또는 낮시간 동안의 극도의 졸음이 드물게 발생한 경우가 있음을 환자에게 알려주어야 하며 운전 또는 기계 조작시 이러한 부작용이 발생할 경우 위험함을 주의시킨다. 낮시간 동안의 극도의 졸음 또는 활동중의 수면 발생이 나타난다면 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 정좌불능증 또는 이차성 하지불안증후군(예 : 신부전, 철결핍성 빈혈 또는 임신에 의한 경우)의 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 확대증상의 더 이른 발현, 강도 증가 또는 이전에 증상이 없었던 사지로의 증상의 확산) 또는 이른 아침 반응(이른 아침시간에 증상의 재발)으로 설명되는 하지불안증후군 증상의 역설적 약화가 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 도파민 성 부작용이 증강될 수 있고 기존의 운동이상증이 유발되거나 악화될 수 있다. 레보도파를 감량하면 이러한 부작용이 개선될 수도 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 돔페리돈의 약물동태학적 상호작용은 없었다. 일반적으로 파킨슨씨병 치료에 사용되는 약물과의 상호작용은 없으나 실제로 치료 요법에 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 경우 청소율에 대한 흡연의 영향은 조직적으로 평가되지 않았다. 흡연에 의해 CYP 1A2가 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. 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. 임부에 대한 연구는 보고된 바 없다.
- 2) 유즙 분비를 억제할 수 있으므로 수유부에 투여해서는 안된다. 동물시험에서 수유한 랫드의 유즙에서 로피니롤이 분비되는 것으로 나타났으며 신생자의 체중 증가율의 감소, 신체발육 및 반사기능 발달의 지연이 관찰되었다.

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 약용 등의 증상이 보고된 바 있다. 또한 1일 24mg 미만인 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 자궁내막용종의 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.

■ 저장방법

25°C 이하, 차광 기밀용기

■ 포장단위

리캡 정 0.25밀리그램 : 21정

리캡 정 1밀리그램 : 21정

리캡 정 2밀리그램 : 21정

의약품을 어린이의 손에 닿지 않게 보관하여야 한다.

TM = Trade Mark

※ 본 의약품은 엄격한 품질관리를 필한 제품입니다. 만약 구입시 사용기한이 경과되었거나 변질·변패 또는 오손된 제품은 약국·병원 등의 개설자에 한하여 교환하여 드립니다.

첨부문서 최종 개정 연월일 : 2011. 03. 23

기타 문의사항은 www.gskkorea.co.kr이나 아래번호에서 확인할 수 있습니다.

제 조 원 : SmithKline Beecham Pharmaceuticals SB House Brentford , Middlesex TW8 9BD, United Kingdom
수입판매원 : **글락소 스미스클라인**
서울시 용산구 한강로 2가 191
학술정보(수신자 요금부담) : 080-901-4100
기타문의(대표전화) : 02-709-4114