

듀오도파장내젤 – 2015.04.06.

효능효과

파킨슨병 치료제 투여에도 불구하고 중증의 운동기복(Motor fluctuation)을 나타내는 진행성 파킨슨병(사용가능한 모든 치료약물의 단독 및 병용 투여에도 조절되지 않는 경우에 한함)

용법용량

1. 1일량

- 1) 이 약의 하루 총 투여량은 환자별로 조절되는 3 가지 용량으로 구성된다: 아침 용량, 연속적 유지 용량 그리고 보충적인 추가 투여로, 약 16 시간에 걸쳐 투여한다. 이 약의 1 일 최대 권장용량은 레보도파로 2000mg(즉, 1 카세트/일)이다. 매일 16 시간 점적 투여가 끝나면 경피 내시경하 위루 수술(PEG-J) 관에서 펌프를 분리하고, 경구용 카르비도파/레보도파 속방정을 밤 시간에 복용한다.
- 2) 이 약의 치료는 다음의 3 단계로 시작된다. (1) 이 약 치료 전 경구용 카르비도파/레보도파 속방정으로 전환, (2) 이 약 투여 1 일의 초회 용량(아침 용량 및 연속적 유지 용량) 계산과 복용, (3) 환자별 임상반응과 내약성에 따른 용량 적정
- 3) 추가용량
이 약은 16 시간 동안 아침용량과 연속적 유지 용량으로 조절되지 않는 급성 "OFF" 증상을 조절하기 위해 사용할 수 있는 추가용량 기능이 있다. 추가 용량 기능은 이 약의 투여를 시작할 때는 1mL(레보도파로 20mg)로 설정되어야한다. 추가 용량의 조정이 필요하다면 일반적으로 2 시간 간격으로 0.2mL 씩 증가시킨다. 잦은 추가용량 주입은 이상운동증(dyskinesia)을 유발하거나, 악화시킬 수 있다.

2. 투여시작 및 적정 방법

- 1) 준비: 이 약의 투여를 시작하기 전에 모든 다른 형태의 레보도파를 투여하던 환자는 경구용 카르비도파/레보도파(1:4 비율) 속방정으로 전환해야 하고, 파킨슨병 치료를 위해 투여하는 병용약물은 안정적 용량으로 복용하고 있어야 한다. 의사는 경피 내시경하 위루술(PEG-J) 당일 아침 환자의 경구용 파킨슨 질환 치료제의 복용을 확인한다.
- 2) 투여 1 일의 초회용량 설정
 - (1) 아침용량
전 날 투여된 경구용 카르비도파/레보도파 속방정의 아침 투여량(A)으로부터 레보도파의 총량(mL)을 결정한다.
* 투여량(mL) = (A x 0.8) ÷ 20mg/mL

투여량에 비어 있는 관을 채우기 위한 용량 3mL 를 추가하고, 총량을 10~30 분간 투여한다.

(2) 지속적 유지용량

전 날 투여된 경구용 카르비도파/레보도파 속방정의 16 시간(깨어 있는 시간) 동안의 투여량으로부터 결정한다.(밤 시간에 투여된 경구용 카르비도파/레보도파 속방정의 투여량은 포함되지 않음)

전 날 투여된 경구용 카르비도파/레보도파 속방정의 16 시간(깨어 있는 시간) 동안의 총 투여량(A)에서 전날 투여된 아침 투여량(B)을 제외하고, 20mg/mL 로 나누어 mL 로 환산 후 16 시간 동안 투여한다.

$$* \text{시간 당 투여량(mL/시간)} = [(A-B) \div 20\text{mg/mL}] \div 16 \text{ 시간}$$

16 시간 점적 투여 기간 중 지속적인 또는 수많은 "OFF" 기간이 나타나는 경우 지속적 유지용량의 증가나 추가 용량 기능 사용을 고려한다. 이상운동증(dyskinesia) 또는 레보도파와 관련된 이상반응이 발생하는 경우 이상반응이 진정될 때까지 지속적 유지용량의 감량 또는 투여 중단을 고려한다.

3) 적정방법

(1) 1 일 용량은 투여 1 일 후의 환자별 임상적 증상 및 내약성에 따라 적정하고, 안정적 1 일 용량이 유지될 때까지 실시한다. 파킨슨병 치료를 위한 병용약물의 조정일 필요할 수 있다. 임상시험에서 안정적 아침 투여량 및 지속적 유지용량의 확립은 평균 5 일이 소요되었다. 추가 용량 조정은 시간이 지나면서 환자의 활동성 및 질환 진행 정도에 따라 필요할 수 있다.

(2) 아침용량

전날 투여에서 아침용량 투여 후 1 시간 이내에 부적절한 임상적 증상이 나타난 경우 다음의 기준에 따라 조정된다.(빈 관을 채우기 위한 3mL 제외하고 조정)

- 전날 아침 투여량이 6mL 이하인 경우, 1mL 까지 증량
- 전날 아침 투여량이 6mL 를 초과하는 경우, 2mL 까지 증량

전날 투여에서 이상운동증(dyskinesia) 또는 레보도파와 관련된 이상반응을 경험한 경우 1mL 까지 감량

(3) 지속적 유지용량

전날 투여와 환자의 임상적 반응에 의해 추가 투여의 횟수 및 투여량(레보도파 성분의 총량)에 따라 지속적 유지용량 증가를 고려한다.

전날 투여에서 고질적인 이상운동증(dyskinesia) 또는 다른 고질적인 이 약과 관련된 이상반응을 경험한 경우 다음의 기준에 따라 감량을 고려한다.

- 1 시간 이상 지속되는 고질적인 이상반응이 1 회 나타난 경우, 0.3mL/시간 까지 감량
- 1 시간 이상 지속되는 고질적인 이상반응이 2 회 이상 나타난 경우, 0.6mL/시간 까지 감량

3. 투여의 중단

- 1) 이 약의 갑작스러운 투여 중단이나 빠른 용량 감량은 피해야 한다. 이 약의 투여를 중단해야할 경우 점차적으로 감량하거나 경구용 카르비도파/레보도파 속방정으로 전환한다.
- 2) PEG-J 관을 사용한 경우, 관을 제거하고 그 상처를 치료함으로써 언제라도 영구 관을 통한 이 약의 투여를 중단할 수 있다. 영구 관은 숙련된 의사에 의해 제거되어야 한다.

4. 치료에 대한 모니터링

운동 기복(motor fluctuations) 재발과 함께 치료 반응이 갑작스럽게 감퇴한다면, 관의 원위부가 십이지장/공장에서 위(stomach)로 이탈했는지 의심해야 한다. 관의 위치는 X-레이로 판정하고, 관의 말단 위치를 십이지장/공장으로 조정한다.

사용상 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 레보도파, 카르비도파 또는 이 약의 첨가제에 대한 과민증
- 2) 협우각형 녹내장(narrow-angle glaucoma) 환자(안압 상승을 일으켜 증상이 악화될 수 있다)
- 3) 중증 심부전 환자
- 4) 중증 심부정맥 환자
- 5) 급성 뇌졸중 환자
- 6) 흑색종의 병력이 있거나 진단되지 않은 의심스러운 피부 병변이 있는 환자(레보도파는 악성 흑색종을 활성화시킬 수 있다.)
- 7) 비선택적 MAO 저해제 및 선택적 MAO-A 저해제 (이 약의 투여 개시 적어도 2 주 전에 투여를 중단한다. 이 약은 제조사 권장용량의 MAO-B 선택적 저해제(예, 셀레길린 염산염)와 함께 투여될 수 있다.)(5. 상호작용 참조)
- 8) 아드레날린성 약물의 금기 환자(예: 갈색세포종, 갑상선 기능 항진증, 쿠싱증후군 환자)

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 1) 이 약은 중증의 심혈관계 질환이나 폐 질환, 기관지 천식, 신장, 간 혹은 내분비 질환, 또는 소화성 궤양의 병력이 있는 환자에게 주의하여 투여한다.
- 2) 심방 결절성 부정맥(residual atrial nodal arrhythmias)이나 심실 부정맥(ventricular arrhythmias)이 있는 심근 경색 병력의 환자는 초기 용량 조정 기간 중에 심기능을 특별히 유의하여 관찰해야 한다.
- 3) 이 약을 투여한 모든 환자에 대하여 정신 변화, 자살 경향을 나타내는 우울증 및 기타 중대한 정신적 변화가 발현하는지 주의 깊게 관찰해야 한다. 과거나 현재 정신병이 있는 환자들은 주의하여 투여한다.
- 4) 도파민 수용체를 차단하는 항정신병약, 특히 D2 수용체 길항제와의 동시 투여는 주의하여야 하고, 항파킨슨병 효과가 없어지거나 파킨슨 증상이 악화되는지 주의하여 관찰한다. (5. 상호작용 참조)

- 5) 만성 광각형 녹내장(wide-angle glaucoma) 환자는, 안내압(intra-ocular pressure)이 잘 관리되고 치료 도중에 안내압 변화에 대해 주의 깊게 관찰한다면 이 약을 주의하여 투여할 수도 있다.
- 6) 십이지장궤양 또는 그 병력이 있는 환자는 출혈을 일으키거나 증상을 악화시킬 수 있으므로 주의한다.
- 7) 당뇨병 환자는 혈당치를 상승시켜 인슐린의 필요량을 증가시킨다는 보고가 있으므로 주의한다.
- 8) 이 약은 기립성 저혈압을 유발하므로, 기립성 저혈압이 있는 환자 또는 기립성 저혈압 유발 약물을 투여 받는 환자는 주의하여 투여한다. (5. 상호작용 참조)

3. 이상반응

이 약으로 빈번히 나타나는 이상반응은 복통, 기기 삽입으로 인한 합병증, 이상운동증, 과도한 육아조직, 절개부위의 홍반, 구역(nausea), 수술 후 창상 감염, 수술 후 삼출, 수술 통증, 수술 부위 반응이 있다. 이러한 이상반응의 대부분은 시험의 초기 단계에서 보고되었으며, 경피 내시경하 위루술 후 처음 28 일 간 나타났다.

임상시험

71 명의 진행된 파킨슨 병 환자에 대해 실시한 12 주 무작위 배정, 이중맹검, 이중 눈가림, 활성 대조 임상시험으로부터 이 약의 안전성을 경구용 레보도파/카르비도파 (100mg/25mg) 속방정과 비교하였다. 추가적인 안전성 정보는 진행된 파킨슨병을 대상으로 진행된 12 개월 공개 시험 및 공개 연장시험에 참여한 354 명으로부터 수집하였다.

이 약에 대한 전반적인 분석 결과, 매우 흔하게 ($\geq 10\%$) 및 흔하게 ($\geq 1\%$ 및 $< 10\%$) 약물과 연관성이 있는 이상반응이 아래 <표 2>에 나열되었다.

<표 2> 약물과 연관성이 있는 이상반응(수술적- 및 기기와 관련된 이상반응은 제외)에 대한 요약

신체 기관계	이상반응	빈도	이상반응 빈도수 (N=416) n (%)
위장관계 장애	구역	매우 흔하게	50 (12.0)
	변비	흔하게	41 (9.9)
	구토	흔하게	28 (6.7)
	복부팽만	흔하게	19 (4.6)
	소화불량	흔하게	15 (3.6)
	가스팽만	흔하게	13 (3.1)
	설사	흔하게	11 (2.6)

	구강 건조	흔하게	7 (1.7)
전신장애 및 투여부위 장애	피로	흔하게	6 (1.4)
	통증	흔하게	6 (1.4)
상해, 중독 및 수술적 합병증	낙상	흔하게	27 (6.5)
임상검사치	체중 감소	흔하게	40 (9.6)
	혈중 호모시스테인 증가	흔하게	29 (7.0)
	Vit B6 감소	흔하게	28 (6.7)
	아미노산 수치 증가	흔하게	7 (1.7)
	Vit B12 감소	흔하게	5 (1.2)
대사 및 영양 장애	식욕 감소	흔하게	16 (3.8)
	Vit B6 결핍	흔하게	15 (3.6)
	Vit B12 결핍	흔하게	6 (1.4)
	고호모시스테인혈증	흔하게	5 (1.2)
근골격계 및 결합조직 장애	근육 연축	흔하게	5 (1.2)
	목 통증	흔하게	5 (1.2)
신경계 장애	이상운동증	매우 흔하게	42 (10.1)
	파킨슨병	흔하게	33 (7.9)
	다발신경병증	흔하게	13 (3.1)
	어지러움	흔하게	11 (2.6)
	근육긴장이상증	흔하게	8 (1.9)
	On-Off 현상	흔하게	8 (1.9)
	감각이상	흔하게	8 (1.9)
	실신	흔하게	7 (1.7)
	두통	흔하게	6 (1.4)
	졸음	흔하게	5 (1.2)
진전	흔하게	5 (1.2)	
정신 장애	불면	흔하게	27 (6.5)
	환각	흔하게	24 (5.8)

	수면 발작	흔하게	20 (4.8)
	불안	흔하게	17 (4.1)
	우울	흔하게	10 (2.4)
	비정상적 꿈	흔하게	7 (1.7)
	혼돈 상태	흔하게	7 (1.7)
	수면 장애	흔하게	7 (1.7)
	초조	흔하게	5 (1.2)
	충동적 행동	흔하게	5 (1.2)
	정신 질환	흔하게	5 (1.2)
호흡계, 흉부 및 종격계 장애	입인두 통증	흔하게	20 (4.8)
	호흡 곤란	흔하게	5 (1.2)
피부 및 피하조직 장애	다한증	흔하게	10 (2.4)
	접촉성 피부염	흔하게	5 (1.2)
혈관 장애	기립성 저혈압	흔하게	21 (5.0)
	저혈압	흔하게	7 (1.7)

경피 내시경하 위루술(PEG-J)을 통하여 이 약 또는 위약을 투여받은 환자에 대한 전체 분석이 실시되었고, 시험 디자인 (이중맹검 또는 공개)과 상관없이 모든 시험에서 수술과 관련되거나 기기와 연관성이 있는 이상반응이 요약되었다.

경피 내시경하 위루술(PEG-J)에 대한 전체 분석 결과, 매우 흔하게 ($\geq 10\%$) 및 흔하게 ($\geq 1\%$ 및 $< 10\%$) 수술 및 기기와 연관성이 있는 이상반응이 아래 <표 3>에 나열되었다.

<표 3> 수술 및 기기와 연관성이 있는 이상반응에 대한 요약

신체 기관계	이상반응	빈도	이상반응 빈도수 (N=395) n (%)
위장관계 장애	복통	매우 흔하게	125 (31.6)
	공기배증(Pneumoperitoneum)	흔하게	24 (6.1)
	복부 불편감	흔하게	12 (3.0)
	복막염	흔하게	12 (3.0)
	상복부 통증	흔하게	8 (2.0)

전신장애 및 투여부위 장애	기기 삽입 합병증	매우 흔하게	155 (39.2)
	기기 어긋남	흔하게	9 (2.3)
	기기 폐색	흔하게	5 (1.3)
감염 및 침습	수술 후 창상 감염	매우 흔하게	82 (20.8)
	절개 부위 연조직염	흔하게	8 (2.0)
	수술 후 감염	흔하게	7 (1.8)
상해, 중독 및 수술 합병증	수술 통증	매우 흔하게	96 (24.3)
	절개 부위 홍반	매우 흔하게	67 (17.0)
	수술 부위 반응	매우 흔하게	46 (11.6)
	수술 후 분비물	매우 흔하게	43 (10.9)
	절개 부위 통증	흔하게	21 (5.3)
	수술 후 출혈	흔하게	12 (3.0)
	위장관 구멍 합병증	흔하게	10 (2.5)
	수술 후 불편감	흔하게	6 (1.5)
피부 및 피하조직 장애	과다 육아조직	매우 흔하게	71 (18.0)

기기 삽입으로 인한 합병증이 비-공장술(NJ) 및 경피 내시경하 위루술(PEG-J) 모두에서 흔하게 보고되었다.

비-공장술(NJ)에서 다음 중 1 개 또는 그 이상의 반응과 함께 보고되었다. : 구강인후통, 복부팽만, 복부 불편, 통증, 인후 자극, 위장 손상, 식도출혈, 불안, 연하곤란, 구토.

경피 내시경하 위루술(PEG-J)에서 다음 중 1 개 또는 그 이상의 반응과 함께 보고되었다. : 복통, 복부 불편, 복부팽만, 가스팽만, 또는 공기배증

기기 삽입의 합병증으로 함께 보고된 다른 심각하지 않은 부작용에는 복부 불편, 상복부 통증, 십이지장 궤양, 십이지장 궤양 출혈, 미란성 십이지장염, 미란성 위염, 위장관 출혈, 복막염, 공기배증, 소장궤양

장내 튜브 위치가 위(stomach)로 이탈한 경우 또는 기기의 폐색은 운동 기복 (motor fluctuation)의 재현을 유발할 수 있다.

실험실적 수치: 레보도파/카르비도파 치료로 다음과 같은 실험실적 이상이 보고되었으므로, 이 약으로 환자를 치료 시 그에 대해 알고 있어야 한다. : 혈중 요소 질소, 알칼리 포스파타제, S-AST(GOT), S-ALT(GPT), LDH, 빌리루빈, 혈당, 크레아티닌, 요산의 상승 및 콕스 검사 양성(Coomb's test), 그리고 헤모글로빈과 헤마토크리트 수치 저하. 소변 내 백혈구, 박테리아, 혈액 검출이 보고된 바 있다. 레보도파/카르비도파, 그리고 이 약은 소변 케톤 검사를 위해 디스틱 (dipstick)을 사용하면 위양성

결과를 유발할 수 있으며 이 반응은 소변 샘플을 끓여도 바뀌지 않는다. 포도당 산화 효소법 (glucose oxidase methods)은 당뇨에 대해 위음성 결과를 유발할 수도 있다.

시판 후 경험

불확실한 크기의 집단에서 자발적으로 보고된 반응들이므로, 빈도 또는 약물 노출과의 인과관계를 확립하고 예측하는 것은 가능하지 않다.

이 약을 포함한 레보도파/카르비도파 병용요법으로 치료받은 환자들에서 다발신경병증이 보고되었다. 이런 환자들의 일부에서 엽산, Vit B12, Vit B6 결핍 및 호모시스테인 증가가 관찰되었고, 이러한 비타민 결핍의 병인은 불분명하다. 다발신경병증과 이 약 또는 레보도파/카르비도파 병용요법의 상관관계는 알려지지 않았다.

시판 후 파킨슨병 환자에 이 약을 투여 시 다음의 추가적인 이상반응이 확인되었다.

혈액 및 림프계 질환: 빈혈, 백혈구 감소증, 혈소판 감소증

면역계 질환: 아나필락시 반응

대사 및 영양계 질환: 체중증가

정신질환: 자살, 자살시도, 악몽, 행복감, 치매, 공포감, 비정상적 사고, 방향감각 상실, 리비도증가 (4. 일반적 주의 참고), 감각저하

신경계: 운동 실조, 보행장애, 경련

안과질환: 허혈성 시신경병증, 시야 흐림, 안검경련, 복시

심장질환: 심계 항진, 비정상적 심박동수

혈관질환: 고혈압, 정맥염

호흡계, 흉부 및 종격 질환: 발성장애, 흉통, 흡인성폐렴, 비정상적 호흡

위장관계 질환: 위석, 허혈성 대장염, 위천공, 위장관 허혈, 위장 폐색, 위장 천공, 소장출혈, 소장 허혈, 소장 천공, 소장 궤양, 궤장염, 미각장애, 타액 분비 과다, 연하 장애, 이 갈기, 딸꾹질, 설통

피부 및 피하조직 질환: 부종, 두드러기, 가려움증, 홍반, 탈모증, 발진, 악성흑색종(1. 다음 환자에는 투여하지 말 것 참고)

신장 및 비뇨기 질환: 착색뇨, 요저류, 요실금, 지속발기증,

전신 및 투여부위 질환: 무력증, 권태감

다음과 같은 이상반응들이 도파민 약제 투여 시 관찰되었으므로 이 약 투여 시 나타날 수 있다.

혈액 및 림프계 질환: 무과립구증, 용혈성 빈혈

신경계 질환: 입벌림 장애, 항정신병약물약성증후군 (4. 일반적 주의 참고)

안과 질환: 호르너증후군, 동공산대, 안구운동발작

4. 일반적 주의

- 1) 레보도파는 파킨슨병 환자에서 졸음과 갑작스러운 수면 상태 발현이 나타난 바 있으므로 운전 및 기계 조작시 주의해야 한다.
- 2) 항파킨슨 약물 투여를 갑자기 중지할 때, 근육 경직, 체온 증가, 정신 변화(예, 초조, 혼돈, 혼수) 및 혈청 크레아티닌 포스포키나아제 증가와 같은 항정신병약물약성증후군 (Neuroleptic Malignant Syndrome; NMS) 복합 증상이 보고된 바 있다. 파킨슨병 환자에서 NMS 으로 인한 2 차성 횡문근 용해증(Rhabdomyolysis)이나 중증의 이상운동증이 드물게 관찰된 바 있다. 따라서, 레보도파/카르비도파 복합제 용량을 갑자기 감량하거나 투여를 중지할 때, 특히 환자가 항정신병약을 투여 중인 경우, 환자를 주의 깊게 관찰해야 한다.
- 3) 중추 도파민 작용을 증가시키는 약물 및 이 약과 같이 파킨슨병 치료제로 일반적으로 사용되는 약물을 한 개 이상 복용하는 동안, 강한 도박의 충동, 성충동 및 기타의 강한 충동의 증가를 경험하거나 이러한 강한 충동의 조절불능을 경험한 환자들이 보고되었다. 약물들이 원인인지 증명되지는 않았으나, 약물의 용량을 줄이거나 복용을 중단했을 때 이러한 충동들이 사라진 경우가 보고되었다. 처방의들은 이 약 투여 시 도박 충동의 생성 또는 증가, 성충동 및 기타의 강한 충동의 증가에 대해 환자에 질문하여야 하며, 환자에게서 이러한 경향이 나타날 경우 용량 감소 또는 투약 중단을 고려하여야 한다.
- 4) 역학 조사에 따르면, 파킨슨 병 환자들이 일반인들에 비해 흑색종이 발현될 위험이 더 높게 나타났다. 파킨슨병에 의한 것인지 파킨슨 약물과 같은 다른 요인에 의한 것인지는 불분명하다. 따라서 이 약을 투여할 때는 환자와 의료진들이 정기적으로 흑색종에 대한 모니터링 하도록 하게 한다. 정기적인 피부 검사가 적절히 자격이 있는 자(예, 피부과전문의) 에 의해 수행되는 것이 이상적이다.
- 5) 레보도파 유발성 이상운동증을 피하기 위하여 이 약의 용량을 하향 조정해야 할 수도 있다.
- 6) 이 약의 연장치료기간 동안 간, 조혈계, 심혈관계 및 신기능에 대한 정기적 평가가 권장된다.
- 7) 상복부 부위에 이전에 시행된 수술은 위루술(gastrostomy)이나 공장조루술 (jejunostomy) 시행에 어려움을 줄 수 있다.
- 8) 위석, 장폐색증, 삽입 부위 부식/궤양, 장 출혈, 장 허혈, 장 막힘, 장 천공, 궤장염, 복막염, 공기배증, 수술 후 상처부위 감염 등의 합병증이 임상시험에서 보고되었다. 복통은 위 합병증의 증상일 수 있다. 어떤 경우에는 수술 및 사망과 같은 중대한 결과를 유발할 수 있다. 위와 관련된 증상을 경험한다면 의사에게 알리도록 환자들에게 조언해야 한다.
- 9) 이 약은 약물에 의해 유발된 추체외로 반응에 대한 치료제로 권장되지 않는다.
- 10) 전신마취를 위해 이 약을 일시적으로 중단하는 경우 환자가 투여 가능할 때까지 투여하고, 다시 환자가 투여가 가능해지면 즉시 유지량으로 투여한다.
- 11) 이약에는 카르비도파의 분해산물이며, 유전독성 및 발암가능성이 있는 히드라진이 함유되어 있다. 이 약의 평균 1 일 권장량인 100g 에 레보도파 2g, 카르비도파 0.5g 이 함유되어 있고, 히드라진은 4mg/일을 포함한다. 히드라진의 노출이 임상적 의미는 확인되지 않았다.

5. 상호작용

이 약에 대한 상호작용 연구는 수행되지 않았다. 다음은 레보도파/카르비도파 병용투여에 대해 알려진 상호작용이다. 이 약을 다음의 약물과 병용투여 시 주의가 필요하다.

1) 혈압강하제

이미 혈압강하제를 투여하고 있는 환자에 레보도파와 탈카르복실효소 저해제를 병용하여 추가 투여하는 경우 증상성 체위성 저혈압이 일어난 바 있다. 혈압강하제의 용량 조절이 필요할 수 있다.

2) 항우울제

삼환계 항우울제와 카르비도파/레보도파 제제의 병용 투여에서 고혈압 및 이상운동증 등의 이상반응이 드물게 보고된 바 있다.

3) 항콜린제

항콜린제는 레보도파와 진전을 감소시키는 작용에 대하여 동반 상승효과를 나타낼 수 있다. 그러나 두 제제를 병용 투여 시, 비정상적인 불수의 운동 현상이 악화될 수 있다. 항콜린제는 레보도파의 흡수를 감소시켜 레보도파의 효과를 낮출 수 있으므로 이 약의 용량 조절이 필요할 수 있다.

4) COMT 저해제

COMT(카테콜-O-메틸 전이효소) 저해제와 이 약의 병용투여는 레보도파의 생체이용률을 증가시킬 수 있다. 이 약의 용량 조절이 필요할 수 있다.

5) 기타 의약품

(1) 도파민 수용체 길항제 (페노치아진, 부티로페론 및 리스페리돈 등의 일부 항정신병 약물과 메토클로프라마이드 등의 항구토제), 벤조디아제핀, 이소니아지드, 페니토인, 파파베린은 레보도파의 치료 효과를 감소시킬 수 있다. 이러한 약물을 이 약과 함께 복용하는 환자들은 치료 반응 소실 여부에 대해 주의 깊게 관찰해야 한다.

(2) 이 약은 MAO-B 에 선택적인 MAO 저해제(예, 셀레길린 염산염)의 권장 용량과 동시에 투여할 수 있다. 셀레길린과 레보도파/카르비도파의 병용투여는 중대한 기립성 저혈압과 관련이 있다.

(3) 아만타딘은 레보도파와 동반 상승효과를 일으켜 레보도파와 관련된 이상반응이 증가할 수 있다. 이 약의 용량 조절이 필요할 수 있다.

(4) 교감신경흥분제는 레보도파와 관련된 심혈관계 이상반응을 증가시킬 수 있다.

(5) 레보도파는 위장관에서 철분과 킬레이트를 형성하여 레보도파 흡수가 감소될 수 있다.

(6) 레보도파는 일부 아미노산과 길항작용이 있기 때문에, 고단백 식이 중의 환자에서 레보도파의 흡수가 방해될 수 있다.

(7) 이약과 제산제를 병용 투여 시 레보도파의 생체이용율에 미치는 효과는 연구된 바 없다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부를 대상으로 실시한 임상시험은 없다. 레보도파/카르비도파는 토끼에서 내장 및 골격 기형을 일으켰다. 사람에게 대한 잠재적 위험은 알려져 있지 않다. 모체에 대한 이득이 태아에 대한 위험 가능성을 상회할 경우에만 임신 중에 이 약을 사용한다.

- 2) 레보도파와 그 대사체는 모유로 분비된다. 레보도파 투여 중에 모유 분비가 억제된다는 근거가 있다. 카르비도파나 그 대사체가 사람의 모유로 분비되는지는 알려져 있지 않다. 동물 실험 결과, 카르비도파의 모유로 분비가 입증되었다. 신생아/유아에서 레보도파와 카르비도파의 안전성은 알려지지 않았다. 이 약은 수유부에 투여하지 않는다.
- 3) 비임상시험에서 수태능에 대하여 레보도파 또는 카르비도파 각각의 성분과 관련된 이상반응은 발생하지 않았다. 레보도파/카르비도파 복합제에 대한 동물에 대한 수태능 시험은 수행되지 않았다.

7. 소아에 대한 투여

18 세 미만의 소아에 대한 이 약의 안전성은 확립되지 않았으므로 18 세 미만의 소아에 대한 사용은 권장되지 않는다.

8. 고령자에 대한 투여

이 약의 임상시험에서 65 세 이상의 환자는 49%, 75 세 이상의 환자는 8%가 참여하였다. 65 세 이상의 환자에서 BUN 과 CPK(정상 참고치의 상한 이상) 상승의 위험이 65 세 미만 환자와 비교해 증가하는 것으로 나타났다.

9. 임상검사치에의 영향

- 1) 이 약은 BUN 과 CPK 상승(정상 참고치의 상한치 이상)위험이 증가할 수 있다. 임상시험에서 BUN 의 기저값이 낮거나 정상인 환자에서 경구용 카르비도파/레보도파 속방정 투여(4%) 환자에서보다 이 약의 투여(13%)시 더 높았다. 임상시험에서 CPK 의 기저값이 낮거나 정상인 환자에서 경구용 카르비도파/레보도파 속방정 투여(7%) 환자에서보다 이 약의 투여(17%)시 더 높았다. 현저하게 BUN (≥ 10 mmol/L; ≥ 28 mg/dL)이 증가된 환자 발생은 경구용 카르비도파/레보도파 속방정 투여(0%) 환자에서보다 이 약의 투여(11%)시 더 높았다. CPK (>3 times the upper limit of normal)가 증가된 환 발생은 경구용 카르비도파/레보도파 속방정 투여(0%) 환자에서보다 이 약의 투여(9%)시 더 높았다.
- 2) 레보도파나 카르비도파/레보도파 복합제 투여 환자는 혈장 및 뇨 중 카테콜아민과 그 대사체가 증가되어 갈색세포종의 진단에 영향(위양성 결과)을 미칠 수 있다.

10. 과량투여시의 처치

이 약의 급성 과량투여의 치료는 보통 레보도파의 급성 과량 투여 시와 동일하다. 그러나, 피리독신은 이 약의 작용 전환에 효과가 없다. 심전도 모니터링을 시행하고, 심장 부정맥 발생 여부에 대하여 환자를 주의 깊게 관찰해야 한다. 과량투여가 발생한 경우 즉시 투여를 중단하고 펌프를 분리한다.

필요시, 적절한 부정맥 치료를 시행한다. 환자가 이 약과 다른 약물을 함께 복용했을 가능성을 고려해야 한다. 현재까지 투석 경험은 보고된 바 없으므로, 과량투여 처치에 대한 투석의 가치는 알려져 있지 않다.

11. 적용상의 주의

- 1) 이 약은 지속적인 소장 주입 투여를 위한 제형이다. 이 약의 장기 투여를 위해서는 경피 내시경하 위루술(percutaneous endoscopic gastrostomy)을 통해 영구 관[바깥 경복부 관 (outer transabdominal tube) 및 안쪽 장 관(inner intestinal tube)]을 삽입 설치한 후, 휴대가 가능한 펌프를 사용해 약물을 직접 십이지장 또는 상부 공장으로 주입한다. 어떤 사유로 경피 내시경하 위루술이 적합하지 않은 경우, 대체 방법으로 방사선 위공장루 조성 (radiological gastrojejunostomy)을 고려할 수도 있다. 경복부 포트 설치 및 용량 조절은 신경과와 연계하여 실시한다. 십이지장/공장 관을 장착하기 전, 의사에 판단에 따라 비-공장 관(nasojejunal tube, NJ tube) 사용을 단기간 사용할 수도 있다.
- 2) 용량은 개별 환자에게 최적의 임상반응에 맞춰 조절해야 한다. 이는 "Off"[운동완만(bradykinesia)]의 횟수와 지속 시간 및 장애성 이상운동증(disabling dyskinesia)이 있는 "On" 시간을 최소화함으로써, 낮 시간 동안 기능적 "On" 시간을 최대화하는 것을 의미한다.
- 3) 이 약은 단독요법으로 투여를 시작한다. 필요한 경우, 파킨슨병의 다른 약물을 동시에 복용할 수 있다.
- 4) 이 약의 투여를 위해서는 CADD®-legacy 1400 pump 만을 사용해야 한다. 휴대용 펌프 이용 지침 매뉴얼은 펌프와 함께 제공된다.
- 5) 이 약의 카세트는 단회 투여용이며, 약물이 남아있다 하더라도 16 시간보다 오래 사용할 수 없다. 개봉된 카세트는 재사용하지 않는다.
- 6) 이 약은 사용 20 분전 냉장고에서 꺼내어 실온에서 사용한다. 실온에서 사용하지 않을 경우 정확한 양이 투여되지 않을 수 있다.
- 7) 16 시간 투여 종료 후 펌프에서 분리된 경피 내시경하 위루술(PEG-J) 관은 주사기를 이용하여 실온의 음용수로 세척한다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항

이 약은 냉장보관(2~8°C)한다. 빛으로부터 보호하기 위하여 외부 상자 안에 카세트를 보관한다.