

콤탄[®]정 200mg 엔타카폰



전문의약품

[원료약품 및 그 분량] 이 약 1정(약 703mg) 중

- 유효성분: 엔타카폰(별규)-----200mg
- 기타첨가제: 글리세롤85%, 만니톨, 미결정셀룰로오스, 백당, 산화철(적색), 산화철(황색), 산화티탄, 수소화식물유, 스테아르산마그네슘, 크로스카멜로오스나트륨, 폴리소르베이트80, 히프로멜로오스

[성상] 갈색을 띤 오렌지색의 타원형 필름코팅정

[효능·효과]

레보도파/도파 탈탄산효소억제제 표준요법으로 증상이 개선되지 않는 파킨슨 증후군 환자에 대하여 레보도파/도파 탈탄산효소 억제제의 보조치료제

[용법·용량]

이 약은 각 레보도파/도파 탈탄산효소억제제(benserazide 또는 carbidopa)와 동시에 경구 투여 한다. 이 약은 레보도파 표준제제와 사용할 수 있다. 레보도파/도파 탈탄산효소 억제제 서방 제제의 병용제로서 이 약의 효능은 입증되지 않았다. 이 약은 음식물과 함께 또는 단독으로 투여할 수 있다. 이 약 200mg정 1정을 각 레보도파/도파 탈탄산효소억제제 용량과 투여한다. 이 약의 최고 권장 용량은 1회 200mg 1일 10회 즉 2000mg이다.

이 약은 레보도파의 효능을 증강시킨다. 그러므로 레보도파 관련 도파민성 부작용 즉 운동장애, 구역, 구토 및 환각을 감소시키기 위해서는 이 약 투여초기 1일에서 1주일 이내에 간혹 레보도파의 용량을 조절할 필요가 있다. 레보도파의 1일 용량은 환자의 임상적 상태에 따라 투여간격을 연장하거나 1회 용량을 감소함으로써 약 10 ~ 30%감소시켜야 한다. 이 약 투여를 중단할 경우 파킨슨 증상의 조절을 위하여 다른 항파킨슨 질환제, 특히 레보도파의 용량을 조절할 필요가 있다.

이 약은 levodopa/carbidopa 표준제제에서의 levodopa의 생체내 이용율보다 levodopa/benserazide표준제제의 levodopa의 생체내 이용율을 약간 더(5-10%)증가시킨다. 그러므로 levodopa/benserazide표준제제를 투여받는 환자는 이 약 투여초기 levodopa용량의 더 많은 감소가 필요할 수 있다. 신부전은 이 약의 약물동력학에 영향을 미치지 않으므로 용량 조절의 필요성이 없다. 그러나 투석을 받는 환자는투여간격의 연장을 고려할 수 있다.

- 고령자: 고령자에 대한 이 약의 용량조절은 요구되지 않는다.

- 소아: 18세 이하의 환자에 대한 연구는 시행되지 않았으므로 이 연령이하의 환자에서의 사용은 권장되지 않는다.

[사용상의 주의사항]

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 이 약의 주성분 및 기타 성분에 과민성인 환자
- 2) 임부 및 수유부
- 3) 간 장애 환자
- 4) 크롤친화성 세포종 환자에게 투여시 고혈압 위기의 위험을 증가시킬 수 있다.
- 5) 비선택적 모노아민산화효소(MAO-A 및 MAO-B) 억제제(예, 페닐진, 트라닐사이프르민)및 선택적인 MAO-A 억제제 또는 선택적인 MAO-B 억제제와 병용투여하지 않아야 한다. 이 약과 셀레길린(선택적인 MAO-B 억제제)와의 병용투여는 할 수 있으나 셀레길린의 1일 용량은 10 밀리그램을 초과해서는 안 된다.
- 6) 신경이완제약성중후군(NMS) 또는 비-외상성 횡문근 용해증의 병력이 있는 환자
- 7) 이 약은 백당(sucrose)을 함유하고 있으므로, 과당 불내성(fructose intolerance), 포도당-갈락토오스 흡수 장애(glucose-galactose malabsorption) 또는 수크라제-이소말타아제 기능부전의 희귀한 유전적 장애가 있는 환자에게는 투여하면 안된다.

2. 이상반응

2.1 이상반응의 개요

- 1) 이 약과 관련된 대부분의 이상반응은 운동장애와 같은 도파민성 작용의 증가와 관련된 것으로, 투여 초기에 가장 일반적으로 발생하였다. 레보도파 용량의 감소가 이상반응의 정도와 빈도를 감소시킬 수 있다. 기타 주요한 이상반응은 위장관계 증상으로서 구역, 구토, 복통, 변비, 설사였다.
- 2) 이 약에 의한 이상반응은 경증 내지 중등도였다. 이 약 투여를 중단시킨 가장 흔한 이상반응은 위장관계

- 증상(예, 설사 2.5%) 및 도파민성 증상(예, 운동이상증 1.7%)이었다.
- 3) 임상시험 결과, 위약보다 이 약에서 유의하게 더 자주 나타난 이상반응은 운동이상증(27%), 구역(11%), 설사(8%), 복통(7%) 및 구갈(4.2%)이었다.
 - 4) 운동이상증, 구역, 복통과 같은 일부 이상반응은 저용량보다는 고용량(1일 1,400 ~ 2,000 밀리그램)에서 더 흔하게 발생할 수 있다.
 - 5) 이 약에 의해 뇨가 적갈색으로 변색될 수 있으나 이는 무해한 현상이다.
 - 6) 이 약 투여 중 헤모글로빈, 적혈구수 및 헤마토크릿의 약간의 감소가 보고되었다. 이러한 작용기전은 위장관에서 철 흡수가 감소함에 의한 것일 수 있다. 이 약의 장기간(6개월) 투여 중 헤모글로빈의 임상적으로 유의한 감소가 1.5%의 환자에서 관찰되었다.
 - 7) 간 효소에 대해 임상적으로 유의한 증가가 나타남이 드물게 보고되었다.
 - 8) 이 약 또는 위약과 레보도파/도파 탈탄산효소 억제제의 6개월간의 3상 이중맹검시험에서 2%이상 발생한 부작용을 다음 표에 나타내었다.

| 부작용 종류 | 본제 (n=406)% | 위약 (n=296)% |
|----------------------|-------------|-------------|
| 자율신경계 이상 | | |
| 저혈압 체위성 | 2.0 | 2.0 |
| 전신이상 | | |
| 피로 | 4.2 | 2.4 |
| 발한 증가 | 2.7 | 1.7 |
| 두통 | 2.5 | 2.7 |
| 중추 및 말초신경계 이상 | | |
| 운동장애 | 27.3 | 13.9 |
| 파킨슨병의 악화 | 8.1 | 7.1 |
| 현기증 | 7.4 | 5.4 |

| | | |
|-----------------|------|-----|
| 근긴장 이상 | 2.7 | 2.4 |
| 진전 | 1.2 | 2.7 |
| 다리경련 | 2.0 | 2.4 |
| 지각이상 | 2.7 | 2.4 |
| 과운동증 | 2.5 | 1.0 |
| 운동기능감소증 | 2.5 | 3.7 |
| 현훈 | 1.5 | 2.0 |
| 비정상보행 | 0.7 | 2.0 |
| 위장관계 이상 | | |
| 구역 | 11.1 | 6.4 |
| 설사 | 8.4 | 3.0 |
| 복통 | 7.1 | 2.7 |
| 변비 | 3.0 | 2.0 |
| 구갈 | 4.2 | 0.0 |
| 정신신경계 이상 | | |
| 불면 | 4.4 | 3.7 |
| 환각 | 3.4 | 2.4 |
| 착란 | 2.0 | 1.0 |
| 다몽(과다한꿈) | 2.0 | 1.4 |
| 요로계 이상 | | |
| 요 이상 | 12.6 | 0.0 |

9) 이상반응 빈도를 기준으로 열거하면 아래와 같다.
: 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), 빈도불명

| 정신계 이상 | |
|--------|-----------------|
| 흔하게 | 불면증, 환각, 혼돈, 악몽 |
| 매우 드물게 | 초조 |

| 신경계 이상 | |
|-----------------|-----------------------------|
| 매우 흔하게 | 운동이상증 |
| 흔하게 | 파킨슨병 악화, 현기증, 근긴장이상, 과운동증 |
| 심장계 이상 | |
| 흔하게 | 심근경색증 이외의 허혈성 심질환* (예, 협심증) |
| 흔하지 않게 | 심근 경색증* |
| 위장관계 이상 | |
| 매우 흔하게 | 구역 |
| 흔하게 | 설사, 복통, 구갈, 변비, 구토 |
| 매우 드물게 | 식욕부진, 대장염 |
| 간·담도계 이상 | |
| 드물게 | 간기능 검사치 이상 |
| 빈도불명 | 주로 담즙분비 정체성간염 |
| 피부 및 피하조직 이상 | |
| 드물게 | 홍반성, 반구진성 발진 |
| 매우 드물게 | 가려움증 |
| 빈도불명 | 피부, 머리카락, 턱수염, 손톱의 변색 |
| 신장, 요로 장애 | |
| 매우 흔하게 | 뇨변색 |
| 전신 증상 및 투여부위 상태 | |
| 흔하게 | 피로, 발한 증가, 쓰러짐 |
| 매우 드물게 | 체중 감소 |

* 심근경색증과 이외의 허혈성 심질환 발생률(0.43%와 1.54%)은 엔타카폰을 투여받은 운동 동요 증상을 겪는

2082명의 환자가 포함된 13개의 이중맹검 시험의 분석 결과에서 도출된 내용이다.

- 10) 이 약을 레보도파와 병용 시 과도한 낮시간의 졸음과 갑작스런 수면 증상이 따로 보고된 바 있다.
- 11) 신경이완제약성중후군 발생 사례가 보고되었는데 특히 이 약 또는 다른 도파민성 약물들의 갑작스런 감량 또는 중단 이후에 나타났다.
- 12) 횡문근용해증 발생 사례가 보고되었다.
- 13) 도파민 효능제 및 다른 도파민성 약물 요법(예, 레보도파와 엔타카폰 병용), 특히 고용량으로 치료받은 파킨슨병 환자에서 병적도박, 성욕 증가 및 성욕과다증의 증상을 나타내는 것으로 보고되었고 일반적으로 용량의 감소나 치료 중단으로 회복되었다.

2.2 시판 후 이상반응

국내에서 재심사를 위하여 6년동안 948명의 환자를 대상으로 실시한 시판 후 조사결과 이상반응의 발현종류율은 인과관계와 상관없이 4.85%(46례, 51건)로 나타났으며, 이 중 약과의 인과관계가 있는 약물이상반응은 3.58%(34명, 36건)으로 보고되었다. 보고된 주요한 이상반응은 '오심', '변비', '현훈' 각 0.52%(5례), '두통' 0.42%(4례), '착란' 0.31%(3례), '환청' 0.21%(2례), '복통', '구강건조증', '소화불량', '위장장애', '구강감각이상', '운동이상', '근긴장이상', '보행장애', 'On-off 현상', '감각이상', '파킨슨병의 악화', '우울증', '수면장애', '요통', '근골격 경직', '근육통', '말단통증', '홍반', '가려움증', '발진', '백내장', '시각 흐림', '간기능 검사 수치이상', '말초 부종', '백내장 수술', '고혈압' 0.10%(1례) 등의 순으로 나타났다.

중대한 이상반응은 '파킨슨병의 악화' 1명, '백내장' 1명 등 0.21% (2례) 이었으며, 모두 약물과 인과관계는 없었다. 예상치못한 이상반응은 '소화불량', '우울증', '수면장애', '요통', '근육통', '사지통증', '백내장', '말초 부종', '고혈압' 각 1례씩 총9례 (0.94%)가 보고되었으며, 이 중 약물과 인과관계가 있는 것으로 알려진 이상반응으로는 '소화불량', '수면장애', '근육통', '말초부

종', '고혈압' 등 각 1례씩 총5례 (0.52%)가 보고되었다.

3. 일반적 주의

- 1) 파킨슨병 환자에서 중증의 근무력증 또는 신경이완제약성중후군(NMS)에 2차적으로 발생하는 횡문근용해증이 드물게 보고되었다. 이 약으로 치료받은 환자에 서 횡문근용해증 발생 사례가 보고되었다.
- 2) 횡문근용해증 및 고열을 포함하는 신경이완제약성중후군(NMS)은 운동 증상(경축, 간대성근경련, 진전), 정신상태 변화(예, 초조, 혼돈, 혼수), 고열, 자율신경계 이상(변백, 불안정성 혈압) 및 혈청 CPK(creatinine phosphokinase)지 상승 등이 특징이다. 개별 증례에 있어서는 이러한 증상 중 일부만이 나타날 수도 있다.
- 3) 신경이완제약성중후군 발생 사례가 보고되었는데 특히 이 약 또는 다른 도파민성 약물들의 갑작스런 감량 또는 중단 이후에 나타났다. 필요시 이 약 또는 다른 도파민성 약물의 중단은 천천히 진행하여야 하며, 서서히 중단함에도 불구하고 증상이 발생하면 레보도파의 용량 증가가 필요할 수도 있다.
- 4) 이 약은 그 작용기전으로 인해 카테콜기를 포함한 약물의 대사를 간섭하여 그 작용을 증강시킬 수 있다. 그러므로 COMT(Catechol-O-Methyl Transferase)에 의해 대사되는 약물 즉, 리미테롤, 이소프레날린, 아드레날린, 노르아드레날린, 도파민, 도부타민, 알파-메질도파, 아포모르핀 등의 약물을 투여하고 있는 환자에게는 신중히 투여한다.
- 5) 이 약은 레보도파제와 병용하여 투여하므로, 레보도파제 투여시의 주의사항이 이 약 투여 시에도 적용된다. 표준 레보도파/카르비도파 제제의 레보도파의 생체내 이용율보다 표준 레보도파/벤세라지트 제제의 레보도파의 생체내 이용율을 5 ~ 10% 더 증가시킨다. 그러므로 이 약이 레보도파/벤세라지트 제제에 추가로 투여될 때 도파민성 작용이 더 빈번하게 발생할 수 있다. 레보도파 관련 도파민성 작용을 감소시키기 위해서는 환자의 임상적 상태에 따라 이 약 투여 시작 1일에서 1주일

이내에 간혹 레보도파의 용량을 조절할 필요가 있다.

- 6) 이 약은 레보도파-유도 기립성 저혈압을 악화시킬 수 있으므로 기립성 저혈압을 유발할 수 있는 타 약물을 투여받고 있는 환자에게는 이 약을 주의하여 투여해야 한다.
- 7) 레보도파와 이 약의 병용투여는 현기증 및 기립성 증후를 유발할 수 있으므로 운전 또는 기계 사용시 주의가 필요하다.
- 8) 임상연구에서, 도파민성 효능약(예, 브로모크립틴), 셀레길린 또는 아만타딘과 이 약을 병용 투여한 환자를 위약과 병용 투여한 경우와 비교시, 운동이상증과 같은 도파민성 작용이 더 흔하게 발생하였다. 타 항파킨슨 약물의 용량은 이 약 투여 시작시 조절이 필요할 수도 있다.
- 9) 레보도파와 이 약의 병용이 파킨슨병 환자에서 졸음 및 갑작스런 수면 증상과 연관이 있으므로 운전 또는 기계를 조작시에 주의가 필요하다.
- 10) 설사를 일으킨 환자는 과도한 체중 감소를 피하기 위해 체중을 체크하는 것이 권장된다. 이 약 투여와 연관성이 의심되는 지속된 설사는 대장염의 징후일 수 있다. 지속된 설사가 나타날 경우, 약물 투여를 중단하고 적절한 임상적 처치와 조사를 고려해야 한다.
- 11) 상대적으로 짧은 기간에 진행성 식욕부진, 무력증 및 체중 감소를 경험한 환자들에게는 간기능 검사를 포함하여 전반적인 건강 검진이 고려되어야 한다.
- 12) 이 약을 투여 받은 환자에서 충동조절장애가 나타나 는지 모니터링하여야 한다. 환자 및 보호자는 이 약을 비롯하여 레보도파를 함유하는 도파민 효능약의 투여로 인해 병적인 도박, 성욕증가, 성행동과잉, 충동구매, 대식증 또는 강박적 식사 등의 충동조절장애와 관련된 행동증상이 나타날 수 있음을 알고 있어야 한다. 이러한 증상이 나타나는 경우에는 치료의 재검토가 권장된다.
- 13) 허혈성 심질환 환자에게 투여 시 주의해야 한다.

4. 상호작용

- 1) 이 약의 권장 투여용량에서 카르비도파와의 상호작용은 관찰되지 않았으며 벤세라지과의 약동학적 상호작용은 연구되지 않았다.
- 2) 건강한 자원자에 대한 1회 투여 시험에서 이 약과 이미프라민 또는 모클로베미드 간 상호작용은 관찰되지 않았다. 마찬가지로 파킨슨 환자에 대한 반복투여 시험에서도 이 약과 셀레길린 간 상호작용은 관찰되지 않았다. 그러나 MAO-A 억제제, 삼환계 항우울제 및 데시프라민, 마프로틸린, 벤라팍신과 같은 노르아드레날린 재흡수 억제제와 COMT에 의해 대사되는 의약품(예, 카테콜 구조 화합물: 리미테롤, 이소프레날린, 아드레날린, 노르아드레날린, 도파민, 도부타민, 알파-메칠도파, 아포모르핀 및 파록세틴)를 포함한 여러 약물과 이 약과의 임상적 경험은 아직 제한적이다. 엔타카폰과 이러한 약물을 병용할 때 주의가 필요하다.
- 3) 이 약과 셀레길린(선택적인 MAO-B 억제제)과의 병용 투여는 할 수 있으나 셀레길린의 1일 용량은 10 밀리그램을 초과해서는 안 된다.
- 4) 이 약은 위장관에서 철과 킬레이트를 형성할 수 있다. 이 약과 철 제제는 적어도 2~3시간의 간격을 두고 투여해야 한다.
- 5) 이 약은 디아제팜, 이부프로펜을 포함한 여러 다른 약물과 결합하는 인간 알부민 결합위치II와 결합한다. 디아제팜과 비스테로이드성 소염제(NSAIDs)와의 임상적 상호작용 연구는 시행되지 않았다. in vitro 연구에 의하면 이 약의 치료농도에서 유의할 만한 치환은 예측되지 않는다.
- 6) 엔타카폰은 in vitro에서 사이토크롬 P450 2C9에 대한 친화도로 인하여 잠재적으로 이 효소에 대사되는 약물(예, S-와파린)을 간섭할 수 있다. 그러나 건강한 지원자를 대상으로 한 상호작용 연구에서 이 약은 R-와파린의 AUC는 평균 18%(CI 11~26%) 증가시킨 데 반해, S-와파린의 혈장농도를 변화시키지 않았다. INR 수치는 평균13%(CI 6~19%) 증가하였다. 따라서 와

파린을 투여받는 환자가 엔타카폰 치료를 시작할 때 INR을 조절하는 것이 추천된다.

5. 임부 및 수유부에 대한 투여

- 1) 이 약의 치료농도보다 현저하게 높은 농도에서 실시한 동물시험에서 태자독성은 관찰되지 않았으나 랫트에 대한 배-태자독성 시험에서 1,000mg/kg/day 투여시 두정골, 측두골 및 전두골의 골화 지연이 관찰되었으며 확장된 전두비골 봉합이 증가하였다. 임부에 대한 사용 경험이 없으므로 임부에 대해서는 사용해서는 안된다.
- 2) 이 약은 동물시험에서 모유로 분비되었다. 신생아에 대한 이 약의 안전성은 알려지지 않았으므로 이 약 투여 중 수유를 해서는 안된다.

6. 소아에 대한 투여

18세 미만의 환자에 대하여 이 약이 연구된 바 없으므로 이 약의 사용을 권장하지 않는다.

7. 과량투여시의 처치

시판 후 보고에서 1일 최고 투여 용량으로 엔타카폰 16,000mg이 과량투여된 경우가 보고되었다. 과량투여 시 급성 증상 및 증후로 혼돈, 활동저하, 졸음, 근육긴장저하, 피부변색 및 두드러기가 나타났다. 급성 과용량의 처치는 대증적으로 처리한다.

8. 기타

- 1) 유전독성 시험 결과, in vitro 시험인 박테리아를 이용한 복귀돌연변이 시험과 림프구 배양세포를 이용한 염색체 이상 시험, in vivo 시험인 마우스 골수세포를 이용한 소핵시험과 랫트 간세포를 이용한 부정기 DNA 합성시험에서는 음성의 결과를 나타내었으나, in vitro 시험인 사람 림프구 배양세포를 이용한 대사활성화계의 염색체 이상시험에서 염색체 이상과 마우스 림프종을 이용한 TK유전자 변이시험에서 유전자 돌연변이가 관찰되었다.

- 2) 400mg/kg/day의 용량으로 랫트에 104주 동안 투여한 발암성 시험 결과, 수컷에서 신장 상피 종양의 증가가 관찰되었으며, 이는 알파2마이크로-글로블린과 관련이 있을 것으로 추정된다.

[저장방법 및 사용기간]

밀폐용기, 실온(1-30°C)보관, 제조일로부터 36개월

[포장단위] 30정/병

※ 주의

1. 의약품을 어린이 손에 닿지 않게 보관하십시오.
2. 정해진 용법·용량을 준수하여 사용하십시오.
3. 의약품을 사용하기 전에 사용자께서는 첨부문서를 주의 깊게 읽으시고, 의약품과 함께 보관하십시오.
4. 의약품을 원래 용기에서 꺼내어 다른 용기에 보관하는 것은 의약품 오용(잘못사용)에 의한 사고 발생이나 의약품 품질 저하의 원인이 될 수 있으므로 원래의 용기에 넣어 보관하십시오.
5. 사용기한이 지난 의약품은 사용하지 마십시오.

[취급상의 주의사항]

1. 본 의약품은 엄격한 품질관리를 필한 제품입니다. 만약 구입시 변질, 변패 또는 오손된 제품이 발견될 경우에는 구입처를 통하여 교환하여 드립니다.
2. 의약품 정보는 식품의약품안전처 의약품통합정보시스템(<https://nedrug.mfds.go.kr>)을 참조하세요.

[제조의뢰자]

Novartis Pharma Schweiz AG
6343 Risch, Switzerland

[제조사]

Orion Corp.
FIN-02200, Espoo, Finland

[제조사]

Lek d.d.
Verovskova ulica 57, 1526 Ljubljana, Slovenia (포장)

[수입자]

알보젠코리아주식회사
충청남도 공주시 정안면 정안농공단지길 55-8
소비자상담전화: 02-2047-7700
* 부작용 피해구제 신청: 한국의약품안전관리원 (1644-6223)

작성년월일: 2020년 08월 13일

이 첨부문서 작성일(2020년 08월 13일)이후 변경된 내용은 식품의약품안전처 의약품통합정보시스템(<https://nedrug.mfds.go.kr>) →[의약품정보]-[의약품제품정보]란 에서 확인할 수 있습니다.