

사용상의주의사항

1. 경고

자살충동과 자살행동

- 1) 항간질약을 복용한 환자에서 자살충동 또는 자살행동을 보이는 위험성이 증가되므로 항간질약을 치료받은 환자는 자살충동 또는 자살행동, 우울증의 발현 또는 악화 및 기분과 행동의 비정상적 변화에 대하여 모니터링되어야 한다.
- 2) 항간질약을 처방받는 간질과 다른 많은 질병은 그 자체가 이환 및 사망, 치료기간 동안의 자살충동과 자살행동의 위험성증가와 관련된다. 따라서, 처방자는 항간질약 처방시 환자의 치료기간 동안 자살충동 또는 자살행동과 치료될 질병간의 연관성 유무 및 이 약의 유효성을 함께 고려한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 급성 간헐성 포르피린증 환자
- 2) 바르비탈계 약물 과민증 환자
- 3) 중추신경억제제 및 알코올중독 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 1) 심장애 환자(혈압저하와 심박수가 감소될 수 있다.)
- 2) 간·신장애 환자
- 3) 두부외상후유증 또는 진행성 동맥경화증 환자
- 4) 호흡기능저하 환자
- 5) 갑상선기능저하 환자
- 6) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 부인, 수유부
- 7) 고령자, 쇠약 환자

4. 부작용

1) 드물게 피부점막안증후군(Stevens-Johnson syndrome), 재생불량성 빈혈 등의 중대한 부작용이 나타날 수 있으므로 이러한 증상이 나타나는 경우에는 투여를 중지하는 등 적절한 처치를 한다. 또한 호산구증가및전신증상동반약물반응(DRESS), 중독성 표피괴사증(Lyell syndrome), 박탈성 피부염 등이 나타났다는 보고가 있다. 심각한 피부발진을 포함한 피부반응 및 드문 경우, 전신홍반성 루푸스와 같은 전신반응이 보고된 바 있다.

2) 의존성 및 금단증상 : 이 약의 주요 대사산물인 페노바르비탈 연용에 의해 약물의존성을 일으켰다는 보고가 있으며 페노바르비탈을 급속히 감량 또는 중지하는 경우에 때때로 불안, 불면, 경련, 구역, 환각, 망상, 흥분, 착란 또는 우울 등의 금단증상이 나타났다는 보고가 있다.

3) 정신신경계 : 졸음, 주의력·집중력·반사운동능력 저하, 어지러움, 운동실조, 두통, 권태, 피로, 기분장애, 구음장애, 착란, 신경과민, 기억장애, 성격변화, 명정상태 등이 나타날 수 있다. 드물게 정신병적 반응을 비롯한 인격변화가 보고되었다.

항간질약을 치료받은 환자는 자살충동 또는 자살행동, 우울증의 발현 또는 악화 및 기분과 행동의 비정상적 변화를 보인다. 11종의 다른 항간질약을 사용하여 199개의 위약-대조 임상 시험(단독요법과 부가요법)을 분석한 결과 항간질약 복용환자는 위약 투여환자와 비교시 약 2배의 자살충동 또는 자살행동의 위험을 보였다. 12주의 치료기간 동안 자살행동 또는 자살충동 발생율은 27,864명의 항간질약 치료환자에서 0.43%였으며 16,029명의 위약 투여 환자에서는 0.24%였다. 이는 치료받은 530명 환자 중 한명은 자살 충동 또는 자살 행동을 보인 것을 의미한다. 동 약물 치료 환자에서 4건의 자살이 있었고 위약 치료 환자에서의 자살은 없었다. 그러나, 자살 예수가 너무 적어 이 약과 자살의 연관성을 결론지을 수는 없다. 항간질약 복용에 의한 자살충동 또는 자살행동의 위험증가는 약물치료를 시작 초기 1주에 관찰되었고 치료기간 동안 지속되었다. 대부분의 임상시험은 24주 이상을 초과할 수 없었으며 24주를 초과한 자살충동 또는 자살행동의 위험은 평가할 수 없었다. 자살충동 또는 자살행동 위험은 분석된 11종의 항간질약에서 일관적이었다. 다양한 작용기전과 사용범위를 가진 항간질약에서의 위험성 증가는 어떤 효능으로든 사용된 모든 항간질약에 대해서도 위험성이 있음을 나타낸다. 그 위험성은 분석된 임상시험에서 연령(5-100세)에 따라 차이가 나지는 않았다.

4) 눈 : 때때로 복시, 안구진탕 등이 나타날 수 있으므로 정기적인 시력검사를 하는 것이 바람직하다.

5) 소화기계 : 구역, 구토, 식욕부진 등의 증상이 나타날 수 있다.

6) 혈액계 : 과립구감소증, 과립구증가증, 적혈구형성부전 때때로 거대적아구성빈혈, 드물게 백혈구감소증, 혈소판감소증 등이 나타날 수 있으므로 이러한 증상이 나타날 경우에는 감량하는 등 적절한 처치를 한다. 페니토인, 페노바르비탈 투여에서와 마찬가지로 거대적아구성빈혈이 나타나는 경우, 이 약의 투여를 중단하고 엽산 및 비타민 B₁₂ 처치를 한다. 이외에도 혈액질환(blood dyscrasias)에 대한 보고가 있었다.

7) 심장 : 서맥, 저혈압, 속이 나타날 수 있으며, 고용량에서 부정맥이 나타날 수 있다.

8) 과민증 : 때때로 흥역양 발진, 반점성 구진 등이 나타날 수 있으므로 이런 증상이 나타나는 경우에는 투여를 중지한다.

9) 내분비계 : 갑상선기능검사치(혈청 T₄치 등)의 이상, 헤마토포르피린뇨, 타액분비과다 등이 나타날 수 있다.

10) 간 : 드물게 간기능검사치의 이상이 나타날 수 있다.

11) 신장 : 연용시 단백뇨 등이 나타날 수 있다.

12) 근골격계 : 연용시 구루병, 골연화증, 치조골형성부전이 나타날 수 있으므로 이상(ALP, 혈청칼슘, 무기질 저하 등)이 나타나면 감량 또는 비타민 D를 투여하는 등 적절한 처치를 한다. 때때로 관절통이 나타날 수 있다. 페노바르비탈계 약물과 마찬가지로, 이 약을 투여받은 환자에게서 드물게 뒤뮈트렌 수축(Dupuytren's contraction)이 보고된 바 있다.

13) 기타 : 발기부전, 자극과민이 나타날 수 있다.

5. 일반적 주의

1) 환자 및 보호자에게 항간질약이 우울증의 징후 및 증상의 발현 또는 악화, 비정상적 기분과 행동의 변화, 자살충동 및 자살행동 또는 자해충동의 위험을 증가시킬 수 있음을 알려 환자에게 이러한 증상 또는 행동이 발현될 경우 즉시 의료전문가에게 보고될 수 있도록 한다.

2) 연용중에 투여량의 급격한 감소나 갑작스런 중지에 의해 간질중첩상태가 나타날 수 있으므로 투여량을 감소시키거나 중지할 필요가 있을 때에는 천천히 한다.

3) 치료중에 간·신기능검사, 혈액검사를 주기적으로 한다.

4) 이 약에 의해 졸음, 주의력, 집중력, 반사운동능력의 저하 등이 나타날 수 있으므로 이 약을 투여중인 환자는 자동차운전 등 위험이 수반되는 기계조작을 하지 않도록 주의한다.

5) 생명을 위협하는 스티븐스-존슨증후군(SJS), 독성표피괴사용해(TEN), 호산구증가및전신증상동반약물반응(DRESS)가 보고되었다. 환자에게 징후 및 증상을 알리고 피부 반응을 모니터링해야 한다. 투여 첫 주에 SJS, TEN, DRESS의 발생 위험이 가장 높았다. SJS, TEN, DRESS의 증상 또는 징후(수포 또는 점막 병변을 동반한 진행성 피부 발진 등)가 나타나면 프리미돈 투여를 중단해야 한다.

의심되는 약물 조기 진단과 즉각적인 투여 중단은 SJS, TEN, DRESS 관리에서 가장 좋은 결과를 보였다. 투여 조기 중단은 더 나은 예후와 관련있다. 환자에게 프리미돈(또는페노바르비탈)을 투여하여 SJS, TEN, DRESS가 발생한 경우 프리미돈을 재투여해서는 안된다.

6. 상호작용

- 1) 다음 약물 및 음주에 의하여 상호작용이 증가할 수 있으므로 병용투여시 감량하는 등 신중히 투여한다. 알코올 또는 페노치아진계 약물, 바르비탈계 약물 등의 중추신경억제제, 삼환계 항우울약, MAO저해제, 메칠페니데이트, 항히스타민제
- 2) 치아짓계 이뇨제와의 병용에 의해 기립성 저혈압이 증가될 수 있으므로 감량하는 등 주의한다.
- 3) 아세타졸아미드와 병용시 구루병, 골연화증이 나타날 수 있다.
- 4) 독시사이클린과 병용시 혈중반감기가 단축될 수 있다.
- 5) 이 약의 대사물인 페노바르비탈은 간효소를 유도하므로 페니토인 등의 항경련제, 쿠마린계 항응고제 등과 병용시 약물동력학이 변화할 수 있으므로 주의한다.
- 6) 이 약을 경구용 피임약과 병용시 이 약의 간효소유도작용에 의해 경구용 피임제의 작용이 감소되어 피임이 되지 않았다는 보고가 있다.
- 7) 코르티코스테로이드와 병용시 코르티코스테로이드의 작용이 감소될 수 있으므로 주의한다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

- 1) 임신중 투여에 의해 기형아(구순열, 구개열 등)를 출산한 예가 보고되어 있으므로 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 부인에는 치료상의 유익성(산모의 간질방지와 태아의 저산소증 방지)이 위험성을 상회한다고 판단되는 경우에만 투여한다.
- 2) 임신중의 투여에 의해 엽산저하가 생긴다는 보고가 있다. 또한 임신중에는 엽산요구량이 증가되므로 위험성이 있는 환자에게는 정기적인 검사가 필요하며, 논의의 여지가 있기는 하지만, 엽산 및 비타민 B₁₂의 처치를 고려해본다.
- 3) 임신중 투여에 의해 신생아에 출혈경향, 흡수억제 등이 나타날 수 있다.
- 4) 임신중 투여에 의해 신생아에게 혈액응고장애가 나타날 수 있으므로 이 약으로 치료를 받는 임부는 이를 예방하기 위해 분만 1개월 전부터 분만시까지 비타민 K₁을 투여 받아야 한다. 이러한 전처치가 없었을 경우 분만시 산모에게 비타민 K₁ 10mg을 투여하고 위험성이 있는 신생아에는 즉시 1mg을 투여해야 한다.
- 5) 분만전 연용에 의해 출산후 신생아에 금단증상(다동, 진전, 반사항진, 과긴장)등이 나타날 수 있다.
- 6) 임신중 다른 항경련제(특히 페니토인)와 병용시 기형아 출산예가 이 약 단독투여에 비해 증가하였다는 보고가 있으므로 부득이 투여할 경우에는 단독으로 투여하는 것이 바람직하다.

7) 모유중으로 이행하여 영아에 지나친 졸음을 유발할 수 있으므로 수유중에는 투여를 중단한다.

8. 고령자에 대한 투여

고령자에는 호흡억제가 나타날 수 있으므로 신중히 투여하며 중지할 경우에는 천천히 감량한다.

9. 과량투여시의 처치

이 약은 주로 페노바르비탈로 대사되며 과량투여는 복용량에 따라 안구진탕, 구음장애, 운동실조, 안근마비, 의식소실, 호흡억제 및 혼수상태를 포함하는 다양한 정도의 중추신경계억제를 야기한다. 과량투여시에는 위 세척과 대증요법을 실시하며, 특별한 해독제는 없다.

10. 기타

혈청면역글로불린(IgA, IgG 등)의 이상이 나타날 수 있다.