

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 모니터링 되어야 한다.
- 2) 항간질약을 처방받는 간질과 다른 많은 질병은 그 자체가 이환 및 사망, 치료기간 동안의 자살충동과 자살행동의 위험성증가와 관련된다. 따라서 처방자는 항간질약 처방 시 환자의 치료기간 동안 자살충동 또는 자살행동과 치료될 질병간의 연관성 유무 및 이 약의 유효성을 함께 고려한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 이 약에 과민증 및 그 병력이 있는 환자
- 2) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다(유당 함유제제 한함).

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

심각한 간장애 또는 관련 병력이 있는 환자.(이 약의 혈중 농도가 상승할 수 있다.)

4. 이상반응

- 1) 임상시험에서 1,008례와 시판후조사와 특별조사를 통해 수집된 5,368례의 합인 6,376례 중 1,575례(24.7%)에서 유해사례가 관찰되었다. 주요 유해사례는 졸음(11.7%), 식욕부진(4.9%), γ -GTP, ALP, ALT (GPT)와 AST(GOT)등 상승(2.1%), 동기 저하 및 자발성 감소(3.8%), 운동실조(3.0%), 구역과 구토(2.7%), 피로감과 쇠약(2.2%)과 정신력감퇴(2.1%)등이다(원 개발국인 일본에서 재심사 결과).

(1) 임상적으로 유의한 약물유해반응

- ① 피부점막안증후군(스티븐스-존슨 증후군)($< 0.1\%$), 독성 표피괴사용해(리엘 증후군), 홍색피부증(박탈성 피부염) (빈도불명)

환자는 신중하게 관찰되어야 한다. 발열, 홍반, 수포/진물, 가려움, 인두통, 눈의 충혈 그리고 입안염 등의 이상이 발견될 경우 이 약의 투여를 중지하고 부신 피질 호르몬을 투여하는 등의 적절한 조치를 한다.

② 과민증 (빈도불명)

초기증상으로 발진과 발열이 있을 수 있다. 림프절병증, 간기능 이상을 포함한 장기 기능이상, 백혈구 상승, 호산구 상승, 비정형 림프세포의 출현 등과 같은 지체된 중대한 과민반응이 나타날 수 있다. 따라서 환자는 신중하게 관찰되어야 하고, 이와 같은 증상이 나타날 경우에는, 이 약의 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다. 이러한 증상들은 휴먼헤르페스바이러스(HHV-6, human herpesvirus)와 같은 바이러스의 재발에 종종 수반되며, 발진, 발열 그리고 간기능 이상과 같은 증상이 재발하거나 뒤늦게 나타날 수 있으므로 주의를 요구한다.

③ 재생불량성 빈혈, 무과립구증, 순수적혈구 무형성(빈도불명), 혈소판 감소(< 0.1%) 환자는 신중하게 관찰되어야 한다. 이상이 나타날 때에는 이 약의 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.

④ 급성신부전 (빈도 불명)

환자는 신중하게 관찰되어야 한다. 이상이 나타나는 경우, 이 약의 투여를 중지하고 적절한 조치를 한다.

⑤ 간질성 폐렴 (빈도불명)

발열, 기침, 호흡곤란, 흉부 X 선 이상, 호산구증가 등을 동반한 간질성 폐렴이 나타날 수 있다. 이러한 증상이 나타날 경우, 이 약의 투여를 중지하고 부신 피질 호르몬을 투여하는 등의 적절한 조치를 한다.

⑥ 간기능 장애 (< 0.1%), 황달 (빈도불명)

AST(GOT), ALT(GPT) 그리고 γ -GTP 등의 상승을 동반한 중대한 간기능 장애와 황달이 나타날 수 있다. 따라서 환자는 신중하게 관찰되어야 한다. 이상이 나타나는 경우, 이 약의 투여를 중지하고 적절한 조치를 한다.

⑦ 횡문근융해 (빈도불명)

환자는 신중하게 관찰되어야 한다. 근육통, 무력감, CK(CPK)의 증가, 혈액과 소변에서의 미오글로빈 증가 등이 나타나는 경우, 이 약의 투여를 중지하고 적절한 조치를 한다. 횡문근융해로 인한 급성신부전증의 발병 또한 주의를 기울여야 한다.

⑧ 신장/요로결석 (빈도불명)

환자는 신중하게 관찰되어야 한다. 콩팥경련통증, 배뇨통, 혈뇨, 결정뇨, 빈뇨, 잔뇨감, 피뇨 등이 나타날 경우에는 투여를 중지하는 등의 적절한 조치를 한다.

⑨ 땀 배출 감소를 동반한 열사병 (빈도불명)

체온 상승과 함께 땀 배출 감소가 일어나 열사병이 나타날 수 있다. 땀 배출 감소, 체온상승, 홍조, 의식장애 등이 나타날 경우에는 이 약의 용량을 감소하거나 투여를 중지하고 체온을 저하시키는 등의 적절한 조치를 한다. [일반적 주의 항의 6)와 소아에 대한 투여항의 2) 참고]

⑩ 고염소혈증, 비음이온간격차이, 대사성 산증(만성 호흡성 알칼리증이 없는 상태에서의 기준치 이하의 혈청 중탄산염의 감소 등)은 이 약의 투여와 관련이 있다. 대사성 산증은 조니사미드의 탄산탈수효소를 억제하는 작용으로 인한 콩팥 중탄산염의 소실로써 유발된다. 이러한 전해질 불균형은 이 약을 사용한 환자들에게서 위약대조군 임상시험과 시판 후 과정에서 관찰되었다. 조니사미드로 인해 유발되는 대사성 산증은 이 약의 투여 중 어느 때라도 나타날 수 있으나 일반적으로 치료 초기에 나타난다. 중탄산염 감소는 보통 경증에서 중증 정도이고(성인에게 하루 300mg를 투여하였을 때, 평균 약 3.5 mEq/L 정도 감소한다.) 그 이상의 심각한 감소를 경험하는 환자는 거의 없다. 산증이 나타날 수 있는 상황 또는 치료(신장 질환, 심각한 호흡 장애, 간질중첩증, 설사, 수술, 케톤체유발식 또는 약물 등)는 조니사미드의 중탄산염을 낮추는 작용을 증가시킬 수 있다. 대사성 산증의 증상 또는 징후가 발견되거나 대사성 산증이 의심될 때에는 혈청 중탄산염의 측정을 권고한다. 만일 대사성 산증이 진행되거나 지속될 경우에는 이 약의 투여량을 감소하거나 투여 중지를 고려해야 한다(투여 중지를 할 때에는 서서히 투여량을 줄여야 한다). 지속적인 산증에도 불구하고 환자에게 이 약의 투여를 계속해야 한다면, 알칼리 치료를 고려해야 한다.

⑪ 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 치료기간동안 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.

(2) 그 외의 유해사례

빈도 신체 기관	> 1%	0.1% - 1%	< 0.1%	빈도불명
----------------	------	-----------	--------	------

과민 반응 *	발진과 가려움		호산구 증가와 전신증상을 동반한 약물 발진 (DRESS***)	
피부 의 이상			다형홍반, 탈모	
정신 신경 계의 이상	졸림, 동기 부족/자발성 감소, 정신활동 감소 권태/쇠약, 과민성/초조, 기억력 판단력 감소, 두통, 운동실조	어지러움, 의식장애, 수면장애, 우울증/불안/건강염려증, 환각/편집증, 환시/환청, 정신병 증상, 피해망상, 불수의운동/떨림, 감각이상, 저림, 발어장애, 평형장애	나쁜 기분, 이인증	
눈 의 이상	복시/시각장애	눈떨림	눈통증	
위장 관계 의 이상	식욕부진, 메스꺼움/구토	위통/복통, 설사, 과다침분비, 갈증	입안염, 딸꾹질, 변비	
혈액 의 이상		백혈구 감소, 빈혈, 혈소판감소증		호산구증가증
신장 의 이상			단백뇨, BUN/크레아티닌 상승, 혈뇨, 결정뇨, 빈뇨	
기타	체중 감소	땀분비 감소**), 발열, 흉부압박감, 배뇨장애/요실금, 면역글로불린감소 (IgA, IgG 등)	심계항진, 땀샘거림, 여성형 유방, 항핵항체의 발현, 혈청칼슘 감소, 고암모니아혈증	대사성산증 / 콩팥요세관 산증, 미각이상

*) 어떠한 이상이라도 발견되는 경우에는, 투약 중단과 같은 적절한 조치를 한다.

**) 일반적 주의항의 6), 이상반응항의 1)-(9)와 소아에 대한 투여항의 2)를 참고한다.

***) DRESS : Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms

2) 시판 후 조사에서 나타난 이상반응

이 약의 시판 후 조사에서 다음의 이상반응이 보고되었다. 이들 반응은 불확실한 크기의 집단에서 자발적으로 보고되었기 때문에 빈도를 산정하거나 약물노출과의 인과관계를 추정할 수 없다.

- 중대한 이상반응 : 급성 췌장염, 횡문근융해증, 크레아틴포스포키나제 증가

- 그 외의 이상반응 : 폐쇄우각녹내장, 근시, 시력저하

3) 소아에서 나타난 이상반응

위약 통제 임상시험에 참여한 6~17세의 소아에서 나타난 이상반응 프로파일은 성인의 것과 일관되었다.

식욕 감소, 체중 감소, 중탄산염 수치 감소, 신장 결석과 탈수증의 위험성 증가 등이 구체적인 안전성 문제였다. 이러한 모든 이상반응(특히 체중 감소)은 성장 및 발달에 유해한 영향을 미칠 수 있으며, 전체적으로 건강을 악화시킬 수 있다. 대체로 성장 및 발달에 미치는 장기적인 영향과 관련한 데이터는 제한적이다.

5. 일반적주의

- 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) 갑작스런 투약 중지 이후 경련중첩증이 발생할 수 있으므로 투여를 중지하는 경우에는 점차 감량하는 등 신중히 해야 한다. 고령자와 쇠약해진 환자에게는 특별한 주의가 필요하다.
- 3) 투여 중에는 주기적으로 간기능, 신기능 검사와 혈액검사를 하는 것이 바람직하다.
- 4) 졸음, 주의력·집중력·반사운동 능력 등의 저하가 나타날 수 있으므로 이 약 투여중인 환자에게는 자동차 운전 등 위험을 수반하는 기계조작을 하지 않도록 주의한다.
- 5) 용량 조절을 보다 적절히 하기 위해서는 이 약의 혈중농도 측정을 하는 것이 바람직하다.
- 6) 땀 배출이 감소되거나 체온이 상승할 수 있으므로 이 약의 투여 중에는 특히 여름에 체온이 상승하지 않도록 각별한 주의가 필요하다. 만약 이러한 증상이 관찰되면, 가능한 환자를 높은 온도의 환경에서 대피시키고, 투여를 중단하거나 감량하는 등의 적절한 대응책을 취한다. [이상반응항의 1)-(9), 소아에 대한 투여항의 2) 참고]
- 7) 이 약을 투여한 소아 및 성인에게 이차폐쇄우각녹내장과 관련된 급성 근시 증상이 보고되었다. 이 증상은 안통 및/또는 시력저하의 급성 발병을 포함한다. 안과학적 증상으로 근시, 전방 얇아짐, 안구충혈(안구발적) 및 안구 내압 상승이 나타날 수 있다. 이 증상은 눈썹삼출과 연관이 있을 수 있으며, 이차폐쇄우각녹내장과 함께 수정체와 홍체의 전방 이동을 일으킬 수 있다. 증상은 초기 치료 이후 몇 시간에서 몇 주일 이내로 발생할 수 있다. 치료를 위해 의학전문가의 판단 하에 가능한 빨리 이 약 투여를 중단하고, 안구 내압을 감소시키기 위한 적절한 조치를 한다. 어떠한 원인이던지 안구 내압 상승을 치료하지 않는 경우 영구적인 시각 상실을 포함한 심각한 후유증이 나타날 수 있다. 안구 장애 병력이 있는 환자에게 이 약을 사용하는 경우 주의해야 한다.

6. 상호작용

이 약은 주로 CYP3A효소에 의해 대사된다. 다음의 약물과 병용투여 시 주의해야 한다.

약물명	증상 및 처치	기전 및 위험요인
항간질약 페니토인 카르바마제핀 발프로산 나트륨 등	이 약과 다른 항간질약을 병용투여 중 항간질약을 감량 또는 중지하는 경우에는 이 약의 혈중농도가 상승할 수 있으므로 주의한다.	간 대사효소인 CYP450는 페니토인과 카르바마제핀에 의해 유도된다고 알려져 있으므로 조니사미드의 혈중농도를 낮출 수 있다.
페니토인	페니토인으로 인한 독성 증상으로 눈떨림, 발어장애와 운동실조가 일어날 수 있으므로 가능한 혈중농도를 측정해야 하며 감량하는 등의 적절한 조치를 한다.	
탄산탈수효소저해제 토피라메이트 아세타졸아미드 등	이 약과 탄산탈수효소저해제를 병용투여하는 경우 대사성 산증의 강도나 신장결석의 위험성이 증가될 수 있으므로 주의한다.	

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 이 약은 효과적인 피임을 하지 않는 가임 여성에게 사용하지 않는다. 다만 반드시 필요하거나, 잠재적 유익성이 태아에 대한 위해성을 정당화할 수 있는 경우에만 사용한다. 가임 여성은 이 약 투여 시작 전에 이 약의 유익성과 태아에 대한 위해성에 대해 전문의와 상담해야한다. 임신을 계획중인 여성은 전문의와 상담하여 이 약의 투여를 재고하고 다른 치료 방법을 고려해야한다.

2) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성에게는 치료의 유익성이 발생할 수 있는 위험을 상회한다고 판단할 때만 이 약을 투여하여야 한다. 임신기간 중에 이 약을 투여 받은 여성이 심실사이막결손과 심방사이막결손과 같은 이상을 가진 신생아를 출산했다는 보고가 있다. 동물(마우스, 랫트, 개, 원숭이) 실험에서도 입천장 갈림증과 심실사이막결손과 같은 기형발생이 보고되었다. 임신 중 이 약을 투여 받은 여성에게서 태어난 소아에게 나타난 호흡기계 이상 또한 보고된 바 있다. 레지스트리 연구의 자료에 의하면 저체중, 조산 또는 임신나이보다 작은 영아로 태어나는 신생아의 비율이 증가하였다. 라모트리진 단일 치료를 받은 산모에 비해, 저체중증의 경우 5%-8%가량, 조산아의 경우 8-10%가량, 임신나이보다 작은 영아의 경우 7-12%가량 증가하였다. 임부에게 이 약을 처방하려면 환자에게 태아에 미칠 잠재적 위해성에 대해 충분한 설명을 하여한다. 그리고 최소 유효용량을 사용하고 면밀히 모니터링해야 한다.

3) 이 약을 투여 받는 수유기의 여성은 수유를 피해야 한다.[이 약이 사람의 유즙을 통해 이행된다는 보고가 있다.]

8. 소아에 대한 투여

- 1) 1세 이하의 영아에 대한 안전성이 확립되어 있지 않다(사용경험이 적다).
- 2) 땀 배출 감소가 일어날 수 있다. [소아에게 일어난 이러한 유해사례의 보고가 많다.[일반적 주의항의 6), 이상반응항의 1)-(9) 참고]

9. 고령자에 대한 투여

대체적으로 고령자는 생리적 기능(간기능, 신기능)이 저하되어 있으므로 저용량에서 투여를 시작하는 등의 각별한 주의가 필요하다. 때에 따라 투여 중지되어야 한다. 투여를 중지해야 할 경우, [일반적 주의 2)을 참고] 용량을 점차 감량하는 등의 주의를 기울여야 한다.

10. 과량투여시의 처치

- 1) 증상 : 혼수, 간대성근경련증 그리고 눈 떨림과 같은 증상이 나타날 수 있다.
- 2) 치료 : 특별히 알려진 해독제는 없으므로 위세척, 약물주입, 산소흡입과 같은 적절한 조치를 한다.

11. 기타

IgA와 IgG와 같은 혈청면역글로불린의 이상이 나타날 수 있다.