사용상의주의사항

1. 경고

1) 이 약을 투여 중인 환자의 1/3에서 시야장애가 보고되었으며 남성이 여성보다 위험성이 크다. 일반적인 형태는 두 눈 시야의 동심성 수축이며 이는 관자놀이 보다는 코에서 현저하다. 중심 시야에서는 코에서 고리형태의 장애가 나타난다. 심한 경우는 터널시야(tunnel vision)로 특징지어질 수 있다.

2) 유효한 증거들이 시야장애는 이 약 중단 후에도 회복되지 않음을 제시한다. 치료중단 후 시야장애 악화도 배제할 수 없다.

3) 시야장애는 이 약 치료의 몇 개월 내지 몇 년 후에 나타난다. 공개 임상연구에서 시야장애의 위험성은 1일 용량(1g~3g 이상) 및 치료기간과 같은 이 약에의 노출정도와 관련 가능성이 있음이 나타났다. 임상시험에 참가한 환자들에 대한 체계적인 조사자료에 의하면 환자가 치료시작 3~4년 이후에 시야장애를 나타내지 않는다면 이 약의 지속적인 치료로 인한 시야장애가 나타날 가능성이 낮다.

4) 이 약은 망막독성이 있는 약물과 병용해서는 안된다.

5) 시야측정을 통해 장애가 확인된 환자의 대부분은 과거에 무증상이었다(비록 장애가 심한 정도라 할지라도). 따라서 이러한 시야장애는 9살 이상의 성장기가 되어야만 측정할 수 있는 체계적인 시야측정에 의해서만 신뢰성 있게 발견될 수 있다.

6) 이 약의 시야장애는 망막의 증가된 GABA 농도에 기인한 것으로 보인다.

7) 망막장애, 흐린시야, 시신경 위축, 시신경염은 시력 감소를 야기할 수 있다(4. 이상반응 참조). 모든 환자는 치료 시작 전에 시야 검사와 함께 안과의사의 상담을 받아야 하며, 치료 시작 이후 6개월 간격으로 시야진단을 실시하여야 한다(5. 일반적 주의 참조).

8) 특히 영아연축을 치료받는 영아에서 수초 내 부종 (intramyelinic edema, IME)의 사례가 보고되었다. 이 약을 투여 받는 환자의 신경기능에 대한 부작용 발현에 대해 면밀히 관찰해야 한다(5. 일반적 주의 참조).

9) 항뇌전증약을 복용한 환자에서 자살충동 또는 자살행동을 보이는 위험성이 증가되므로 항뇌전증약을 치료받은 환자는 자살충동 또는 자살행동, 우울증의 발현 또는 악화 및 기분과 행동의 비정상적 변화에 대하여 모니터링되어야 한다.

항뇌전증약을 처방받는 뇌전증과 다른 많은 질병은 그 자체가 이환 및 사망, 치료기간 동안의 자살충동과 자살행동의 위험성증가와 관련된다. 따라서, 처방자는 항뇌전증약 처방시 환자의 치료기간 동안 자살충동 또는 자살행동과 치료될 질병간의 연관성 유무 및 이 약의 유효성을 함께 고려한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약 또는 성분에 과민증 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 고령자

2) 신장애 환자

3) 정신병 및 우울, 행동장애의 병력이 있는 환자

4) 내분비장애 환자

5) 임상적으로 중요한 시야장애의 병력이 있는 환자에는 투여하지 않는 것이 좋다.

4. 이상반응

이환율 조사에 의하면 이 약을 투여 받은 환자의 1/3에서 시야장애가 나타났다.

바람직하지 않은 이상반응은 진정, 졸림, 피로, 집중력 감소 같이 주로 중추신경계와 관련 있었다. 소아에서 가장 흔하게 보고되는 이상반응은 흥분과 초조이다. 이러한 이상반응의 빈도는 치료시작 초기에 일반적으로 높게 나타나며 시간이 지나면서 감소한다. 어떤 환자는 이 약 투여에 의해 발작빈도의 증가 및 경련중첩증이 나타날 수 있다. 이는 간대성 근경련발작 환자에서 특히 발생하기 쉽다. 드물게 간대성 근경련이 새롭게 발현될 수 있고 발현된 증상이 악화될 수 있다.

바람직하지 못한 이상반응의 발생빈도는 '매우 흔하게'(≥10%), '흔하게'(≥1%, <10%), '흔하지 않게'(≥0.1%, <1%), '드물게'(≥0.01%, <0.1%), '매우 드물게'(<0.01%)로 나타냈고 확보가능한 자료에서 발생빈도를 파악하기 어려운 경우는 '빈도불분명'으로 나타났다.

1) 신경계 이상

매우 흔하게 : 졸림

흔하게 : 언어장애, 두통, 어지러움, 지각이상, 주의력 저하, 기억력저하, 정신장애(사고장애), 진전

흔하지 않게 : 조화운동불능; MRI (핵자기공명영상)에서의 이상과 연관이 되거나 또는 단독으로, 근육긴장이상, 운동이상증, 근긴장항진증을 포함한 운동장애. 영아연축으로 치료를 받는 어린 영아에서 운동장애.

드물게 : 뇌병증*

매우드물게 : 시신경염

빈도불분명 : 수초 내 부종 (특히 영아에서), 세포독성 부종으로 예상되는 뇌 MRI 이상 사례가 보고되었다.

2) 시각 이상

매우 흔하게 : 시야장애

흔하게 : 흐린시야, 복시, 안구진탕

드물게 : 망막질환(말초망막위축증 등 주로 말초성)

매우드물게 : 시신경 위축

3) 소화기계 이상

흔하게 : 구역, 구토, 복통

4) 피부 및 피하조직 이상

흔하게 : 탈모

흔하지 않게 : 발진

드물게 : 혈관부종, 두드러기

5) 전신이상

매우 흔하게 : 피로

흔하게 : 부종, 과민반응

6) 정신계 이상**

매우 흔하게 : 흥분(소아), 초조(소아)

흔하게 : 초조, 공격, 신경과민, 우울, 편집증적 반응, 불면증

흔하지 않게 : 경조증, 조증, 정신증 장애

드물게 : 자살기도

매우 드물게 : 환각

항뇌전증약을 치료받은 환자는 자살충동 또는 자살행동, 우울증의 발현 또는 악화 및 기분과 행동의 비정상적 변화를 보인다. 11종의 다른 항뇌전증약을 사용하여 199개의 위약-대조 임상 시험(단독요법과 부가요법)을 분석한 결과 항뇌전증약 복용환자는 위약 투여환자와 비교시 약 2배의 자살충동 또는 자살행동의 위험을 보였다. 12주의 치료기간 동안 자살행동 또는 자살충동 발생율은 27,864명의 항뇌전증약 치료환자에서 0.43%였으며 16,029명의 위약 투여 환자에서는 0.24%였다. 이는 치료받은 530명 환자 중 한명은 자살충동 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. 항뇌전증약 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 항뇌전증약에서 일관적이었다. 다양한 작용기전과 사용범위를 가진 항뇌전증약에서의 위험성 증가는 어떤 효능으로든 사용된 모든 항뇌전증약에 대해서도 위험성이 있음을 나타낸다. 그 위험성은 분석된 임상시험에서 연령(5-100세)에 따라 차이가 나지는 않았다.

7) 간담도계 이상

매우 드물게 : 간염

8) 기타

매우 흔하게 : 관절통

흔하게 : 체중증가, 빈혈

Aminotransferase의 억제로 인한 것으로 보여지는 ALT와 AST의 감소가 관찰되었다.

* 드물게 치료 시작 직후에 뇌전도상의 비특이적 서맥현상과 관련된 현저한 진정, 혼미, 착란 등이 나타날 수 있으며 이러한 증상은 이 약을 감량하거나 점차적으로 투여 중지시 가역적으로 사라질 수 있다.

** 이 약 치료 중 보고된 정신계 이상반응은 정신병력이 있는 환자나 없는 환자 모두에게서 나타났으며 감량하거나 점차적으로 투여 중지시 가역적으로 사라질 수 있다. 우울증상은 임상시험 도중 발생한 정신병력 증상이었지만 이 약을 중단해야 되는 경우는 거의 없었다.

5. 일반적 주의

1) 환자 및 보호자에게 항뇌전증약이 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) 정신병, 우울 또는 행동장애의 병력이 있는 환자의 경우 주의하여 투여하여야 한다. 이 약 투여 중 정신과적 증상(초조, 우울, 비정상적인 사고, 편집반응)이 보고되었다. 이러한 증상들은 정신과적 병력의 유무에 관련없이 발생하였으며, 보통 감량하거나 점진적인 투여중지시 가역적으로 사라졌다. 임상시험시 10%미만의 환자에서 우울증상이 나타났으나 투여를 중단해야 하는 경우는 거의 없었다. 다른 정신병적 증상들은 더 낮은 빈도로 발생하였다.

3) 특히, 비가바트린 고용량으로 영아연축을 치료받는 어린 영아에서 뇌 MRI 이상소견의 사례가 보고되었으며, 임상적 유의성은 현재 알려져 있지 않다.

4) 근육긴장이상, 운동이상증, 근긴장항진증을 포함한 운동장애가 영아연축을 치료받는 환자에서 보고되었다. 비가바트린 투여에 대한 개개인의 유익성과 위험성(benefit/risk)을 평가하여야 한다. 만약 비가바트린 치료 중 새로운 운동장애가 나타난다면, 약을 감량하거나 치료를 서서히 중단시키는 것을 고려하여야 한다.

5) 드물게 치료시작 직후에 뇌전도상의 비특이적 서맥현상과 관련된 현저한 진정, 혼미, 착란과 같은 증상이 보고되었다. 권장 개시용량보다 고용량을 투여하거나, 권장량보다 빠르게 증량하거나, 신부전 등의 경우는 이러한 이상반응발생의 위험인자이다. 이러한 이상반응은 이 약을 감량하거나 투여중지시 가역적으로 사라진다.

6) 기존에 임상적으로 유의한 시야장애를 가진 환자에는 이 약을 투여하지 않도록 권고된다. 모든 환자는 치료 시작 전에 시야검사와 함께 안과의사의 상담을 받아야 한다. 시야장애를 감지하기 위해서 가능하면 표준화된 정적시야측정(Humphrey 또는 Octopus)이나 동적시야측정(Goldmann)을 이용하여 치료 시작 전과 그 후 6개월 간격으로 적절한 시야진단을 실시하여야 한다. 이 약과 관련된 시야장애를 측정하는데는 정적시야측정법이 적절하다. 9세 미만의 어린이에게 시야측정을 실시하는 것은 거의 불가능하며 현재로서는 표준화된 시야측정을 실시할 수 없는 어린이에 있어 시야장애를 진단하거나 배제할 수 있는 방법이 확립되어 있지 않다. 3세 이상의 어린이에서 말초시각을 검사하는 데 있어서 시야에 한정된 Visual Evoked Potential(VEP)을 근거로 특정하게 개발된 방법이 있으나 현재 이 방법은 검증되지 않았다. 만약 이 방법으로 정상적 중심시야반응은 나타나고 주변시야반응이 나타나지 않는다면 유익성과 위험성(Benefit-Risk)을 검토하여 점차적인 치료중단을 고려하여야 한다. 주변시야반응이 나타나더라도 시야장애의 가능성을 배제하여서는 안된다.

시야측정을 할 수 없는 성인이나 3세 미만의 어린이에게는 망막전위도기록법이 유용하게 사용될 수 있다. (망막전위계의 첫 번째 진동전위와 30Hz 명멸 반응이 비가바트린 관련 시야장애와 상호연관이 있으며 이러한 반응은 정상적인 범위를 벗어난 지연이나 감소로서 이 약 치료를 받고 있는 환자 중 시야장애를 보이지 않는 환자에서는 이러한 반응이 나타나지 않는다.)

7) 이 약의 치료기간 동안 시야장애의 발현 빈도나 증상을 철저하게 기록하여야 한다. 환자는 시야협착과 관련된 증상이나 새로운 시야문제가 발생하면 반드시 알리도록 해야 하며 안과의사의 상담을 받도록 해야 한다. 추적조사 기간동안 시야장애가 확인되면 개개인의 유익성과 위험성(Benefit-Risk)을 평가하여 치료 중단

여부를 결정하여야 하며 치료를 계속하기로 결정되면 시야를 위협하는 장애의 진행을 감지하기 위하여 보다 자주 시야측정 등의 추적조사를 실시하여야 한다.

8) 다른 항뇌전증약과 마찬가지로, 갑자기 투여를 중지하면 반동성 발작이 일어날 수 있으므로, 이 약의 투여를 중지할 때는 2~4주 이상의 기간에 걸쳐 천천히 감량하는 것이 바람직하다.

9) 다른 항뇌전증약과 마찬가지로 어떤 환자에게서는 이 약 투여에 의해 발작빈도의 증가 및 경련중첩증이 나타날 수 있으며 새로운 유형의 발작이 나타날 수도 있다. 드물게 간대성 근경련이 새롭게 발현될 수 있고 발현된 증상이 악화될 수 있다.

10) 이 약은 신장을 통해서 배설되므로 크레아티닌 청소율이 60mL/min 미만인 환자에 투여할 때는 주의해야 한다. 고령 환자는 신기능에 관계없이 청소율이 감소하므로 주의해야 한다. 이러한 환자는 진정이나 착란과 같은 이상반응을 철저히 모니터링 하여야 한다.

11) 클로나제팜과 병용 투여 시 진정효과가 증강되거나 혼수가 나타날 가능성이 있으므로 환자를 면밀히 관찰한다.

6. 상호작용

이 약은 광범위하게 대사되거나 혈장단백과 결합하지 않기 때문에 이 약이 간 Cytochrome P450 효소유도를 일으키지 않고, 다른 약물과의 상호작용도 일어나지 않을 것으로 생각된다. 몇몇 시험에서 페니토인의 농도가 평균 16~33% 감소되었다. 이러한 상호작용의 정확한 기전에 대해서는 아직 밝혀지지 않았으나, 대부분의 경우 임상적 연관성이 있는 것은 아니었다. 임상시험에서 실시한 카르바마제핀(carbamazepine), 페노바르비톤(phenobarbitone), 프리미돈(primidone), 발프론산나트륨(sodium valproate)의 혈장농도 측정 시 임상적으로 유의한 상호작용은 나타나지 않았다.

이 약과 클로나제팜을 병용 투여 시 진정효과가 증강되거나 혼수가 나타날 가능성이 있다(5. 일반적 주의 11) 참고).

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부에 대한 적절하게 잘 수행된 시험은 실시되지 않았다. 이 약은 모체에 대한 치료의 유익성이 태아에 대한 위험성을 상회하지 않는 한 임부에게 사용해서는 안된다.

2) 선천성 기형의 위험은 항뇌전증약물을 치료받은 여성의 자식에서 2~3배 높은 것으로 나타났다. 구순열, 심혈관 결함, 신경관 결손의 빈도가 더 높았다. 선천성 기형의 위험은 항뇌전증약 단일 처방보다 복합처방에서 더 높게 나타 날 수 있다. 제한된 정보에서 임신 중 이 약을 복용한 여성의 자식에서 비정상적인 결과(선천성기형, 자연유산)가 보고되었다. 자료가 제한적이고 임신기간 동안 항뇌전증약을 병용하는 사례가 있으므

로 임신기간동안 이 약이 기형발생률을 증가시킨다는 명확한 결론을 내릴 수 없다. 임신가능성이 있거나 임신하고 있는 환자는 전문가의 조언을 받아야만 한다. 임신을 계획하고 있다면 항뇌전증약 치료의 필요성은 재평가 되어야 한다. 환자가 임신 중인 상태라면 뇌전증발작의 재발로 모체와 태아에게 해로운 영향을 미칠 수 있으므로 항뇌전증약 투여를 갑자기 중단해서는 안된다.

3) 토끼에 150mg/kg/day(2%)와 200mg/kg/day(9%)(사람에 대한 용량의 3~4배)를 경구투여시 구개열이 낮은 빈도로 발생하였는데, 이 용량은 체중 및 사료섭취량 감소를 가져오는 것으로 보아 모체에도 고용량이었다. 마우스에 300mg/kg(사람에 대한 용량의 6배)을 단회복강투여시 태아의 체중감소와 다양한 골격기형이 관찰되었다. 또한, 450mg/kg(사람에 대한 용량의 9배)을 단회복강투여시 흡수증가와 배꼽탈장(2%)을 포함하는 배아-태아 효과가 추가적으로 관찰되었다. 600mg/kg을 복강투여시 모체치사가 관찰되었다. 랫트에 150mg/kg/day(사람에 대한 용량의 3배)까지 경구투여시 기형발생을 나타내지 않았다.

4) 수태효과 : 생식과 수태연구에서 사람에 대한 1일 권장용량의 3배인 150mg/kg/day까지 투여시 수컷 또는 암컷 랫트에는 영향을 미치지 않았다.

5) 이 약은 소량이 모유로 이행되므로 산모에 대한 약물의 중요성을 고려하여 수유를 중단할 것인지 투여를 중단할 것인지를 결정하여야 한다.

8. 임상검사치에의 영향

임상시험 검사결과 이 약의 투여로 신독성이나 간독성이 나타나지 않았다. 이 약 투여 중에 ALT와 AST의 혈중 농도가 감소되었다. ALT 억제 범위는 30%~100%로 다양하게 보고되므로 정량적으로 측정된 간효소 수치를 전적으로 신뢰할 수는 없다. 이 약은 뇨중 아미노산의 양을 증가시킬 수 있는데 이는 특정 희귀 유전적 대사 질환(예, alpa aminoadipic aciduria)에 대한 위양성반응을 가져올 수도 있다. 이 효과는 다른 전환효소의 억제때문인 것으로 추측되나 임상적 연관성은 알려진 바 없다.

9. 과량투여시의 처치

1) 증상 : 가장 일반적인 투여량은 7.5g~30g이지만, 90g까지 투여된 경우도 보고되었다. 과량투여로 보고된 경우의 거의 절반이 병용약제를 복용하고 있었다. 졸음과 혼수가 가장 일반적인 증상이며 가끔 어지러움, 두통, 정신병, 호흡기 억제 또는 무호흡, 서맥, 저혈압, 초조, 자극과민, 착란, 행동이상, 언어장애 등이 나타났으나 죽음에 이르지는 않았다.

2) 처치 : 특별한 해독제는 없으며 지지요법을 실시해야 한다. 흡수되지 않은 약물을 제거하는 방법이 고려되어야 한다. In vitro 시험에서 약용탄은 이 약을 유의성 있게 흡착하지 않았다. 혈액투석의 효과는 알려지지 않았으나 특이하게 이 약의 치료용량을 투여하고 있는 신부전 환자에서 혈액투석은 40%~60%까지 이 약의 혈장농도를 감소시키는 것으로 보고되었다.

10. 운전 및 기계조작에 미치는 영향

임상시험에서 졸음이 관찰되었으므로, 치료 시작시 환자들에게 졸음의 가능성에 대해 주의시켜야 한다. 이 약에 의해 운전과 기계조작에 큰 영향을 미칠 수 있는 시야장애가 보고되었으므로 시야장애 발현을 측정해야 하며, 운전, 기계조작 또는 위험이 수반되는 조작을 하는 경우 특히 주의하여야 한다.

11. 기타

랫트, 마우스, 개에 행한 동물실험에서 30~50mg/kg/day로 투여한 후 뇌백질의 미세공포형성(microvacuolation)이 관찰되었다. 원숭이에 대한 시험에서는 이러한 병소는 극소이거나 분명치 않았다. 이는 유수섬유 신경초의 분리로 일어나는 것이며, 수초내부종(intramyelinic edema)에서의 특징적인 변화이다. 랫트와 개에서의 이러한 수초내부종은 이 약 투여 중지시에 가역적으로 되었고 지속적인 투여로 조직학적 퇴축(regression)이 관찰되었다. 그러나 설치류에서는 축삭의 종창과 석회화된 미소체를 포함한 경미한 잔류성 변화가 관찰되었다. 개에 대한 전기 생리학적 연구는 수초내부종이 약물 투여중지시 가역적으로 체성신경 유발전위 전도속도의 증가와 연관되어 있음을 시사한다. 그러나 인체에서는 장기투여에서도 유발전위 전도속도의 증가경향이 관찰되지 않았고 유사하게 이 약은 고용량 투여한 랫트에서는 뇌척수액에서 뇌단백질의 변화가 관찰되었으나 인체에서는 유사한 변화가 관찰되지 않았다.