사용상의주의사항

1. 경고

1) 자살충동과 자살행동

- 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.

- 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) 국소독성(Purple Glove 증후군 포함)

주사 부위에 연조직 자극 및 염증반응이 나타날 수 있으며 혈관밖유출이 발생할 수 있다.

페니토인의 말초 정맥주사 후 Purple Glove 증후군(부종, 피부변색 및 주사부위 원위부 통증 등)이 보고되었다. 연조직 자극은 가벼운 압통부터 광범위한 괴사 및 피부탈락 등 다양한 형태로 나타난다. 주사 후 수일 경과 후에도 증후군이 나타나지 않을 수도 있다. 증상은 자연적으로 해소되기도 하나, 피부괴사 및 사지 허혈이 나타나는 경우 근막절개술, 피부 이식, 드물게는 절단술 등의 치료가 필요할 수도 있다.

국소 독성의 위험으로 인해 페니토인 주사제는 넓은 구경의 카테터를 통하여 말초의 넓은 정맥 또는 중심정맥을 통하여 직접 주입하여야 한다. 투여에 앞서 멸균 식염수를 흘려보내 IV 카테터의 개방성을 확인해야 하며, 그 후 같은 카테터를 사용하여 주입함으로써 용액의 알칼리도에 의한 국소 정맥 자극을 피하도록 한다.

이 약을 근육주사하는 경우 주사부위에 통증, 괴사 및 농양 등이 발생할 수 있다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 히단토인계 화합물에 과민증의 병력이 있는 환자

2) 중증의 혈액 및 골수장애 환자

3) 방실블록(2, 3도) 환자

4) 심근경색(3개월 이내) 환자

5) 애덤스-스톡스 증후군 환자(주사제에 한함.)

6) 동서맥, 동방블록 환자 (주사제에 한함.)

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 간장애 환자

2) 혈액장애 환자

3) 약물 과민증 환자

4) 갑상선기능저하증 환자

5) 폐부전 환자

6) 서맥 환자(50회/분 미만)

7) 저혈압 환자(수축기압 90mmHg 미만)

8) 당뇨병 환자(인슐린 비의존성 당뇨병 환자에서 고혈당을 일으켰다는 보고가 있다)

9) 중증의 심부전 환자(심정지, 호흡정지가 일어나기 쉽다.) (주사제에 한함.)

10) 중증의 쇠약 환자 및 고령자(주사제에 한함.)

11) 중증의 피부 이상반응

이 약은 박탈피부염, 피부점막안증후군(스티븐스-존슨 증후군) 그리고 독성표피괴사용해(리엘증후군)와 같은 중증의 피부 이상반응을 야기할 수 있다. 비록 중증의 피부 반응이 경고 없이 발생하지만, 환자들은 과민성 징후나 증상(피부발진, 물집, 열, 가려움 또는 기타 증상)에 관하여 주의를 받아야 하고, 유의할만한 증상·징후가 발생할 경우 즉시 의사에게 의학적 조언을 구해야 한다. 만약 발진이 나타났다면 의사는 환자에게 치료를 중단하도록 권고해야 한다. 만약 발진이 경증(홍역과 유사한 또는 성홍열모양)이라면, 치료는 발진이 완전히 사라진 후에 계속할 수 있다. 만약 발진이 약물 재투약 후에 다시 발생한다면 추가적인 포스페니토인 혹은 페니토인의 투약은 금기시된다.

출판된 문헌들은 흑인 환자에서 피부발진, 피부점막안증후군(스티븐스-존슨 증후군), 독성표피괴사용해(리엘증후군)를 포함하는 과민반응의 위험이 증가할 것으로 제시한다.

카르바마제핀을 사용한 중국계 환자들에서의 시험에서 스티븐슨-존슨 증후군, 독성표피괴사용해 발생 위험과 HLA-B*1502(HLA B 유전자의 유전적 대립 유전자 변이체)간의 강한 연관성이 발견되었다. 제한적인 증

거는 피부점막안증후군(스티븐스-존슨 증후군), 독성표피괴사용해(리엘증후군)와 관련된 약물(페니토인 포함)을 투여한 아시아계환자들에게서 HLA-B**1502가 피부점막안증후군(스티븐스-존슨 증후군), 독성표피괴사용해(리엘증후군) 발생 위험인자임을 제시한다.

대만인, 일본인, 말레이시아인, 태국인 환자를 대상으로 한 유전체 수준 연관 환자-대조군 연구에서 기능이 저하된 CYP2C9*3 변이체 보유자에게 중증피부이상반응의 위험 증가가 나타났다.

4. 부작용

1) 정신신경계 : 불수의운동(이상운동증, 무도병, 고정자세불능증등), 신경병증, 어지 러움, 운동실조증, 정신착란, 구음장애, 불면, 신경과민, 주의력·집중력, 반사운동능력의 저하, 드물게 두통, 권태감(주사제에 한함.), 조화불능, 진전, 장기간 투여받은 환자에게서 감각말초 다발신경증 등이 나타날 수 있다.

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.

2) 호흡기계 : 드물게 간질성 폐렴이 나타날 수 있으므로 이러한 경우에는 투여를 중지한다.

3) 피부 : 드물게 피부점막안증후군(Stevens-Johnson syndrome) 중독성표피괴사증(Lyell syndrome), 전신성홍반성루푸스(SLE)양 증상, 드물게 두드러기 등이 나타날 수 있으므로 이러한 경우에는 투여를 중지한다.

4) 이 약을 포함한 항전간제를 투여한 환자에게 다기관 과민반응으로 알려진 호산구증가와 전신성 증상을 동반하는 약물반응(Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS))이 보고되었다. 이러한 사례들 중에서 일부는 치명적이거나 생명을 위협하였다. DRESS는 일반적으로 비특이적인 발열, 발진, 림프절병증 및/또는 얼굴부종이 나타나며, 간염, 신염, 혈액학적 장애, 심근염 또는 근염(때때로 급성 바이러스감염과 유사)과 같은 다른 기관계 침습과 연관되어 있다. 호산구증가증이 흔히 나타난다. 이 질환은 증상이

다양하기 때문에 위에 설명되지 않은 다른 기관계도 침습될 수 있다. 발진이 나타나지 않더라도 발열 또는 림프절병증과 같은 과민반응의 초기 징후를 발견하는 것이 중요하다. 만약 이와 같은 증상 및 징후가 나타난다면 즉시 환자를 평가해야 한다. 만약 증상 또는 징후에 대한 다른 병인을 찾을 수 없다면, 이 약의 투여를 중지해야 한다.

5) 과민증 : 때때로 성홍열양·홍역양·중독진양 발진 등의 과민증이 나타날 수 있으므로 이런 증상이 나타나는 경우에는 투여를 중지한다.

6) 혈액 : 순수적혈구무형성증, 혈소판감소, 백혈구감소, 과립구감소, 무과립구증, 범혈구감소, 적혈구증가, 거적아구성 빈혈, 드물게 재생불량성 빈혈, 단구성 백혈병, 용혈성 빈혈 등이 나타날 수 있으므로 이러한 경우에는 감량하는 등 적절한 처치를 한다.

7) 임파계 : 드물게 임파절 종창, 임파종, 가성 임파종, 홉킨스병 같은 임파절 병증이 나타나는 경우가 있으므로 관찰을 충분히 하고 이러한 증상이 나타나는 경우에는 감량하는 등 적절한 처치를 한다.

8) 간 : 중독성 간염, 황달 등의 간장애가 나타날 수 있다.

9) 신장 : 단백뇨 등이 나타날 수 있다.

10) 눈 : 복시, 안구진탕증, 시각장애, 드물게 백내장(주사제에 한함.) 등이 나타날 수 있으므로 정기적으로 시력검사를 하는 등 적절한 처치를 한다.

11) 결합조직 : 치은증식, 안면거침, 다모증, 입술종창, 페로니 증후군이 나타날 수 있다.

12) 근골격계 : 연용에 의해 구루병, 골연화증, 치아형성부전 등이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고 이상(ALP, 혈청 칼슘 저하 및 무기인 저하 등)이 나타나는 경우에는 감량 또는 비타민 D를 투여하는 등 적절히 조치한다.

13) 소화기계 : 드물게 구역, 구토 및 변비 등의 증상이 나타날 수 있다(경구제에 한함.).

14) 기타 : 결절성 동맥주위염, 다발성 관절증, 과혈당, 드물게 발열, 갑상선기능검사치(혈청 T3, T4치 등)이상, 다모, 혈청엽산치 저하가 나타날 수 있다(경구제에 한함).

기타 : 결절성 동맥주위염, 다발성 관절증, 고혈당, 때때로 구갈, 드물게 혈관통, 심혈관허탈, 심정지, 심실세동, 호흡정지, 강직발작, 갑상선 기능 검사치(혈청 T3, T4치 등)이상이 나타날 수 있다(주사제에 한함.).

15) 이 약을 장기간 투여받은 환자들에서 골밀도 감소, 골감소증, 골다공증 및 골절이 보고되었다. 이 약이 골 대사에 영향을 주는 기전은 밝혀지지 않았다.

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) 강직간대발작을 억제하는 약물은 결신발작에는 효력이 없으므로 혼합발작형에서는 복합약물치료가 필요하다(혼합형에는 단독투여에 의한 결신발작 유발 또는 악화를 초래할수 있다.).

3) 연용중에 투여량의 급격한 감소나 중지에 의해 간질중첩상태가 나타날 수 있으므로 투여량을 감소시키거나 중지할 때는 천천히 한다. 특히 고령자, 중환자는 독성의 징후가 일찍 나타나므로 주의한다.

4) 안구진탕, 구음장애, 운동실조, 안근마비 등의 증상이 과량투여로 나타나므로 이러한 증상이 나타나는 경우에는 최적 유효량까지 천천히 감량한다.

5) 치료중에 간·신기능검사, 혈액검사를 정기적으로 해야 한다.

6) 이 약의 치료로 임상시험의 결과가 바뀔 수 있다.

7) 이 약에 의해 졸음, 주의력·집중력·반사운동능력 등의 저하가 나타날 수 있으므로 이 약을 투여 중인 환자는 자동차의 운전 등 위험을 수반하는 기계조작을 하지 않도록 주의한다.

8) 1주일 이상 근육주사를 투여받아야 하는 환자는 위삽관법 등의 다른 투여 경로를 찾아야 한다. 1주일 이하로 근육주사를 투여받은 환자가 경구투여로 전환할 경우 근육주사 투여기간과 동일한 시간동안 본래 경구투여 용량의 50%로 감소하여 복용한다.

9) 이 약의 최적범위 이상의 혈중농도는 헛소리, 정신병증, 뇌병증 드물게 비가역적으로 뇌기능이상 등의 착란상태가 나타날 수 있으므로 혈중농도를 측정하고 혈중농도가 높으면 용량을 감소한다. 용량감소 이후에도 이러한 증상이 나타날 경우에는 투여를 중지한다.

10) 박탈성·자반성·수포성·다형성 발진 피부점막안증후군(Stevens-Johnson syndrome) 또는 중독성표피괴사증(Lyell syndrome) 등이 의심되면 이 약을 계속 사용해서는 안되며 다른 약물로 대치해야 한다.

11) 포르피린증을 악화시켰다는 보고가 있으므로 주의한다.

12) 페니토인은 CYP450 CYP2C9 효소에 의해 대사된다. 기능이 저하된 CYP2C9*2 또는 CYP2C9*3 변이체 보유자(CYP2C9 기질의 중간 또는 느린대사자)에게 페니토인 혈장 농도 증가 및 그에 따른 독성 위험이 있을 수 있다. 기능이 저하된 CYP2C9*2 또는 CYP2C9*3 대립유전자의 보유자로 알려진 환자에게 임상 반응에 대한 면밀한 관찰이 권고되며, 혈중 페니토인 농도에 대한 관찰이 필요할 수 있다.

6. 상호작용

1) 다음 약물에 의해 이 약의 작용이 증강될 수 있으므로 이러한 경우에는 감량하는 등 신중히 투여한다. : 쿠마린계 항응고제, 디설피람, 페닐부타존, 파라아미노살리실산, 이소니코틴산히드라짓, 설티암, 메칠페니데이트, 에토석시미드, 테가푸르, 플루코나졸, 미코나졸, 조니사마이드, 급성 알코올 섭취, 아미오다론, 클로람페니콜, 디아제팜. 디쿠마롤, 설폰아미드, 할로탄, 이소니아지드, 에스트로겐

2) 다음 약물에 의해 페니토인의 농도가 감소할 수 있으므로 주의한다 : 만성 알코올 남용자, 레세르핀, 카르바마제핀, 슈크랄페이트, 칼슘함유 제산제

3) 아세타졸아미드와 병용하면 구루병, 골연화증이 나타나기 쉬우므로 병용하는 경우에는 신중히 투여한다.

4) 페니토인에 의해 혈청 수치 및 다음 약물의 작용이 감소될 수 있으므로 주의한다. : 부신피질호르몬(덱사메타손 등), 갑상선호르몬, 독시사이클린, 항응고제(리바록사반, 다비가트란, 아픽사반, 에독사반), 에스트로겐, 푸로세미드, 경구용 피임제, 퀴니딘, 리팜피신, 라코사미드, 티카그렐러

5) 테오필린의 혈중농도를 저하시킨다는 보고가 있으므로 병용하는 경우에는 증량하는 등 신중히 투여한다.

6) 다음 약물과의 병용에 의해 이 약의 혈중농도가 변화(상승 또는 저하)할 수 있으므로 병용하는 경우에는 신중히 투여한다. : 발프로산나트륨, 페노바르비탈

페니토인과 발프로산의 병용 투여는 발프로산과 관련된 고암모니아혈증 위험을 증가시킨다. 두 약물을 병용하는 환자의 고암모니아혈증 징후와 증상을 관찰해야 한다.

7) 딜티아젬과의 병용에 의해 이 약의 혈중농도가 상승했으며 또한 펠로디핀, 베라파밀과의 병용에 의해 이들 약물의 혈중농도가 저하되었다는 보고가 있다.

8) 빈카알카로이드(빈크리스틴 등)와의 병용에 의해 이 약의 혈중농도가 저하될 수 있다.

9) 도파민을 사용하는 환자에게 이 약을 정맥주사하였을 경우에는 서맥 및 급격한 저혈압이 나타날 수 있다(주사제에 한함).

10) 리도카인 및 β-차단제와 병용하여 페니토인을 정맥주사 하였을 경우에는 심장억제 작용이 증가할 수 있다(주사제에 한함.).

11) 알로푸리놀과 병용시 이 약의 간대사를 억제하여 이 약의 혈중농도를 상승시켰다는 보고가 있으므로 병용하는 경우에는 이 약의 용량에 주의한다(경구제에 한함.).

12) 설파메톡사졸, 트리메토프림과의 병용에 의해 이 약의 간대사가 억제되어 작용이 증가될 수 있다(경구제에 한함.).

13) 페니토인은 혈당치를 증가시키므로 인슐린 또는 경구용 혈당강하제의 용량조절이 필요하다.

14) 페니토인과 경구용 디아족사이드를 병용하였을 경우 디아족사이드의 고혈당 작용을 감소시키므로 병용 투여하지 않는다.

7. 임부 및 가임기여성에 대한 투여

1) 임신

이 약은 사람의 태반을 통과한다.

출생전 이 약에 노출되면 선천성 기형 및 여타 발달 이상의 위험을 증가시킬 수 있다. 사람의 경우 임신 중 이 약의 노출은 2~3% 빈도를 갖는 일반 인구 보다 2~3배 높은 주요 기형 빈도와 관련이 있다. 간질이 있는 산모에서 태어난 어린아이에서 구강안면파열, 심장 결손, 두개안면 결함, 손발톱 및 손가락, 발가락 저형성증, 성장 이상(소두증과 출생전 성장 부진 등)의 기형이 개별적으로 혹은 태아 히단토인 증후군의 일환으로 보고되었다.

임신 중 이 약을 단독으로 또는 여타 항간질제와 함께 복용한 간질이 있는 산모에서 태어난 어린아이에게 신경발달 장애가 보고되었다. 임신 중 이 약에 노출된 어린아이의 신경발달 위험과 관련된 연구는 모순되며, 위험성을 배제할 수 없다.

적합한 대체 치료 방안에 대한 신중한 고려 후 유익성이 위험성을 상회한다고 판단되는 경우가 아니라면 임신한 여성에게 이 약을 사용해서는 안된다. 여성은 임신 중 이 약 복용의 위험에 대해 충분히 알고 이해해야 한다.

유익성과 위험성에 대한 신중한 평가에 기반하여 적절한 대체 치료 방안이 없다고 판단하여 이 약의 치료를 지속할 경우, 최소용량을 복용해야 한다. 임신을 계획하고 있는 경우 피임요법 중단 및 임신하기 전에 다른 치료 요법으로 전환할 수 있도록 모든 노력을 기울여야 한다. 이 약 복용 중 임신한 경우, 이 약 치료를 재평가하고 대체치료 방안을 고려하기 위해 처방의에게 상담하여야 한다.

가임기여성

적합한 대체 치료 방안에 대한 신중한 고려 후 유익성이 위험성을 상회한다고 판단되는 경우가 아니라면 가임기여성에게 이 약을 사용해서는 안된다. 가임기여성은 임신 중 이 약을 복용할 경우 태아에 대한 잠재적인 위험성을 충분히 알고 이해해야 하므로 임신 계획의 중요성을 알아야 한다. 이 약 치료 시작 전에 가임기여성에 대한 임신 검사를 고려해야 한다.

가임여성은 치료 중, 그리고 치료 중단 후 1개월 동안 효과적인 피임법을 사용해야 한다. 효소 유도로 인해 이 약은 호르몬 피임제의 효과를 저하시킬 수 있으므로 가임기여성은 다른 효과적인 피임법의 사용에 대한 조언을 받도록 해야한다.

적어도 하나의 효과적인 피임법(예: 자궁 내 장치) 또는 차단피임법을 포함한 두 가지 보완적 형태의 피임법을 사용해야 한다. 피임법을 선택할 때에는 환자의 개별적인 상황을 평가하고 환자와 함께 논의한다.

2) 임신중에 다른 항경련제(특히 프리미돈)와 병용투여한 군에서 기형아를 출산한 예가 이 약 단독 투여했을 때보다 많았다는 역학조사보고가 있으므로 부득이하게 이 약을 투여할 경우에라도 가능한 한 단독 투여하는 것이 바람직하다.

3) 임신중의 투여에 의해 태아에 종창(신경아세포증 등)이 나타났다는 보고가 있다.

4) 임신중의 투여에 의해 신생아에서 출혈 경향이 나타날 수 있다.

5) 임신중의 투여에 의해 엽산 저하가 생긴다는 보고가 있다.

8. 고령자에 대한 투여

일반적으로 고령자는 생리기능이 저하되어 있으므로 저용량에서 투여를 시작하는 등 용량에 주의한다. 또한 투여를 중지하는 경우에는 천천히 감량하는 등 신중히 투여한다(경구제에 한함.).

고령자는 심정지, 호흡정지 등이 일어날 수 있으므로 환자의 상태를 관찰하고 신중히 투여하여야 하며 투여 중지시 천천히 하는 등 주의한다(주사제에 한함.).

9. 임상검사치에의 영향

이 약은 혈청 단백결합요오드(PBI)를 감소시킬 수 있다.

10. 적용상의 주의(주사제에 한함.)

1) 주사액이 강알카리성이므로 피하주사, 혈관주위 주사는 하지 않는다.

2) 정맥내 급속 투여에 의해 저혈압이 일어나므로 정맥주사는 분당 50㎎을 넘지 않는 속도로 천천히 주사해야 한다.

3) 정맥용 수액에 이 약을 첨가하면 용해도가 적어서 침전이 생기므로 혼합해서 사용하지 않는다.

4) 강알카리성이므로 다른 성분과의 배합을 금하며 pH가 저하되면 페니토인의 결정이 산출될 수 있으므로 주의한다.

5) 이 약에 함유된 프로필렌글리콜에 의하여 알레르기를 일으킬 수 있으므로 이 성분에 과민하거나 알레르기 병력이 있는 환자는 투여전에 약사 또는 의사와 상의한다.

11. 과량투여시의 처치

1) 증상 : 주요 초기증상은 안구진탕, 구음장애, 운동실조, 안근마비 등이다. 그외 증상으로서 진전, 고도의 긴장항진, 기면, 언어장애, 구역, 구토 등이다. 중증의 경우는 혼수상태, 혈압저하, 호흡장애, 혈관계의 억제에 의해 사망하는 경우가 있다.

2) 처치 : 특이적 해독제는 알려져 있지 않으므로 인공호흡, 산소흡입, 혈압상승제의 투여 등으로 적절한 처치를 한다. 또 페니토인은 혈장단백과 완전하게 결합하지 않으므로 중증인 경우는 혈액투석을 고려한다.

12. 기타

1) 혈청 면역글로불린(IgA, Ig G)이상이 나타날 수 있다.

2) 이 약의 장기 투여로 소뇌위축이 나타났다는 보고가 있다.