

전문의약품

KGMP 적격업체 제품

항정신성의약품

뇌전증 치료제

한글로나제팜 0.5mg

클로나제팜 0.5mg

■ 원료약품의 분량 : 1정 중
클로나제팜(USP)..... 0.5mg
· 첨가제(동물유래) : 유당수화물

■ 성상 : 얇은 주황색의 원형 정제

■ 효능·효과

1. 간질 및 부분발작(초점발작)
2. 원발성 및 2차적으로 전신화된 강직간대발작(대발작)
3. 유·소아 간질(특히 정형성 및 비정형성 결신발작)
4. 공황장애

■ 용법·용량

- 간질 및 부분발작(초점발작), 원발성 및 2차적으로 전신화된 강직간대발작(대발작), 유·소아 간질(특히 정형성 및 비정형성 결신발작)
초회량 - 투여 초기의 부작용 발현을 방지하기 위하여 환자의 최적 용량이 결정될 때까지 천천히 용량을 증가시켜서 2~4주 이내에 유지용량에 도달하게 합니다.

유지용량 - 환자의 연령 및 증상(발작의 지속시간, 횟수, 정도, 다른 간질약의 병용 여부 등)에 따라 적절히 조절되어야 하므로 이 약의 내약성 및 임상반응을 고려하여 최적 용량을 결정합니다.

1. 성인 : 클로나제팜으로서 초회량으로 1일 1.5mg을 초과하지 않으며 3회 동량으로 분할경구투여합니다. 동량으로 투여하지 않을 경우 가장 많은 용량은 저녁에 투여합니다. 3일 간격으로 0.5mg씩 증량하여 유지량으로 1일 3~6mg을 투여하며 유지용량에 도달하면 1일 1회 투여합니다.
2. 소아(10~16세) : 이 약으로서 초회량으로 1일 1~1.5mg을 2~3회 분할투여합니다. 3일 간격으로 0.25~0.5mg씩 증량하여 유지량으로 1일 3~6mg을 투여합니다.
3. 유아 및 소아(10세 이하 또는 체중 30kg 이하) : 이 약으로서 초회량으로 1일 체중 kg당 0.01~0.03mg을 2~3회 분할투여합니다. 매 3일 간격으로 0.25~0.5mg씩 증량하여 유지량으로 1일 체중 kg당 0.1mg으로 합니다. 최대 용량은 체중 kg당 0.2mg입니다.

연령, 증상에 따라 적절히 증감합니다.

- 공황장애
1. 성인 : 초회량으로 1일 0.5mg을 2회 분할 투여합니다. 대부분의 환자에서 3일 후에 목표 용량인 1일 1mg으로 증량할 수 있습니다. 권장 용량인 1일 1mg은 고정 용량 연구의 최적 효과를 근거로 합니다. 하지만 필요한 경우, 공황장애가 조절되거나 부작용으로 인해 증량이 어려운 시점까지 3일 간격으로 0.25~0.5mg씩 증량하여 1일 최대 4mg까지 2회 분할 투여할 수 있습니다. 졸음 문제를 줄이기 위해 취침 전 1회 용량으로 복용할 수 있습니다. 치료 종료 시는 매 3일마다 0.25mg씩 점진적으로 감량합니다.

■ 사용상의 주의사항

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

2. 다음 환자에는 투여하지 마십시오.

- 1) 급성 협우각형 녹내장 환자
2) 중증의 근무력증 환자
3) 약물의존성 환자
4) 알코올 또는 약물남용 환자
5) 이 약 및 이 약의 성분에 과민증 환자
6) 벤조디아제핀계 약물에 과민증 환자
7) 중증의 간장애 환자
8) 중증의 호흡부전 환자
9) 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 됩니다.

3. 다음 환자에는 신중히 투여하십시오.

- 1) 심·신장애 환자
2) 뇌의 기질적 장애 환자(작용이 강하게 나타납니다.)
3) 척수성 또는 소뇌성 운동실조 환자
4) 고령자(운동실조가 나타나기 쉽습니다.)
5) 식약 환자
6) 호흡기능저하 환자(만성 폐쇄성 폐질환 환자)
7) 수면무호흡증 환자
8) 알코올, 다른 항간질약, 수면제, 진통제, 항정신병약, 항우울약 또는 리튬 등의 급성 중독 환자

4. 이상반응

- 1) 간질 및 부분발작(초점발작), 원발성 및 2차적으로 전신화된 강직간대발작(대발작), 유·소아 간질(특히 정형성 및 비정형성 결신발작)
① 의존성 및 금단증상 : 벤조디아제핀계 약물은 치료도중 의존성이 발생할 수 있으며, 고용량 투여 시 발생 위험성이 더 크며, 장기간 투여한후, 알코올 중독력 환자, 약물남용 환자, 이상성격환자 또는 정신질환자와 같은 소인성 환자에서 위험성이 특히 증가합니다. 장기간 투여 중, 특히 1일 용량을 갑자기 감소시킬 경우 금단증상이 발현될 수 있습니다. 금단증상 발현시기는 투여중지 수시간에서 1주일 후 또는 그 이상으로 다양하며 진전, 불안정, 수면장애, 불안, 두통 및 집중력 결여, 격앙, 근육통, 자각과민, 초조함, 긴장, 안절부절함, 착란, 간질발작 등이 나타날 수 있고 드물게 발한, 근육 및 복부 경련, 지각이상, 헛소리, 경련이 나타날 수 있습니다. 중증의 경우 현실감 상실, 이인증, 청각과민, 무감각, 사지저통, 빛·소리·접촉 등에 대한 자각과민, 환각 등이 나타날 수 있습니다. 금단증상이 나타나면 의사의 치료를 받아야 하며 갑작스런 투여 중지를 피하도록 하고, 단기간 치료 시에라도 1일 용량을 천천히 감소시키면서 치료를 끝내야 합니다.
② 비교적 어린나이에서부터 장기 사용되기 때문에 내성의 상승에 충분히 주의합니다.
③ 정신신경계 : 치질, 졸음, 취형거림, 어지러움, 두경강, 운동실조 등이 비교적 흔히 나타납니다. 이들 이상반응들은 대개 일시적이며, 일반적으로 치료중 자연 소실되거나 또는 용량 감소에 의해 소실됩니다. 또한 치료시작 시 용량을 천천히 증가시키으로써 일부 예방할 수 있습니다. 또한 때때로 신경과민(기분나쁨, 흥분 등), 무기력, 기분불안정, 근긴장저하, 두통, 두중, 불면, 주의력저하, 몽롱함, 드물게 진전, 마비감, 운동과다, 행동이상, 보행이상, 불안, 환각, 근긴장 항진이 나타날 수 있으며 실성증, 무도병, 길항운동반복불능증, 편측부전마비가 나타날 수 있습니다. 격앙, 공격적 행동, 정신집중장애, 반응지연 및 선행성 건망증이 관찰된 바 있습니다. 정신장애가 있는 환

자에 투여하면 역설적인 자극흥분, 착란 등이 나타날 수 있습니다. 어떤 형태의 간질에서는 장기간 치료 중 발작의 빈도증가가 나타날 수 있습니다. 특히 장기간 연용 시 또는 고용량 투여 시 구음장애, 보행 및 운동장애가 나타날 수 있습니다. 항간질약을 치료받은 환자는 자살충동 또는 자살행동, 우울증의 발현 또는 악화 및 기분과 행동의 비정상적 변화를 보입니다. 11종의 다른 항간질약을 사용하여 199개의 위약-대조 임상시험(단독요법과 부가요법)을 분석한 결과 항간질약 복용환자는 위약 투여환자와 비교 시 약 2배의 자살충동 또는 자살행동의 위험을 보였습니다. 12주의 치료기간 동안 자살행동 또는 자살충동 발생률은 27,864명의 항간질약 치료환자에서 0.43%였으며 16,029명의 위약 투여 환자에서는 0.24%였습니다. 이는 치료받은 530명 환자 중 한명은 자살 충동 또는 자살 행동을 보인 것을 의미합니다. 동약물 치료 환자에서 4건의 자살이 있었고 위약 치료 환자에서의 자살은 없었습니다. 그러나, 자살 예수가 너무 적어 이 약과 자살의 연관성을 결론지을 수는 없습니다. 항간질약 복용에 의한 자살충동 또는 자살행동의 위험증가는 약물치료를 시작 초기 1주에 관찰되었고 치료기간 동안 지속되었습니다. 대부분의 임상시험은 24주 이상을 초과할 수 없었으며 24주를 초과한 자살충동 또는 자살행동의 위험은 평가할 수 없었습니다. 자살충동 또는 자살행동 위험은 분석된 11종의 항간질약에서 일관적이었습니다. 다양한 작용기전과 사용범위를 가진 항간질약에서의 위험성 증가는 어떤 효능으로든 사용된 모든 항간질약에 대해서도 위험성이 있음을 나타냅니다. 그 위험성은 분석된 임상시험에서 연령(5~100세)에 따라 차이가 나지는 않았습니다.

- ④ 호흡기 : 숨가쁨, 가슴울혈, 때때로 천명, 드물게 수면 중의 다호흡발작, 호흡곤란, 호흡억제, 기도분비과다, 객담증가, 기침이 나타날 수 있으며, 드물게 인두부종, 흉통이 나타날 수 있습니다. 기도 폐색이나 뇌손상 존재 시, 또는 다른 호흡억제성 약물 복용 중 이 약 투여에 의해 호흡억제가 증가될 수 있습니다. 호흡억제는 개인별 용량을 잘 조절함으로써 피할 수 있습니다.

- ⑤ 눈 : 드물게 복시, 시야흐림, 눈부심, 안구진탕이 나타날 수 있습니다.

- ⑥ 소화기계 : 시실금 때때로 타액증가(유연 등), 식욕부진, 구역, 구토, 드물게 연하장애, 구내염, 상복부증상, 복통, 변비, 설사, 딸꾹질, 식욕항진, 구갈이 나타날 수 있습니다.

- ⑦ 비뇨기계 : 야간 빈뇨 드물게 요실금, 배뇨곤란이 나타날 수 있습니다.

- ⑧ 혈액 : 드물게 백혈구감소, 빈혈, 혈소판감소, 호산구증가, 혈관신경성 부종이 나타날 수 있습니다

- ⑨ 간장 : 간비대, 때때로 AST, ALT, 상승, 드물게 ALP, LDH, γ -GTP의 상승이 나타날 수 있습니다.

- ⑩ 피부 : 드물게 두드러기, 가려움, 피부발진, 일시적인 탈모, 색소변화, 다모증, 발진, 발목·얼굴부종이 나타날 수 있습니다.

- ⑪ 과민증 : 과민증이 나타나는 경우에는 투여를 중지합니다.

- ⑫ 기타 : 때때로 무력감, 권태감, 드물게 체중감소, 피로, 흥분(열감, 안면홍조), 발열, 체중증가, 코골음, 월경불순, 성욕감퇴, 음유, 발한, 림프절 종대가 나타날 수 있습니다.

- ⑬ 국외 시판 후 보고에서 다음과 같은 이상반응이 보고되었습니다.

- 면역계 이상 : 벤조디아제핀 복용 시 알러지반응 및 매우 드문 경우 아나필락시스 반응이 보고되었습니다.
- 내분비계 이상 : 소아의 이차성징 가역적 발달(사춘기 조속증)이 보고되었습니다.

- 정신장애 : 집중력 저하, 안절부절함, 착란, 자념력장애가 보고되었습니다. 이 약 복용 환자에서 우울증이 발생할 수 있으나, 이것은 원질현과 관련된 것일 수 있습니다.

- 다음과 같은 역설반응이 보고되었습니다 : 흥분성, 과민성, 공격적 행동, 초조함, 신경과민, 적개심, 불안감, 수면장애, 약물, 생생한 꿈. 드물게 성욕감소가 발생할 수 있습니다.

- 신경계 장애 : 졸림, 느린반응, 근육긴장저하, 현기증, 조화운동불능. 이러한 이상반응은 비교적 빈번하게 발생하고 대부분 일시적으로 나타나며 치료가 지속되거나 용량을 감소하는 경우 일반적으로 증상이 소실되었습니다. 치료 시작 시점에서 용량을 서서히 증량시키면 이러한 증상을 부분적으로 예방할 수 있습니다.

드문 경우에서 두통이 관찰되었습니다.

- 특히 장기간 또는 고용량으로 치료하는 경우, 조음곤란, 운동조화감소, 보행장애(조화운동불능), 안구진탕과 같은 가역적 장애가 나타날 수 있습니다. 벤조디아제핀계 약물을 치료용량으로 복용하는 경우에도 전향 기억상실이 발생할 수 있으며 고용량 투여 시 발생위험이 증가합니다. 기억상실 영향은 이상행동과 동반되어 발생할 수 있습니다. 장기간 치료 시, 특정 형태의 간질과 동반하여 발작의 빈도가 증가할 수 있습니다.

- 시각 장애 : 특히 장기간 또는 고용량으로 치료하는 경우, 시력장애(복시)와 같은 가역적 장애가 나타날 수 있습니다.

- 심장 장애 : 심정지를 포함하는 심부전증이 보고되었습니다.

- 위장관계 장애 : 드물게 구역 및 상복부 증상이 보고되었습니다.

- 피부 및 피하조직 장애 : 드문 경우에서 두드러기, 소양증, 발진, 일시적인 탈모증, 색소침착 변화가 발생할 수 있습니다.

- 근골격계 및 연결조직 장애 : 근육약화, 이러한 현상은 비교적 빈번하게 발생하고 대부분 일시적으로 나타나며 치료 중에 자연적으로 소실되거나 용량을 감량하는 경우 일반적으로 증상이 소실되었습니다. 치료 시작 시점에서 용량을 서서히 증량시키면 이러한 증상을 부분적으로 예방 할 수 있습니다.

- 신장 및 요로계 장애 : 드문 경우에서 요실금이 발생할 수 있습니다.

- 생식계 및 유방 장애 : 드문 경우에서 발기부전이 발생할 수 있습니다.

- 전신 장애 및 적응부위 : 피로(피곤함, 권태감). 이러한 현상은 비교적 빈번하게 발생하고 대부분 일시적으로 나타나며 치료 중에 자연적으로 소실되거나 용량을 감량하는 경우 일반적으로 증상이 소실되었습니다. 치료 시작 시점에서 용량을 서서히 증량시키면 이러한 증상을 부분적으로 예방할 수 있습니다.

흥분을 포함하는 역설적 반응이 관찰되었습니다.

- 상해, 중독, 적응상 합병증 : 벤조디아제핀계 약물을 복용하는 경우 추락 및 골절이 보고되었습니다. 진정제(알코올성음료를 포함)를 병용 투여하거나 고령자인 경우 위험성이 증가하였습니다.

- 조사 : 드문 경우에서 혈소판수 감소가 발생 할 수 있습니다.

2) 공황장애

- ① 단기, 위약-대조 임상시험에서 나타난 이상반응

- 투여중지와 관련된 이상반응 : 2건(6주, 9주)의 통합 임상시험자료에서 이상반응에 기인한 투여 중지의 발생빈도는 위약군은 9%이고 클로나제팜군은 17%였습니다. 위약군보다 클로나제팜군에서 2배 이상 높은 투여중지 및 탈락과 관련된 가장 흔한 이상반응($\geq 1\%$)은 다음과 같습니다.
표 1. 투여 중지와 관련된 가장 흔한 이상반응($\geq 1\%$)

이상반응	클로나제팜(N=574)	위약(N=294)
졸림	7%	1%
우울증	4%	1%
현기증	1%	< 1%
신경과민	1%	0%
운동실조	1%	0%
지적능력 감퇴	1%	0%

- 클로나제팜을 투여한 환자에서 1%이상 발생한 이상반응 : 2건(6주, 9주)의 공황장애 급성 치료 임상시험에서 나타난 이상반응의 발생률을 반올림하여 표 2에 나타냈습니다. 위약을 투여한 환자에서 보다 클로나제팜(투여용량: 0.5mg~4mg/일)을 투여한 환자에서 발생 빈도가 더 높고, 클로나제팜 투여 환자의 1%이상에서 보고된 이상반응이 포함되었습니다.
표 2. 6주, 9주 위약-대조 임상시험에서 보고된 이상반응*

클로나제팜 최대 일일 투여량					
이상반응	1mg미만 n=96 %	1~2mg미만 n=129 %	2~3mg미만 n=113 %	3mg이상 n=235 %	전체 이상반응 투여 집단 n=574 %

