2 제비닉스정 200mg 800mg
3018314-0
5
7

전문의약품

제비닉스®정 200mg 800mg

에슬리카르바제핀아세테이트

under license from Bial

■ **원료약품의 분량 :** 1정 중
– 제비닉스정 200mg
• 유효성분 : 에슬리카르바제핀아세테이트(미분화)(별규) ·································· 200.0mg
• 기타 첨가제 : 스테아르산마그네슘, 크로스카르멜로오스나트륨, 포비돈
– 제비닉스정 800mg
• 유효성분 : 에슬리카르바제핀아세테이트(미분화)(별규) ·································· 800.0mg
• 기타 첨가제 : 스테아르산마그네슘, 크로스카르멜로오스나트륨, 포비돈

■ **성상**
– 제비닉스정 200mg : 흰색의 장방형 정제
– 제비닉스정 800mg : 흰색의 장방형 정제

■ **효능 · 효과**
• 새로 뇌전증으로 진단된 성인에서 2차성 전신발작을 동반하거나 동반하지 않은 부분발작 치료의 단독요법
• 만 6세 이상의 소아 및 성인에서 2차성 전신발작을 동반하거나 동반하지 않은 부분발작 치료의 부가요법

■ **용법 · 용량 :**
이 약은 음식과 관계없이 복용할 수 있습니다. 옥스카르바제핀을 투여 중인 환자의 경우 이 약을 부가요법으로 투여하지 않도록 합니다.
1. 성인
이 약은 단독요법, 혹은 다른 뇌전증 치료제의 부가요법으로 투여할 수 있습니다.
권장 초기 용량은 400mg 1일 1회로, 1주 또는 2주 후에 800mg 1일 1회로 증량합니다. 일반적인 유지용량은 800mg 1일 1회이며, 개인별 반응에 따라 용량을 1,200mg 1일 1회로 증량할 수 있습니다. 단독요법을 받는 일부 환자에서는 1,600mg 1일 1회 용량으로 유익성을 얻을 수 있습니다.
2. 소아(만 6세 이상)
– 체중 60kg 미만인 소아
권장 초기 용량은 1일 1회 10mg/kg입니다. 개인별 반응에 따라 1주 또는 2주에 1일 1회 10mg/kg씩 최대 30mg/kg까지 용량을 증량합니다. 최대 용량은 1일 1회 1,200mg입니다.
– 체중 60kg 이상인 소아
체중이 60kg 이상인 소아는 성인과 동일한 용량을 투여합니다.
3. 고령자(만 65세 이상)
신기능이 정상인 고령자에서 용량 조절은 필요하지 않습니다. 고령자에 대한 1,600mg 단독요법의 치료 경험이 매우 제한적이므로, 투여가 권장되지 않습니다.
4. 신장애 환자
신장애가 있는 성인 및 만 6세 이상 소아 환자 치료 시 주의를 기울여야 하며, 크레아티닌 청소율(CL_{CR})에 따라 다음과 같이 용량을 조절해야 합니다:
– CL_{CR} > 60ml/min : 용량 조절이 필요하지 않습니다.
– CL_{CR} 30~60ml/min : 초기 용량으로 1일 1회 200mg(만 6세 이상 소아의 경우 5mg/kg) 또는 400mg(만 6세 이상 소아의 경우 10mg/kg) 2일 1회를 2주 동안 투여한 후, 400mg(만 6세 이상 소아의 경우 10mg/kg)을 1일 1회 투여합니다. 개인별 반응에 따라 용량을 조절할 수 있습니다.
– CL_{CR} < 30ml/min : 중증 신장애 환자에서는 투여가 권장되지 않습니다.
5. 간장애 환자
경증 내지 중등증 간장애 환자에서는 용량 조절이 필요하지 않습니다.
중증 간장애 환자에서는 평가되지 않았으므로 이러한 환자에서 이 약 투여는 권장되지 않습니다.
6. 이 약 전체를 한번에 삼키기 어려운 환자의 경우, 복용하기 직전에 이 약을 부수어 전체를 부드러운 음식(애플소스 등)에 혼합하여 즉시 복용 후, 물을 마십니다. 혼합물은 나중에 복용하기 위해 보관해서는 안 됩니다.

■ **사용상의 주의사항**

1. 경고
1) 자살충동과 자살행동
뇌전증 치료제를 복용한 환자에서 자살충동 또는 자살행동을 보이는 위험성이 증가되므로 뇌전증 치료제를 치료받은 환자는 자살충동 또는 자살행동, 우울증의 발현 또는 악화 및 기분과 행동의 비정상적 변화에 대하여 모니터링되어야 합니다. 뇌전증 치료제를 처방받는 간질과 다른 많은 질병은 그 자체가 이환 및 사망, 치료 기간 동안의 자살충동과 자살행동의 위험성 증가와 관련됩니다. 따라서, 처방자는 뇌전증 치료제 처방 시 환자의 치료 기간 동안 자살충동 또는 자살행동과 치료될 질병 간의 연관성 유무 및 이 약의 유효성을 함께 고려합니다.
2) 중대한 피부 반응
생명을 위협하거나 치명적일 수 있는 스티븐스–존슨 증후군(SJS)/독성표피괴사용해(TEN) 및 호산구 증가와 전신증상을 동반한 약물반응(DRESS)을 포함한 중증피부이상반응(SCARS)이 외국의 시판 후 사용에서 이 약 투여 시 보고되었습니다. 환자는 피부 반응에 대한 증상 및 징후에 대하여 교육받아야 하며 피부 반응에 대해 모니터링해야 합니다. 이러한 반응을 암시하는 징후 및 증상이 나타나는 경우 이 약을 즉시 중단하고(적절한 경우) 대체 치료가 고려되어야 합니다. 해당 반응이 발생한 적이 있는 환자는, 이 약 투여를 재시작해서는 안 됩니다. 옥스카르바제핀, 카르바마제핀 또는 이 약에 이전 피부반응이 있는 환자는 이 약을 투여해서는 안 됩니다('5. 일반적 주의'항 참조).

2. 다음 환자에는 투여하지 마십시오.
1) 이 약의 주성분이나 다른 카르복사마이드 유도체(예: 카르바마제핀, 옥스카르바제핀), 또는 이 약의 구성성분에 과민반응이 있는 환자('원료약품의 분량'항 참조)
2) 2도 또는 3도 방실차단 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여하십시오.
1) 임부 또는 임신을 계획하는 여성('7. 임부, 수유부, 가임기 여성 및 신생아에 대한 투여'항 참조)
2) 수유부('7. 임부, 수유부, 가임기 여성 및 신생아에 대한 투여'항 참조)
3) 저나트륨혈증 환자 혹은 혈청 나트륨을 저하시킬 수 있는 약물을 투여 중인 환자('5. 일반적 주의'항 참조)
4) PR 간격 연장과 관련 있는 것으로 알려진 약물을 투여 중인 환자('5. 일반적 주의'항 참조)

4. 이상반응
1) 임상시험에서 보고된 이상반응
임상시험이 광범위하게 다양한 조건 하에서 수행되므로, 한 약물에 대한 임상시험에서 관찰된 이상반응 비율은 다른 약물에 대한 임상시험에서의 비율과 직접 비교될 수 없으며 실제로 관찰되는 비율을 반영하지 못할 수 있습니다.
(1) 성인 환자
• 단독요법으로 투여한 대조시험
새로 진단된 부분발작 환자를 대상으로 이 약을 단독요법으로 투여한 활성대조(서방형 카르바마제핀) 3상 임상시험에서 401명의 환자가 이 약을 1일 1회 800, 1,200 또는 1,600mg을 투여받았습니다. 이 약의 투여 기간 중앙값은 548일이었습니다. 이 약 투여군에서 13.5%가 이상반응으로 투여 중단하였으며, 서방형 카르바마제핀 투여군에서 18%가 이상반응으로 투여 중단하였습니다. 이 약의 투여 중단을 초래한 가장 흔한 이상반응은 피로(1.7%), 오심(1.2%), 어지러움(1.0%), 발진(1.0%) 등이었습니다. 이 약 투여군에서 가장 흔한 이상반응은 어지러움, 두통, 졸음, 피로, 오심 등이었으며 두 군 차이 2% 이상인 이상반응으로 오심과 GGT 증가로 이는 서방형 카르바마제핀에서 이 약 투여군보다 높았습니다. 저나트륨혈증은 이 약 투여군에서 더 높았습니다(4.5% 대 1.5%).
부분 발작 환자를 대상으로 이 약을 단독요법으로 투여한 임상시험에서, 1일 1회 1,200mg 및 1,600mg 투여 시 이 약에 무작위 배정된 환자의 13%가 이상반응으로 치료를 중단했습니다. 이 약의 투여 중단을 초래한 가장 흔한(≥ 1%) 이상반응은 저나트륨혈증이었습니다.
이들 시험에서 관찰된 이상반응은 이 약을 부가요법으로 투여한 위약–대조시험에서 관찰된 이상반응과 전반적으로 유사했습니다. 이들 시험은 위약 투여군을 포함하지 않았기 때문에 인과관계는 확립되지 않습니다.
증량 기간에 비해 뇌전증 치료제 중단 기간 및 단독요법 기간 동안 어지러움, 구역, 졸음 및 피로가 모두 낮은 발생 빈도로 보고되었습니다.
• 부가요법으로 투여한 대조시험
부분발작의 부가요법으로 이 약을 투여한 위약 대조시험에서 1,021명의 환자가 이 약을 400mg, 800mg 또는 1,200mg 투여받았습니다.
뇌전증 환자를 대상으로 이 약을 부가요법으로 투여한 대조시험에서, 이상반응에 따른 투여 중단율은 800mg 용량에서 14%, 1,200mg 용량에서 25% 그리고 위약으로 무작위 배정된 환자군에서 7%였습니다. 투여 중단을 초래한 가장 흔한(이 약 투여군에서 위약군과 비교해 1% 이상 차이 나는 이상반응) 이상반응은 발생 빈도가 낮아지는 순으로 어지러움, 구역, 구토, 운동실조, 복시, 졸음, 두통, 시야흐림, 현훈, 무력증, 피로, 발진, 말더듬증 및 진전이었습니다.
800mg 또는 1,200mg의 용량으로 이 약을 투여받은 환자들에게서 가장 빈번하게 보고된 이상반응(위약과 비교해 4% 및 2% 이상 차이 나는 이상반응)은 어지러움, 졸음, 구역, 두통, 복시, 구토, 피로, 현훈, 운동실조, 시야흐림 및 진전이었습니다.
표1의 대조임상시험에서 이 약 투여군 부분발작 환자에게 나타난 이상반응의 빈도가 2% 이상이고 위약군보다 더 높은 이상반응의 발생 빈도를 나타냅니다. 증량 기간 동안 초기 투여량 800mg으로 치료를 시작한 환자들에 비해 초기 투여량 400mg으로 1주 동안 치료를 시작했다가 이후 800mg으로 증량한 환자들에서 이상반응의 빈도가 더 낮았습니다.

표1 : 성인 환자에 부가요법으로 투여한 대조임상시험에서 발현된 이상반응 발생 빈도
(800mg 또는 1,200mg의 이 약을 투여한 환자 중 적어도 2%에서 나타났으며 수치상 위약군보다 더 빈도가 높게 나타난 이상반응)

	위약	이 약	
		800mg	1,200mg
	(N=426) %	(N=415) %	(N=410) %
귀 및 미로 장애			
현훈	<1	2	6
눈 장애			
복시	2	9	11
시야흐림	1	6	5
시각장애	1	2	1
위장관 장애			
구역	5	10	16
구토	3	6	10
설사	3	4	2
변비	1	2	2
복통	1	2	2
위염	<1	2	<1
전신 장애 및 투여 부위 병태			
피로	4	4	7
무력증	2	2	3
보행장애	<1	2	2
말초부종	1	2	1
감염 및 감염증			
요로 감염	1	2	2
부상, 중독 및 시술 후 합병증			
낙상	1	3	1
대사 및 영양 장애			
저나트륨혈증	<1	2	2
신경계 장애			
어지러움	9	20	28
졸음	8	11	18
두통	9	13	15
운동실조	2	4	6
평형장애	<1	3	3
진전	1	2	4
말더듬증	0	1	2
기억력장애	<1	1	2
눈떨림	<1	1	2
정신 장애			
우울증	2	1	3
불면증	1	2	2
호흡기, 흉곽 및 종격 장애			
기침	1	2	1
피부 및 피하조직 장애			
발진	1	1	3
혈관 장애			
고혈압	1	1	2

(2) 소아 환자
만 2~18세의 부분발작 환자를 대상으로 한 위약 대조 시험에서(이 약 투여군 238명, 위약군 189명), 이 약 치료를 받은 환자의 35.7% 및 위약 치료를 받은 환자의 19%가 이상반응을 경험하였습니다. 이 약 투여군에서 가장 흔한 이상반응은 복시(5.0%), 졸음(8.0%) 및 구토(4.6%)였습니다.
이 약의 이상반응 프로파일은 전 연령군에 대체로 유사합니다. 만 6~11세 연령군에서, 이 약 투여군에서 2명 이상이 관찰된 가장 흔한 이상반응은 복시(9.5%), 졸음(7.4%), 어지러움(6.3%), 경련(6.3%) 및 오심(3.2%)이고, 만 12~18세 연령군에서는 졸음(7.4%), 구토(4.2%), 복시(3.2%) 및 피로(3.2%)였습니다. 만 6세 미만의 소아에서 이 약의 안전성은 확립되지 않았습니다.
이 약의 안전성 프로파일은 성인 및 소아 환자 사이에 일반적으로 유사하였으나 초조(흔하게, 1.3%) 및 복통(흔하게, 2.1%)은 예외적으로 성인보다 소아에서 더 흔하게 나타났고 어지러움, 졸음, 현훈, 무력증, 보행장애, 떨림, 운동실조, 평형장애, 시야흐림, 설사 및 발진은 성인보다 소아에서 더 흔하지 않았습니다. 저나트륨혈증은 성인에서만 보고되었습니다. 알레르기피부염(흔하지 않게, 0.8%)은 소아에서만 보고되었습니다.
(3) 기타 이상반응
이 약 사용은 위약 대비 헤모글로빈 및 헤마토크리트 감소, 총콜레스테롤, 트리글리세리드 및 LDL 증가 그리고 크레아틴포스포키나제 미미한 증가를 보였습니다.

5. 일반적 주의
1) 신경계 장애
에슬리카르바제핀 아세테이트는 어지러움, 졸음, 평형장애, 운동실조, 보행장애 등과 같은 일부 중추 신경계 이상반응과 관련되어 있으며, 이는 사고로 인한 부상 발생을 증가시킬 수 있습니다.
2) 이 약을 중단하는 경우, 발작 빈도가 증가할 가능성을 최소화하기 위하여 점진적으로 중단하는 것이 권장됩니다.
3) 피부 반응
뇌전증 환자를 대상으로 한 임상시험에서 이 약 치료군 전체의 1.2%에서 이상반응으로 발진이 발생하였습니다. 이 약을 투여한 환자에서 두드러기 및 혈관부종 증례가 보고되었습니다. 후두 부종과 관련된 과민증/아나필락시스 반응에서 혈관부종은 치명적일 수 있습니다. 과민증의 징후 또는 증상이 발생하는 경우 이 약 투여를 즉시 중단해야 하며 다른 치료를 시작해야 합니다.
이 약 치료와 관련되어 생명을 위협하거나 치명적일 수 있는 스티븐스–존슨 증후군(SJS)/독성표피괴사용해(TEN) 및 호산구 증가와 전신증상을 동반한 약물반응(DRESS)을 포함한 중증피부이상반응(SCARS)이 외국의 시판 후 사용에서 이 약 치료 시 보고되었습니다. 처방 시 환자는 피부 반응에 대한 증상 및 징후에 대하여 교육받아야 하며 피부 반응에 대해 모니터링해야 합니다. 이러한 반응을 암시하는 징후 및 증상이 나타나는 경우 이 약을 즉시 중단하고(적절한 경우) 대체 치료가 고려되어야 합니다. 해당 반응이 발생한 적이 있는 환자는, 이 약 치료를 재시작해서는 안 됩니다. 옥스카르바제핀, 카르바마제핀 또는 이 약에 피부반응이 있는 환자는 이 약 치료를 해서는 안 됩니다.
– HLA-B* 1502 대립유전자(한족, 태국인, 그 외 아시아인)
HLA-B* 1502를 보유한 한족과 태국인에서 카르바마제핀의 투여와 스티븐스–존슨 증후군(SJS)과 같은 심각한 피부 반응 발생 위험의 강한 연관성이 보고되었습니다. 에슬리카르바제핀 아세테이트는 카르바마제핀과 화학구조의 유사성 때문에 HLA-B*1502를 보유한 환자에서 에슬리카르바제핀 아세테이트 투여 시 스티븐슨–존슨 증후군(SJS)의 발생 위험이 있습니다. 한족과 태국인에서 HLA-B*1502 보유자의 발현율은 약 10%입니다. 이들은 카르바마제핀 또는 화학구조적으로 유사한 약물을 투여하기 전에 HLA-B* 1502 선별검사를 실시해야 합니다. 만약 이러한 민족의 환자가 HLA- B*1502를 보유한 환자라면, 에슬리카르바제핀 아세테이트 투여의 위험과 유익성이 고려되어야 합니다.
다른 아시아인에서 HLA-B* 1502의 발현율 때문에(예: 필리핀, 말레이시아에서 > 15%), 유전적으로 HLA-B*1502 발현의 위험이 있는 집단에서는 검사가 고려될 수 있습니다.
– HLA-A*3101(유럽인혈통과 일본인)
카르바제핀으로 유발되는 스티븐슨–존슨 증후군(SJS), 독성표피괴사용해(TEN), 호산구 증가와 전신증상을 동반한 약물반응(DRESS), 덜 신한 급성전신발진 농포증(AGEP), 반구진발진과 같은 피부반응이 유럽인혈통 및 일본인 환자에서의 HLA-A*3101과 관련이 있다고 보고되었습니다.
HLA-A*3101의 발생빈도는 인종 간의 차이가 크며, 유럽인은 2~5%, 일본인은 약 10%의 발현율을 보였습니다.
HLA-A*3101 발현은 카르바마제핀–유도성 피부반응(대부분 덜 중증)의 위험률을 일반 환자에서 5.0%에서 유럽인혈통 시험대상자의 26.0%로 증가시키고 반면 결여 시 5.0%에서 3.8%로 낮출 수 있습니다.
카르바마제핀 또는 화학구조적으로 유사한 약물 치료 시작 시 HLA-A*3101 선별검사를 권고할 만한 충분한 자료는 없습니다.
유럽인혈통 또는 일본인 환자가 HLA-A*3101 양성이라면 카르바마제핀 또는 화학구조적으로 유사한 약물 투여 시 위험과 유익성이 고려되어야 할 것입니다.
4) 저나트륨혈증
이 약을 투여받은 환자의 1.5%에서 이상반응으로 저나트륨혈증이 보고되었습니다. 저나트륨혈증은 대부분의 경우 무증상이지만, 발작 악화, 혼돈, 의식 감소와 같은 임상 증상을 수반할 수 있습니다. 저나트륨혈증 빈도는 이 약의 용량에 따라 증가하였습니다. 이 약 치료 전 및 치료 중 정기적으로 혈청 나트륨 수치를 확인해야 합니다. 특히 저나트륨혈증을 유발하는 기존 신장 질환이 있는 환자나 저나트륨혈증을 유발할 수 있는 의약품(예: 이뇨제, 데스모프레신, 카르바마제핀)을 병용 투여 중인 환자에서는 이 약 치료개시 전과 도중 혈청 나트륨 수치를 검사해야 합니다. 나아가, 저나트륨혈증의 임상 징후가 발생하는 경우 혈청 나트륨 수치를 확인해야 합니다. 임상적으로 연관된 저나트륨혈증이 발생하는 경우 이 약 투여를 중단해야 합니다.
5) PR 간격
이 약의 임상시험에서 PR 간격의 연장이 관찰되었습니다. 낮은 티록신 수치, 심전도 이상과 같은 의학적 상태의 환자이거나 PR 연장과 관련 있는 것으로 알려진 약물을 병용하는 환자에서는 주의를 기울여야 합니다.
6) 약물 유래 간 손상
이 약을 복용한 환자에서 경증~중등도 수준 트랜스아미나제의 상승(정상 범위 상한치의 3배 초과)을 동반한 총 빌리루빈의 상승(정상 범위 상한치의 2배 초과) 사례가 드물게 보고된 바 있습니다. 베이스라인에서 간기능 검사의 기준에 따른 평가가 권장됩니다. 폐쇄에서 기인한 것이 아닌 트랜스아미나제의 상승 및 빌리루빈의 상승은 일반적으로 심각한 간 손상의 중요한 예측인자로 간주됩니다. 이 약은 황달 또는 중대한 간 손상의 다른 증거(예: 실험실적 결과)가 있는 환자에서는 중단되어야 합니다.
7) 갑상선 기능 이상
이 약을 복용한 환자에서 혈청 T3 및 T4(단일 및 총) 값의 용량 의존적 감소가 관찰되었습니다. 이러한 변화는 갑상선 기능 저하증을 시사하는 다른 비정상적인 갑상선 기능 검사와는 관련이 없었습니다. 갑상선 기능 검사 이상은 임상적으로 평가되어야 합니다.
8) 혈액학적 이상반응
이 약의 시판 후 사용경험에서 아주 드물게 범혈구감소증, 무과립구증, 백혈구감소증이 보고되었습니다. 이러한 증상이 있는 경우 이 약의 사용 중단이 고려되어야 합니다.
9) 신장애 환자
신장애 환자 치료 시 주의를 기울여야 하며, 크레아티닌 청소율에 따라 용량을 조절해야 합니다('용법 • 용량'항 참조). CL_{CR} < 30ml/min인 환자에 대한 자료는 충분하지 않으므로 이 약 사용은 권장하지 않습니다.
10) 간장애 환자
경증에서 중등도 간장애 환자에 대한 임상 자료가 제한적이고 중증 간장애 환자에서 약동학 및 임상 자료가 없으므로, 이 약은 경증에서 중등도 간장애 환자에서 신중히 사용해야 하며 중증 간장애 환자에서 권장하지 않습니다.
11) 이 약은 특히 치료 시작 시 어지러움, 졸음, 운동실조, 평형장애, 보행장애, 눈떨림, 인지장애, 시각에 영향을 미칠 수 있습니다. 이러한 증상이 나타나는 경우 운전을 하거나 도구 또는 기계 사용하지 않는 것을 권장합니다.

6. 상호작용
상호작용 연구는 성인에서만 수행되었습니다.
1) 효소 유도 및 억제
에슬리카르바제핀 아세테이트는 에슬리카르바제핀으로 광범위하게 전환되고, 이는 글루쿠로니드화를 통해 주로 소실됩니다. in vitro에서 에슬리카르바제핀은 CYP3A4와 UDP-글루쿠로닐 전이효소의 약한 유도제입니다. In vivo에서 에슬리카르바제핀은 CYP3A4를 통한 대사에 의해 주로 소실되는 약물(예: 심바스타틴)의 대사에 유도 효과를 나타냈습니다. 따라서 에슬리카르바제핀 아세테이트와 병용하는 경우, CYP3A4를 통해 주로 대사되는 약물의 용량 증량가 필요할 수 있습니다. In vivo에서 에슬리카르바제핀은 UDP-글루쿠로닐 전이효소를 통한 포합에 의해 주로 소실되는 약물의 대사에 유도 효과를 나타낼 수 있습니다. 이 약의 치료를 시작 또는 중단하거나 용량을 변경하는 경우, 새로운 효소 활성 수준에 도달하는 데 2~3주가 걸릴 수 있습니다. 이 약과 병용투여 시 용량 조절이 필요한 약물을 투여하기 직전에 이 약을 복용하거나 이러한 의약품과 함께 이 약을 복용하는 경우 이러한 시간차를 고려해야 합니다. 에슬리카르바제핀은 CYP2C19에 저해 특성을 갖습니다. 따라서 고용량의 에슬리카르바제핀 아세테이트를 CYP2C19에 의해 주로 대사되는 약물(예: 페니토인)과 병용 투여하는 경우 상호작용이 발생할 수 있습니다.
2) 다른 뇌전증 치료제
(1) 카르바마제핀 : 건강한 시험대상자 시험에서, 이 약 800mg 1일 1회와 카르바마제핀 400mg 1일 2회를 병용 투여 시 활성대사체 에슬리카르바제핀의 노출이 평균 32% 감소하였는데, 이는 글루쿠로니드화 유도에 의한 것일 가능성이 높습니다. 카르바마제핀 또는 이의 대사체 카르바마제핀–에폭시드의 노출에는 변화 없었습니다. 카르바마제핀과 병용하는 경우, 개인별 반응에 따라 이 약의 용량증량이 필요할 수 있습니다. 환자대상 시험의 결과, 병용 투여 시 다음과 같은 이상반응의 위험 증가를 보여주었습니다 : 복시, 협조이상, 및 어지러움. 카르바마제핀과 이 약의 병용 투여에 의해 기타 특정 이상반응 증가의 위험을 배제할 수 없습니다.
(2) 페니토인 : 건강한 사람 대상 시험에서, 이 약 1,200mg 1일 1회와 페니토인을 병용 투여 시 활성대사체 에슬리카르바제핀의 노출이 평균 31~33% 감소하였는데, 이는 글루쿠로니드화 유도에 의한 것일 가능성이 높습니다; 페니토인의 노출은 평균 31~35% 증가하였는데, 이는 CYP2C19 저해에 의한 것일 가능성이 높습니다. 개인별 반응에 따라 이 약의 용량증량이 필요할 수 있고 페니토인 용량의 감량이 필요할 수 있습니다.
(3) 라모트리진 : 글루쿠로니드화는 에슬리카르바제핀과 라모트리진의 주요 대사 경로이며, 이에 따라 상호작용이 예상될 수 있습니다. 이 약 1,200mg 1일 1회를 투여한 건강한 사람 대상 시험에서, 이 약과 라모트리진 사이에 평균적으로 경미한 약동학적 상호작용이 나타났으므로(라모트리진의 노출 15% 감소) 용량 조절이 필요하지 않습니다. 그러나 개인 간 편차가 있으므로 일부 환자에서는 영향이 임상적 관련성을 가질 수 있습니다.
(4) 토피라메이트 : 건강한 사람 대상 시험에서, 이 약 1,200mg 1일 1회와 토피라메이트 병용 투여 시 에슬리카르바제핀의 노출에 유의한 변화가 없었지만 토피라메이트의 노출이 18% 감소하였는데, 이는 토피라메이트의 생체이용률 감소에 의한 것일 가능성이 높습니다. 용량 조절은 필요하지 않습니다.
(5) 발프로산 및 레비티라세탐 : 성인 뇌전증 환자를 대상으로 한 3상 시험의 집단 약동학 분석에서 발프로산 또는 레베티라세탐 병용 투여가 에슬리카르바제핀의 노출에 영향을 미치지 않는 것으로 제시되었으나, 약물상호작용시험으로서 약동학은 평가되지 않았습니다.
(6) 옥스카르바제핀 : 에슬리카르바제핀 아세테이트과 옥스카르바제핀의 병용은 활성대사체의 과다노출을 유발할 수 있습니다. 이 약과 병용투여하지 않습니다('용법 • 용량'항 참조).
3) 경구 피임약
복합 경구 피임약을 복용하는 여성 시험대상자에게 이 약 1,200mg 1일 1회 투여 시 레보노르게스트렐 및 에티닐에스트라디올의 전신 노출이 각각 평균 37% 및 42% 감소하였으며, 이는 CYP3A4 유도에 기인한 것일 가능성이 높습니다. 따라서 가임 여성은 이 약의 치료 중과 치료 중단 후 해당 월경 주기가 끝날 때까지 적절한 피임법을 사용해야 합니다('7. 임부, 수유부, 가임기 여성 및 신생아에 대한 투여'항 참조).
4) 심바스타틴
건강한 사람 대상 시험에서 이 약 800mg 1일 1회와 병용 투여 시 심바스타틴의 전신 노출이 평균 50% 감소하는 것으로 나타났으며, 이는 CYP3A4 유도에 기인한 것일 가능성이 높습니다. 이 약 병용 시 심바스타틴 용량 증량이 필요할 수 있습니다.
5) 로수바스타틴
건강한 사람 대상 시험에서 이 약 1,200mg 1일 1회 병용 투여 시 전신 노출이 평균 36~39% 감소하였습니다. 감소 기전은 알려져 있지 않지만, 로수바스타틴 수송체 활성 간섭에 의해 혹은 로수바스타틴의 대사 유도와 병합으로 기인되었을 수 있습니다. 노출 및 약물 활성 사이의 관계가 불분명하므로, 치료에 대한 반응(예: 콜레스테롤 수치)의 모니터링을 권장합니다.
6) 와파린
이 약 1,200mg 1일 1회와 와파린 병용 투여 시 S–와파린의 노출은 경미하지만(23%) 통계적으로 유의하게 감소하는 것으로 나타났습니다. R–와파린의 약동학이나 응고에는 영향이 없었습니다. 그러나, 상호작용에 개인 간 편차가 있기 때문에 와파린과 이 약 병용 치료의 시작 혹은 종료 첫 주에는 INR 모니터링에 특별히 주의를 기울여야 합니다.
7) 디곡신
건강한 사람 대상 시험에서 이 약 1,200mg 1일 1회는 디곡신의 약동학에 영향이 없는 것으로 나타났으며, 이는 이 약이 수송체인 P–당단백질에 영향을 미치지 않는 것을 제시합니다.
8) 모노아민 산화효소 저해제(MAOI)
에슬리카르바제핀 아세테이트와 삼환계 항우울제의 구조적 연관성에 근거할 때, 에슬리카르바제핀 아세테이트과 MAO 억제제 사이의 상호작용 가능성이 있습니다.

7. 임부, 수유부, 가임기 여성 및 신생아에 대한 투여
1) 뇌전증 및 뇌전증 치료제와 관련된 일반적인 위험
뇌전증을 겪는 여성 자녀의 기형율은 총 인구의 3%에 비해 2~3배 가량 높은 것으로 나타났습니다. 가장 빈번히 보고되는 기형은 구순열, 심혈관 기형 및 신경관 결함입니다. 여러 뇌전증치료제의 병용 치료는 단독요법에 비해 선천적 기형의 위험을 높일 수 있으므로 가능하면 단독요법을 사용하는 것이 중요합니다. 임신할 가능성이 높은 여성 또는 가임 여성은 전문가와 상담해야 합니다. 여성이 임신을 계획 중인 경우 뇌전증 치료제 치료의 필요성이 검토되어야 합니다. 뇌전증 치료제 치료의 갑작스러운 중단은 임산부와 태아 모두에게 중대한 해를 초래할 수 있는 돌발 발작을 유발할 수 있으므로 피해야 합니다.
2) 가임기 여성
이 약은 경구피임제와 같은 호르몬 피임제의 효과를 감소시킬 수 있으므로 이 약 복용 시 및 투약 중단 후 해당 월경 주기가 끝날 때까지 다른 안전하고 효과적인 피임법을 사용해야 합니다.
3) 임부
임부에서 에슬리카르바제핀 아세테이트를 사용한 자료는 없습니다. 동물 시험에서 수태능 장애가 관찰되었습니다(12. 전문가를 위한 정보 '4) 독성시험 정보'항 참조). 이 약을 복용 중인 여성이 임신을 하였거나 임신하기를 원하는 경우, 이 약의 사용을 신중히 재평가해야 합니다. 최소 유효용량이 투여되어야 하며, 가능한 한 임신 초기 3개월 동안 단독요법으로 선호되어야 합니다. 환자에게 기형유발 위험성 증가의 가능성에 대해 충분히 설명해야 하며, 출산 전 검사의 기회가 주어져야 합니다.
뇌전증 치료제는 엽산결핍에 기여할 수 있는데, 엽산결핍은 태아 기형에 원인이 될 가능성이 있습니다. 임신 전과 임신 기간 동안에 엽산 보충제의 공급을 권장합니다. 보충의 유효성은 입증되지 않았으므로, 엽산 보충을 하는 여성이라도 출산 전 검사가 제공될 수 있습니다.
4) 신생아
신생아에서 뇌전증 치료제에 의한 출혈 장애가 보고된 바 있습니다. 예방책으로서, 임신 마지막 몇 주와 신생아에게 비타민 K1을 투여해야 합니다.
5) 수유부
에슬리카르바제핀은 사람의 모유로 분비됩니다. 동물 시험에서 에슬리카르바제핀이 유즙에 분비되었습니다. 모유 수유를 하는 신생아에 대한 위험성을 배제할 수 없으므로, 이 약 투여 중에는 모유 수유를 중단해야 합니다.

8. 고령자에 대한 투여
고령 환자에서 부분 발작에 대한 부가요법으로서 이 약의 안전성 및 유효성이 72명의 고령자(≥ 만 65세)를 대상으로 한 1건의 26주 비대조 시험에서 평가되었습니다. 등록된 72명의 시험대상자 중 총 50명이 26주 치료 기간을 완료하였습니다. 만 65세 이상 고령자에서 약물이상반응 발생률은 이중 눈가림 뇌전증 시험에 등록된 일반 집단과 유사하였습니다. 가장 빈번히 나타난 약물이상반응은 어지러움(12.5%), 졸음(9.7%), 피로, 경련 및 저나트륨혈증(각 8.3%), 비인두염(6.9%) 및 상기도 감염(5.6%) 등이었습니다. 고령자 집단에서 단독요법에 대하여 이용 가능한 자료는 제한적입니다.

9. 소아에 대한 투여
만 6세 미만의 소아에서 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았습니다.

10. 과량투여시의 처치
에슬리카르바제핀 아세테이트의 우발적 과량투여 시 현훈, 보행불안정 및 반신불완전마비와 같은 중추 신경 증상이 관찰되었습니다. 특정 해독제는 알려져 있지 않습니다. 대증요법 및 보조요법을 적절히 실시해야 합니다. 필요한 경우, 에슬리카르바제핀 아세테이트는 혈액투석을 통해 효과적으로 제거될 수 있습니다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항
1) 어린이의 손에 닿지 않는 곳에 보관하여야 합니다.
2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지 면에서 바람직하지 않으므로 주의하여야 합니다.

12. 전문가를 위한 정보
1) 약리작용
에슬리카르바제핀 아세테이트의 정확한 작용 기전은 알려져 있지 않습니다. in vitro 시험에 의하면, 에슬리카르바제핀 아세테이트 및 그 대사물이 voltage–gated 나트륨 통로의 비활성화 상태를 안정화시켜 활성화 상태로 돌아오는 것을 막고 이로써 반복적 신경세포 발화를 방지합니다. 인체에서 에슬리카르바제핀 아세테이트의 약리 활성은 주로 활성대사체 에슬리카르바제핀을 통해 나타납니다.
2) 약동학적 정보
(1) 흡수
에슬리카르바제핀 아세테이트는 에슬리카르바제핀으로 광범위하게 전환됩니다. 경구 투여 후, 에슬리카르바제핀 아세테이트 혈장 수준은 보통 정량 한계 미만으로 유지됩니다. 에슬리카르바제핀 C_{max}는 투여 후 2~3시간(T_{max})에 도달됩니다. 소변에서 회수된 대사물의 양이 에슬리카르바제핀 아세테이트 용량의 > 90%에 달하므로 생체이용률이 높은 것으로 볼 수 있습니다.
(2) 분포
에슬리카르바제핀의 혈장 단백결합은 비교적 낮으며(< 40%) 농도와 무관합니다. in vitro 시험에서, 혈장 단백결합은 와파린, 디아제팜, 디곡신, 페니토인, 및 톨부타마이드에 의한 관련 영향을 받지 않는 것으로 나타났습니다. 와파린, 디아제팜, 디곡신, 페니토인, 및 톨부타마이드의 결합 또한 에슬리카르바제핀의 존재에 의해 유의하게 영향을 받지 않았습니다.
(3) 대사
에슬리카르바제핀 아세테이트는 가수분해성 초회 통과 대사를 통해 주요 활성 대사체인 에슬리카르바제핀으로 신속하고 광범위하게 생체전환됩니다. 항정상태 혈장 농도는 1일 1회 경구투여 시 4~5일 후에 도달하며 이는 유효 반감기가 약 20~24시간인 것과 부합합니다. 건강한 성인 및 뇌전증 성인 환자를 대상으로 한 시험에서, 에슬리카르바제핀의 겉보기 반감기가 각각 10~20시간 및 13~20시간이었습니다. 혈장 중 minor 대사체로는 활성이 있는 것으로 나타난 R–리카르바제핀 및 옥스카르바제핀과, 그리고 에슬리카르바제핀 아세테이트, 에슬리카르바제핀, R–리카르바제핀 및 옥스카르바제핀의 글루쿠론산 접합체가 있습니다.
에슬리카르바제핀 아세테이트는 자체 대사 또는 제거에 영향을 미치지 않습니다.
에슬리카르바제핀은 CYP3A4의 약한 유도제이며 CYP2C19에 저해 특성을 갖습니다('6 상호작용'항 참조).
신선한 인간 간세포에서 에슬리카르바제핀을 가지고 한 시험에서 UGT1A1에 의해 매개되는 글루쿠로니드화의 경미한 유도가 관찰되었습니다.
(4) 배설
에슬리카르바제핀 아세테이트 대사체는 미변화 형태 또는 글루쿠로니드 접합체 형태로 주로 신장 배설을 통해 전신 순환으로부터 소실됩니다. 전체적으로, 에슬리카르바제핀 및 이의 글루쿠로니드는 소변으로 배설된 총 대사체의 > 90%에 상응하며, 약 2/3가 미변화 형태이고 1/3은 글루쿠로니드 접합체입니다.
(5) 이 약의 약동학은 건강한 시험대상자 및 환자 모두에서 400~1,200mg 범위에서 선형이며 용량에 비례합니다.
(6) 건강한 성인 및 환자를 대상으로 한 시험에서, 이 약의 약동학은 성별에 의해 영향을 받지 않는 것으로 나타났습니다.
3) 임상시험 정보
(1) 성인
부가요법
부분발작의 부가요법으로서 이 약의 유효성은 3개의 무작위 이중맹검, 위약대조, 성인 대상 다기관 임상시험에서 확인된 바 있습니다. 1~3가지의 병용 뇌전증 치료제 치료에 불응하는 부분발작이 있는 환자들이 연구 대상으로 등록되었습니다. 8주 동안 28일당 평균 4회 이상의 부분발작이 있으며 발작이 없는 기간은 21일을 초과하지 않은 환자들이 베이스라인 기준을 충족했습니다. 이 약의 유효성을 확인하기 위한 3건의 임상시험에 참여한 환자들의 뇌전증 지속기간의 중간값은 19년이었으며, 베이스라인에서 28일당 발작 빈도 중간값은 8회였습니다. 연구대상자의 2/3(69%)가 2가지의 뇌전증 치료제를 병용했으며 28%는 1가지의 뇌전증 치료제를 병용했습니다(가장 많이 병용된 뇌전증 치료제는 다음 순서와 같습니다. 카르바마제핀(50%), 라모트리진(24%), 발프로산(21%), 레비티라세탐(18%). 옥스카르바제핀은 병용약제로 사용되지 않았습니다.).
2건의 연구에서 이 약 400, 800, 1,200mg 1일 1회 용법이 위약과 비교 연구되었고, 1건의 연구에서는 이 약 800, 1,200mg 1일 1회 용법이 위약과 비교연구되었습니다. 3건 연구 모두에서는, 베이스라인 기간 이후 시험참여자 대상으로 무작위배정이 진행되었으며, 초기 적정 단계(2주)와 이후 유지 단계(12주)로 구성된 치료가 진행되었습니다. 구체적인 적정 일정은 3건의 연구 간에 차이는 있었으나 환자는 1일 이 약 400mg 또는 800mg의 용량으로 시작하여 1, 2주 후 최종 일일 목표 치료량에 도달할 때까지 1일 400mg씩 이 약을 증량받았습니다.
아래 표는 1차 평가변수 및 2차 평가변수의 결과를 나타낸 것입니다.

표2. 28일 이상의 유지기간에서, 표준화된 발작빈도 및 기준치 대비 발작 빈도의 감소 비율

	위약	이 약	
		800mg	1,200mg
(시험 1)			
n	95	88	87
발작 빈도 (28일당 발작 LS 평균) (p 값)	6.6	5.0 (0.047*)	4.3 (0.001*)
발작 빈도에 대한 베이스라인에서 감소량 중앙값(%)	−15	−36	−39
(시험 2)			
n	99	87	81
발작 빈도 (28일당 발작 LS 평균) (p 값)	8.6	6.2 (0.006*)	6.6 (0.042*)
발작 빈도에 대한 베이스라인에서 감소량 중앙값(%)	−6	−33	−28
(시험3)			
n	212	200	184
발작 빈도 (28일당 발작 LS 평균) (p 값)	7.9	6.5 (0.058)	6.0 (0.004*)
발작 빈도에 대한 베이스라인에서 감소량 중앙값(%)	−22	−30	−36
* 위약 대비 통계적으로 유의함			

이 약 1일 400mg 용량에서는 유의미한 치료 효과가 관찰되지 않았으며, 2건의 연구에서 이 약 1일 800mg 용량에서 통계적으로 유의한 치료 효과가 관찰되었습니다. 이 약 1일 1,200mg 용량에서는 3건 모두에서 유효성이 확인되었습니다.
단독요법
새로 진단된 부분발작에 대한 단독요법에 대한 이 약의 유효성은 815명을 대상으로 한 무작위배정, 이중눈가림, 활성대조(서방형 카르바마제핀) 3상 임상시험에서 평가되었습니다. 이 약은 800mg, 1,200mg 또는 1,600mg을 1일 1회 투여되었으며, 서방형 카르바마제핀은 200mg, 400mg 또는 600mg씩 1일 2회 투여되었습니다. 최대 1주의 스크리닝기 이후 무작위 배정되었으며, 이 약은 최저용량 800mg(적정 시작용량 400mg)으로 시작하여 1주 적정기, 1주 안정기 및 26주 평가기간으로 구성된 치료로 진행되었으며, 발작을 경험한 경우 7일 이내 다음 용량으로 증량하였습니다. 연령 중앙값은 38세(범위 18~85세)였으며, 남성이 55%였고, 최근 1년 동안 평균 총 발작 횟수는 이 약 투여군에서 20.5회, 서방형 카르바마제핀 투여군에서 16.8회였습니다. 이 약 투여군의 25.7%, 서방형 카르바마제핀 투여군의 18%가 다른 뇌전증 치료제를 병용하였으며 다빈도로 병용된 약물은 레비티라세탐, 카르바마제핀, 라모트리진 등이었습니다. 이 약 투여군은 401명이었으며(800mg 271명, 1,200mg 70명, 1,600mg 60명), 26주 평가기간 동안 이 약 800mg을 투여받은 환자는 216명, 1,200mg을 투여받은 환자는 43명, 1,600mg을 투여받은 환자는 25명이었습니다. 1차 유효성 평가변수는 마지막 평가된 용량 수준에서 26주 평가기간 동안 무발작 환자 비율(PP군)로 이 약 투여군에서 71.1%(276명/388명), 서방형 카르바마제핀 투여군에서 75.6%(300/397명)이었으며 두 군 차이 −4.28%(95% 신뢰구간 −10.30, 1.74)로 이 약은 서방형 카르바마제핀과의 비열등성이 확인되었습니다.
(2) 소아
부분 발작에 대한 부가요법으로서 이 약의 유효성 및 안전성이 만 6~16세 소아를 대상으로 한 1건의 제 2상 시험(N=123) 및 만 2~18세 소아를 대상으로 한 1건의 제 3상 시험(N=304)에서 평가되었습니다. 두 시험 모두 이중 눈가림 및 위약 대조 시험이었으며, 유지 기간이 각각 8주(시험 208) 및 12주(시험 305)였습니다. 이 약 시험 용량은 최대 1,200mg/day까지 20 및 30mg/kg/day였습니다. 목표 용량은 시험 208에서 30mg/kg/day였고 시험 305에서 20mg/kg/day였습니다. 내약성 및 치료 반응에 기반하여 용량을 조절할 수 있었습니다.
제 2상 시험에서 유효성 평가는 이차 목적이었습니다. 베이스라인부터 유지 기간까지 표준 발작 빈도의 최소 제곱 평균 감소가 위약(−13.8%)에 비해 이 약(−34.8%)에서 유의하게(p< 0.001) 높았습니다. 반응자(표준 발작 빈도 ≥ 50% 감소)는 이 약 투여군에서 42명(50.6%)이었던 반면 위약 군에서 10명(25.0%)으로, 그 차이가 유의하였습니다(p=0.009).
제 3상 시험에서, 표준 발작 빈도의 최소 제곱 평균 감소는 이 약(베이스라인 대비 −18.1%) 및 위약(베이스라인 대비 −8.6%) 간에 차이가 있었지만, 이는 통계적으로 유의하지 않았습니다(p=0.2490). 반응자(표준 발작 빈도 ≥ 50% 감소)는 이 약 투여군에서 41명(30.6%)이었던 반면 위약 군에서 40명(31.0%)으로, 그 차이가 유의하지 않았습니다(p=0.9017).
4) 독성시험 정보
(1) 동물 시험에서 관찰된 약물이상반응은 에슬리카르바제핀(이 약의 주요 약리 활성 대사체) 임상 노출 수준에 비해 현저히 낮은 노출 수준에서 발생하였습니다.
(2) 신독성의 증거가 랫드의 반복 투여 독성 시험에서 관찰되었으나, 마우스 또는 개 시험에서 관찰되지 않았으며, 이는 해당 종에서 자연발생하는 만성 진행성 신병증의 악화와 부합합니다.
(3) 간 중심소엽 비대가 마우스 및 랫드의 반복 투여 독성 시험에서 관찰되었으며 간 종양 발생률 증가가 마우스의 발암성 시험에서 관찰되었습니다; 이러한 소견은 간 마이크로솜 효소의 유도와 부합하는데, 이 효과는 이 약을 투여 받은 환자에서 관찰되지 않았습니다.
(4) 발육기 개의 반복 투여 시험에서 독성 프로파일은 성체 동물에서 관찰된 것과 유사하였습니다. 10개월 시험에서 요추 및/또는 대퇴골의 골 무기질 함량, 골 면적 및/또는 골밀도 감소가 고용량 암컷 동물에서 소아의 에슬리카르바제핀 임상 노출 수준보다 낮은 노출 수준에서 관찰되었습니다.
(5) 에슬리카르바제핀 아세테이트 유전독성 시험에서 인체에 대한 특별한 위험이 제시되지 않았습니다.
(6) 수태능 장애가 암컷 랫드에서 관찰되었습니다; 마우스 수태능 시험에서 관찰된 착상 및 생존 배자의 감소 또한 암컷 수태능에 대한 영향을 시사할 수 있지만, 황체 수는 평가되지 않았습니다. 시험한 최저 용량에서의 노출도는 사람의 임상 권장용량에서의 노출도보다 낮았습니다. 에슬리카르바제핀 아세테이트는 랫드 또는 토끼에서 기형유발성이 없었으나 태아 발달에 있어 지체와 관련된 골격 변형 이상이 관찰되었고 마우스에서 골격 이상을 유도하였습니다. 마우스, 랫드, 및 토끼의 배자독성 시험에서 골화 지연, 태자 체중 감소, 사소한 골격 및 내장 이상 증가가 모체 독성 용량에서 관찰되었습니다. 마우스 및 랫드의 출생 전후/출생 후 시험에서 F1 세대의 성적 발달 지연이 관찰되었습니다.
5) 의존성 시험결과
마우스 대상 신체적 의존성과 관련된 연구결과에서는 21일 동안 에슬리카르바제핀을 1일 250 또는 250/400mg/kg(7일 동안 250mg/kg을 투여 후 14일 동안 400mg/kg 투여)을 반복 투여했을 때 신체적 의존성과 관련된 징후는 관찰되지 않았습니다. 1일 250/600mg/kg(7일 동안 250mg/kg 투여 후 14일 동안 600mg/kg 투여) 용량에서는 연축/진전 등이 낮은 확률로 투약 중단 기간에서 관찰되었으며 이는 약물과 연관성이 있는 것으로 간주되었습니다.
신체적 의존성은 약물의 갑작스런 중단 또는 상당한 복용량 감소 후 나타나는 금단 증상이 특징입니다.
약물 투여 중단 전, 1일 800mg 용량으로 4주 동안 이 약을 매일 복용한 건강한 지원자에 대한 신체적 의존성 연구에서 이 약이 신체적 의존성이 있음을 확인하였습니다. 1차 평가 변수는 정상 상태 기저치로부터 21일의 투여 중단 기간 동안 의사의 철회 체크리스트(PWC–34) 총 점수의 최대 변화였습니다. 이 약과 위약은 1차 평가 변수에서 동등한 것으로 나타났으나 8개의 2차 평가 변수 중 2개(불안 및 구역에 대한 시각적 아날로그 척도)는 위약으로 유지한 투여군에 비해 이 약 투여를 유지하다가 중단한 대상자에서 이러한 증상이 조금 증가한 것으로 나타났습니다. 일반적으로 발작 빈도와 중첩발작의 증가 위험이 있으므로 뇌전증 환자에서 뇌전증 치료제 투여를 갑자기 중단해서는 안 됩니다.

■ **저장방법 :** 기밀용기, 실온(1~30℃)보관

■ **포장단위**
– 제비닉스정 200mg : 30정, 90정
– 제비닉스정 800mg : 30정, 90정

®= 등록상표

■ **제품문의처 :** 고객상담전화(080–405–1238)

약은 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관하십시오.

※ 본 제품은 GMP 규정에 따라 엄격한 품질 관리를 필한 제품입니다. 사용기한의 경과, 변질, 변패, 오염되거나 손상된 제품은 약국 개설자 및 의약품 판매업자를 통하여 교환하여 드립니다.

※ 의약품 부작용 신고 · 피해구제 상담 : 1644–6223, 피해구제 상담 전용 : 14–3330

※ 이 첨부문서 개정일자(2021년 6월 23일) 이후 변경된 내용은 www.whanin.com이나 고객상담전화(080–405–1238)에서 확인하실 수 있습니다.

문안최종개정일자 : 2021.06.23
3018314–0

■ 소분제조자 환인제약(주)
경기도 안성시 공단로 50
■ 제조자 Bial-Portela & Cª., S.A.
À Av. da Siderurgia Nacional 4745-457 S. Mamede do Coronado Portugal