리보트릴® 정 0.5mg (클로나제팜)

전문의약품
향정신성

제품정보 QR코드

이 약을 복용하기 전에 첨부문서를 주의 깊게 읽으시고, 약과 함께 보관하십시오.

원료약품 및 그 분량 1정(150mg)중
유효성분: 클로나제팜(USP)····· 0.5mg
첨가제: 스테아린산마그네슘, 옥수수전분, 유당, 적색산화철, 젤라틴화전분, 탈크, 황색산화철
성상 옅은 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
이 약의 용량은 환자의 임상반응과 내약성에 따라 개별적으로 조절해야 합니다.○ 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 1.5㎎을 초과하지 않으며 3회 동량으로 분할경구투여합니다. 동량으로 투여하지 않을 경우 가장 많은 용량은 저녁에 투여합니다. 3일 간격으로 0.5㎎씩 증량하여 유지량으로 1일 3-6㎎을 투여하며 유지용량에 도달하면 1일 1회 투여합니다.
2. 소아(10-16세) : 이 약으로서 초회량으로 1일 1-1.5㎎을 2-3회 분할투여합니다. 3일 간격으로 0.25-0.5㎎씩 증량하여 유지량으로 1일 3-6㎎을 투여합니다. 3. 유아 및 소아(10세 이하 또는 체중 30㎏ 이하) : 이 약으로서 초회량으로 1일 체중 ㎏당 0.01-0.03㎎을 2-3회 분할투여합니다. 매 3일 간격으로 0.25-0.5㎎씩 증량하여 유지량으로 1일 체중 ㎏당 0.1㎎으로 합니다. 최대 용량은 체중 ㎏당 0.2㎎입니다. ○ 공황장애 1. 성인 : 초회량으로 1일 0.5㎎을 2회 분할 투여합니다. 대부분의 환자에서 3일 후에 목표 용량인 1일 1㎎으로 증량할 수 있습니다. 권장 용량인 1일 1㎎은 고정 용량 연구의 최적 효과를 근거로 합니다. 하지만 필요한 경우, 공황장애가 조절되거나 부작용으로 인해 증량이 어려운 시점까지 3일 간격으로 0.25~0.5㎎씩 증량하여 1일 최대 4㎎까지 2회 분할 투여할 수 있습니다. 졸음 문제를 줄이기 위해 취침 전 1회 용량으로 복용할 수 있습니다. 치료 종료 시는 매 3일마다 0.25㎎씩 점진적으로 감량합니다. ○ 고령자 고령자에게는 가능한 가장 적은 용량을 투여하고, 증량 시에는 특히 주의가 요구됩니다.
사용상의 주의사항

1. 경고
1) 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 처방시 환자의 치료기간 동안 자살충동 또는 자살행동과 치료될 질병간의 연관성 유무 및 이 약의 유효성을 함께 고려합니다. 2) 알코올/중추신경억제제와의 병용투여 이 약은 알코올/중추신경억제제와의 병용투여를 피해야 합니다. 이러한 병용투여로 인하여 심한 진정작용, 임상적으로 유의한 호흡기계 및/또는 심혈관계 억제를 포함하는 이 약의 임상효과가 증강될 수 있고, 혼수 또는 사망에 이를 수도 있습니다. 이 약은 알코올/중추신경억제제 급성 중독의 경우에 특별한 주의가 필요합니다. 3) 마약류와 벤조디아제핀계 약물의 병용투여 시 위험성 마약류와 이 약의 성분인 클로나제팜을 포함한 벤조디아제핀계 약물의 병용투여는 깊은 진정, 호흡억제, 혼수상태 및 사망을 초래할 수 있습니다. 이러한 위험성 때문에, 마약류와 벤조디아제핀계 약물의 병용투여는 적절한 대체 치료방법이 없는 환자에 한하여 처방하도록 합니다. 관찰 연구에서 마약성 진통제와 벤조디아제핀계 약물의 병용투여는 마약성 진통제의 단독 투여에 비해 약물 관련 사망의 위험성을 증가시켰습니다. 이 약과 마약류의 병용투여가 결정되면 최저 유효용량으로 최단 기간 처방하도록 하고 호흡억제 및 진정의 징후와 증상에 대해 환자를 면밀히 추적관찰 하도록 합니다. 이 약과 마약류를 함께 처방할 때는 환자와 보호자 모두에게 호흡억제와 진정의 위험에 대해 주의를 줍니다.

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. 10) 공황장애 치료가 필요한 수면무호흡증 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여하십시오.
1) 심 · 신장애 환자 2) 뇌의 기질적 장애 환자(작용이 강하게 나타남) 3) 척수성 또는 소뇌성 운동실조 환자 4) 고령자(운동실조가 나타나기 쉽다.) 5) 쇠약 환자 6) 호흡기능저하 환자(만성 폐쇄성 폐질환 환자) 7) 수면무호흡증 환자 8) 알코올, 다른 항간질약, 수면제, 진통제, 향정신병약, 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 발생될 수 있으며, 고용량 투여시 발생 위험성이 더 크며, 장기간 투여환자, 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, 실사 및 집중력 결여, 격앙, 근육통, 자극과민, 초조함, 긴장, 안절부절함, 기분장애, 착란, 간질발작 등이 나타날 수 있고 드물게 발한, 근육 및 복부경련, 지각이상, 헛소리, 경련이 나타날 수 있습니다. 중증의 경우 현실감 소실, 이인증, 청각과민, 무감각, 사지자통, 빛 · 소리, · 접촉 등에 대한 자극과민, 환각 등이 나타날 수 있습니다. 금단증상이 나타나면 의사의 치료를 받아야 하며 갑작스런 투여 중지를 피하도록 하고, 단기간 치료시에라도 1일 용량을 천천히 감소시키면서 치료를 끝내야 합니다. ② 비교적 어린나이에서 부터 장기 사용되기 때문에 내성의 싱승에 충분히 주의합니다. ③ 정신신경계 : 지침, 졸음, 휘청거림, 어지러움, 두경감, 운동실조 등이 비교적 흔히 나타납니다. 이들 이상반응들은 대개 일시적이며, 일반적으로 치료중 자연 소실되거나 또는 용량 감소에 의해 소실됩니다. 또한 치료시작시 용량을 천천히 증가시킴으로써 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 환자에 투여하면 역설적인 자극흥분, 착란 등이 나타날 수 있습니다. 어떤 형태의 간질에서는 장기간 치료 중 발작의 빈도증가가 나타날 수 있습니다. 특히 장기간 연용시 또는 고용량 투여시 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 임상 시험(단독요법과 부가요법)을 분석한 결과 항간질약 복용환자는 위약 투여환자와 비교시 약 2배의 자살충동 또는 자살행동의 위험을 보였습니다. 12주의 치료기간 동안 자살행동 또는 자살충동 발생율은 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. 동 약물 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 존재시, 또는 다른 호흡억제성 약물 복용중 이 약 투여에 의해 호흡억제가 증가될 수 있다. 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, 음위, 발한, 림프절 종대가 나타날 수 있습니다. ⑬ 국외 시판 후 보고에서 다음과 같은 이상반응이 보고되었습니다. – 면역계 이상 : 벤조디아제핀 복용시 알러지반응 및 매우 드문 경우 아낙필락시스 반응이 보고되었습니다. – 내분비계 이상 : 소아의 이차성징 가역적 발달(사춘기 조숙증)이 보고되었습니다. – 정신장애 : 집중력 저하, 안절부절함, 착란, 지남력장애가 보고되었습니다. 이 약 복용 환자에서 우울증이 발생할 수 있으나, 이것은 원질환과 관련된 것일 수 있습니다. 다음과 같은 역설반응이 보고되었습니다. : 흥분성, 과민성, 공격적 행동, 초조함, 신경과민, 적개심, 불안감, 수면장애, 악몽, 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 소실되었다. 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 전향기억상실이 발생할 수 있으며 고용량 투여시 발생위험이 증가합니다. 기억상실 영향은 이상행동과 동반되어 발생할 수 있습니다. 장기간 치료시, 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. – 생식기계 및 유방 장애 : 드문 경우에서 발기부전이 발생할 수 있습니다. – 전신 장애 및 적용부위 : 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, 적용상 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(≥1%)은 다음과 같습니다. 표 1. 투여 중지와 관련된 가장 흔한 이상반응(≥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(투여 용량: 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	1mg미만n=96%	1~2mg미만n=129%	2~3mg미만n=113%	3mg이상n=235%	전체 이 약 투여 집단n=574	위약n=294%
중추&말초신경계						
졸림†	26	35	50	36	37	10
현기증	5	5	12	8	8	4
비정상적 협동†	1	2	7	9	6	0
운동실조†	2	1	8	8	5	0
구음장애†	0	0	4	3	2	0
정신계						
우울증	7	6	8	8	7	1
기억장애	2	5	2	5	4	2
신경과민	1	4	3	4	3	2
지적능력 감퇴	0	2	4	3	2	0
감정 불안정	0	1	2	2	1	1
성욕 감퇴	0	1	3	1	1	0
착란	0	2	2	1	1	0
호흡기계						
상기도감염†	10	10	7	6	8	4
부비동염	4	2	8	4	4	3
비염	3	2	4	2	2	1
기침	2	2	4	0	2	0
인두염	1	1	3	2	2	1
기관지염	1	0	2	2	1	1
위장관계						
변비†	0	1	5	3	2	2
식욕 감퇴	1	1	0	3	1	1
복통†	2	2	2	0	1	1
전신						
피로	9	6	7	7	7	4
알레르기 반응	3	1	4	2	2	1
근골격계						
근육통	2	1	4	0	1	1
저항체계이상						
인플루엔자	3	2	5	5	4	3
비뇨기계						
빈뇨	1	2	2	1	1	0
요로 감염†	0	0	2	2	1	0
시야 이상						
흐린시력	1	2	3	0	1	1
생식기계 이상‡						
여성						
월경통	0	6	5	2	3	2
질염	4	0	2	1	1	1
남성						
지연 사정	0	0	2	2	1	0
발기부전	3	0	2	1	1	0

* 클로나제팜으로 투여한 환자에서 적어도 1%에서 보고된 이상반응. 발생빈도가 위약 투여군보다 큽니다 † 이상반응 발생 빈도에 대한 용량-경향 시험(Cochran-Mantel-Haenszel)에서 p-값이 0.10이하를 나타냅니다. ‡ 클로나제팜 투여군에서 남성(n=240), 여성(n=334). 위약 투여군에서 남성(n=102), 여성(n=192) – 흔하게 관찰된 이상 반응 표 3. 6주, 9주 급성 치료 임상시험에서 가장 흔하게 보고된 이상반응*

이상반응	클로나제팜(N=574)	위약(N=294)
졸림	37%	10%
우울증	7%	1%
비정상적 협동	6%	0%
운동실조	5%	0%

* 클로나제팜 투여 환자에서 치료와 관련되어 나타난 빈도가 5% 이상인 이상반응. 위약 투여 환자에 비해 적어도 2배 이상입니다. – 치료와 관련되어 나타난 우울 증상: 2건의 단기간 위약-대조 임상시험 통합 분석에서, "우울"로 분류된 이상반응은 명확한 용량 관련성의 경향 없이, 위약투여군의 1% 및 이 약 투여군의 7%에서 보고되었습니다. 이들 임상시험에서, "우울"로 분류된 이상반응은 위약투여군 1%에 비해 이 약 투여군 4%에서 투여중단을 초래하는 것으로 보고되었습니다. 이러한 결과가 주목할 만하지만, 이들 시험에서 수집된 HAM-D(Hamilton Depression Rating Scale)자료를 보면 위약군보다 클로나제팜군에서 HAM-D점수가 더 낮았으며 이는 클로나제팜 투여 환자가 임상적 우울의 발생이나 악화를 경험하지 않음을 암시합니다. 3) 국내 자발적 이상사례 보고자료(1989-2015년6월)를 분석한 결과, 이상사례가 보고된 다른 의약품에서 발생한 이상사례에 비해 통계적으로 유의하게 많이 보고된 이상사례는 다음과 같이 나타났습니다. 다만, 이로서 곧 해당성분과 다음의 이상사례 간에 인과관계가 입증된 것을 의미하는 것은 아닙니다. ● 정신계: 섬망 ● 소화기계: 담즙정체성간염

5. 일반적 주의
1) 투여 초기에 졸음, 휘청거림 등의 증상이 나타날 수 있으므로 저용량부터 시작하여 신중히 유지량까지 천천히 증가시킵니다. 2) 연용 중에 투여량의 급격한 감소나 중지에 의해서 간질중첩상태가 나타날 수 있으므로 투여를 중지하는 경우에는 천천히 감량하는 등 신중히 합니다. 3) 혼합발작 환자에 투여하면 강직간대발작의 유발과 횟수가 증가하는 경우가 있고 또한 Lennox증후군 환자에 투여하면 수면 중의 다호흡발작(induced microseizures) 등을 유도할 수 있으므로 관찰을 충분히 하여 이런 증상이 나타나는 경우에는 적절한 처치를 합니다. 4) 연용 중에는 정기적으로 간 • 신기능, 혈액검사를 하는 것이 바람직합니다. 5) 지시된 용법 · 용량에 따라 투여하더라도 반응지연에 의해 자동차운전 또는 기계조작 능력에 장애(졸음, 주의력, 집중력, 반사운동능력 등의 저하)가 올 수 있으며 이 효과는 알코올 병용에 의해 더 증강됩니다. 따라서 치료도중 계속 또는 최소한 치료초기의 수 일 동안에는 운전 기계조작 및 다른 위험한 활동을 피해야 합니다. 이러한 주의기간은 치료에 대한 반응 및 용량을 고려하여 환자 개인별로 결정되야 합니다. 6) 우울증의 병력 및/또는 자살경향이 있는 환자는 의사의 철저한 감독하에 투여하여야 합니다. 7) 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 합니다. 8) 알코올 또는 약물 남용의 병력이 있는 환자의 경우에는 이 약을 매우 신중하게 투여해야 합니다. 9) 포르피린증 환자가 이 약을 복용할 경우에는 포르피린증 유발 효과가 나타날 수 있으므로 신중하게 투여해야 합니다. 10) 마약류와 벤조디아제핀계 약물의 병용투여 시 위험성 이 약과 마약류를 같이 사용한다면 잠재적인 치명적 상가효과가 발생할 수 있고, 의료인의 관리 없이 이러한 약들을 병용 투여해서는 안 된다는 것을 환자들과 보호자들에게 주의를 줍니다. 11) 기존의 항간질약 처방에 이 약을 추가하기 이전에 여러 항간질약 사용이 이상반응을 증가시킬 수 있음을 고려해야 합니다 12) 이 약의 치료 과정 중 효과가 약간 감소할 수 있습니다. 13) 간장애 환자 중증 간장애 환자에서 벤조디아제핀계 약물은 간성뇌병증 증상을 악화하는데 기여하는 요인이 될 수 있습니다. 경증에서 중증도의 간 장애 환자에 이 약을 투여할 때에는 특히 주의가 요구됩니다. 14) 운동실조, 정신병 운동실조 환자에 이 약을 투여할 때에는 특히 주의가 요구됩니다. 벤조디아제핀계 약물은 정신병 질환에 일차 치료로 권장되지 않습니다. 15) 근무력증 이 약에 중추신경계 억제성 및/또는 근이완 성질을 가진 물질을 근무력증 환자에 투여할 때에는 특히 주의가 요구됩니다. 16) 정신적 역설 반응 벤조디아제핀계 약물 복용 시 안절부절함, 초조함, 과민성, 공격성, 망상, 분노, 악몽, 환각, 정신병, 부적절한 행동, 다른 이상 행동 영향과 같은 역설반응이 나타난다고 알려져 있습니다. 이러한 증상이 발생하면 이 약의 투여를 중단해야 합니다. 역설 반응은 소아나 고령자에서 더 발생하기 쉽습니다. 17) 기억상실증 벤조디아제핀계 약물은 전향기억상실증을 유발할 수 있습니다. 권장용량을 투여하는 경우에도 발생할 수 있으며, 고용량 투여시 발생 위험이 증가합니다. 18) 수면무호흡증 환자 벤조디아제핀계는 호흡억제의 상가적 효과로 인해 수면무호흡증 환자에게 권고되지 않습니다. 그러므로 이 약은 수면무호흡증 환자에서의 공황장애에 투여하지 않습니다. 수면무호흡증은 간질환자에서 더 흔하게 나타나며, 수면무호흡증, 발작 발생, 후기 발작성 저산소증 사이의 관계는 벤조디아제핀계 약물에 의해 유발되는 진정과 호흡억제에 비추어 고려되어야 합니다. 그러므로 이 약은 기대되는 유익성이 잠재 위험성보다 클 때, 수면무호흡증이 있는 간질 환자에게만 투여해야 합니다. 19) 호흡 장애, 중추신경계 작용 약물 또는 다른 항간질약을 복용 중인 환자 호흡계 질환이 있는 환자(예: 만성호흡부전환자)와 다른 중추신경계 작용 약물이나 항간질약 약물을 복용하고 있는 환자들에게 이 약의 용량은 개인요건에 맞게 신중하게 조절되어야 합니다

6. 상호작용
1) 한가지 또는 여러 가지의 다른 항간질약과 병용투여할 수 있습니다. 그러나 환자 처방에 또 다른 약제를 추가하는 것은 진정 및 무감각과 같은 바람직하지 않은 반응이 발생하기 쉬우므로 치료 반응에 대한 주의 깊은 평가과정이 수반되어야 합니다. 이 경우 최적 효과를 위하여 각용량을 조절합니다. 2) 바르비탈계 약물, 히단토인유도체 또는 카르바마제핀과 같은 간효소유발약물의 병용투여는 이 약의 단백결합에는 영향을 미치지 않으나 생체내 변환을 가속화시킬 수 있습니다. 이와는 대조적으로 이 약 단독투여시 이 약 대사만을 위한 효소유발은 나타나지 않습니다. 이 약의 대사에 관여하는 효소가 완전히 규명되어 있지 않지만 CYP3A4가 포함되어 있습니다. CYP3A4 억제제(예.플루코나졸)는 이 약의 대사를 저해할 수 있어 높은 농도와 효과로 이어질 수 있습니다.3) 다음 약물과의 병용 또는 음주에 의해서 이 약의 작용이 증강되는 경우가 있으므로 투여하지 않는 것이 바람직하지만 부득이하게 투여하는 경우에는 신중히 투여합니다. MAO 저해제, 다른 항간질약, 마취제, 최면진정제, 항정신병약, 진통제, 근이완제. 4) 디설피람과 병용투여하는 경우에 이 약의 혈중농도가 증가할 수 있으므로 신중히 투여합니다. 5) 벤조디아제핀계 약물과 디곡신을 병용투여시 디곡신의 신배설이 줄어들 수 있으므로 신중히 투여합니다. 6) 페니토인 또는 프리미돈과 병용투여시 이들 두 약물의 혈중농도의 상승이 관찰되었습니다. 7) 항간질약인 페니토인, 페노바르비탈, 카르바마제핀, 라모트리진, 발프로산은 이 약의 클리어런스를 증가시킬 수 있으므로 병용투여시 이 약의 혈중농도가 38%까지 감소됩니다. 이 약은 페니토인의 농도에 영향을 줄 가능성이 있습니다. 이 약과 페니토인의 양방향 상호작용 때문에, 이 약과 병용투여에 의해 페니토인의 농도는 용량과 환자의 상태에 따라 그대로 이거나, 증가하거나, 감소합니다. 8) 발프로산과의 병용투여에 의하여 때때로 결신발작, 간질중첩상태를 일으킬 수 있습니다. 9) 알코올을 포함하는 다른 중추작용억제제와 이 약을 병용하는 경우에는 심한 진정작용, 호흡기계 및/또는 심혈관계 억제에 대한 부작용이 증강될 수 있습니다. 이 약을 복용하는 환자는 알코올 섭취를 삼가야 합니다. 10) 시메티딘은 이 약의 신배설을 감소시켜 이 약의 작용을 증가시키며, 리팜피신은 벤조디아제핀계 약물의 신배설을 증가시킵니다. 11) 선택적 세로토닌 재흡수 억제제인 설트랄린(약한 CYP3A4 유도제), 플루옥세틴(CYP2D6 억제제), 그리고 항간질제인 펠바메이트(CYP2C19 억제제,CYP3A4 유도제)는 병용투여되었을 때 이 약의 약동동태에 영향을 주지 않습니다. 12) 이 약 자체는 이 약의 대사 효소를 유도하지 않습니다. 13) 마약류와 벤조디아제핀계 약물의 병용투여 시 효과 벤조디아제핀계 약물과 마약류의 병용투여는 중추신경계에서 호흡을 통제하는 다른 수용체 부분에 작용하기 때문에 호흡억제의 위험성을 증가시킵니다. 벤조디아제핀계 약물은 $GABA_A$부분에 상호작용하고, 마약류는 우선적으로 mu 수용체에 상호작용합니다. 벤조디아제핀계 약물과 마약류가 병용될 때, 벤조디아제핀계 약물은 마약류 관련 호흡 억제를 매우 악화시킬 가능성이 있습니다. 벤조디아제핀계 약물과 마약류의 병용투여의 투여용량과 기간을 제한하며, 호흡억제와 진정에 대해 환자를 면밀히 관찰합니다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여
1) 임신 중 투여에 대해서 다음과 같은 보고가 있으므로 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 부인에는 치료상의 유익성(모체의 간질발작 빈발을 방지하고 태아를 저산소상태로부터 보호)이 위험성을 상회한다고 판단되는 경우에만 투여할 수 있습니다. ① 임신 중에 다른 벤조디아제핀계 약물을 투여받은 환자 중에 기형아 등의 장애아를 출산한 예가 대조군에 비교하여 유의하게 많다는 역학적 조사가 보고되었습니다. ② 신생아의 무호흡, 기면, 근긴장저하, 체온저하, 저혈압, 완화한 호흡억제, 포유곤란을 일으키는 경우가 있고 또한 다른 벤조디아제핀계 약물에서 신생아의 황달 증강 등의 증상을 일으키는 경우가 보고되었습니다. ③ 분만 전에 연용한 경우, 출산 후 신생아에서 금단증상(신경과민, 진전, 과긴증 등)이 나타난 경우가 다른 벤조디아제핀계 화합물에서 보고되었습니다. ④ 임신 마지막 3개월 또는 분만 중에 고용량을 복용하는 것은 태아의 심박수 불규칙성, 체온저하, 근육긴장저하, 경증의 호흡억제 및 신생아 영양 저하를 유발 할 수 있습니다. ⑤ 임신자체 및 갑작스런 투여중단이 간질을 악화시킬 수 있습니다. 2) 모유 중으로 이행되므로 수유 중에는 투여하지 않습니다. 또한 신생아의 황달을 증강할 가능성이 있으므로 부득이 투여할 경우에는 수유를 중단해야 합니다. 모유 중으로 이행하여 신생아에 무호흡을 일으키는 경우가 있으며, 다른 벤조디아제핀계 화합물에서 신생아에 기면, 체중감소 등을 일으키는 경우가 보고되었습니다.

8. 소아에 대한 투여
1) 간질 및 부분발작(초점발작), 원발성 및 2차적으로 전신화된 강직간대발작(대발작), 유 · 소아 간질(특히 정형성 및 비정형성 결신발작) ① 미숙아 및 신생아 : 미숙아, 신생아에 대한 안전성은 확립되어 있지 않습니다. ② 영 · 유아 : 천명, 때때로 타액증가(유연 등), 연하곤란을 일으킬 수 있으므로 관찰을 충분히 하고 이러한 증상이 나타나는 경우에는 투여를 중지하는 등 적절한 처치를 합니다. 이 약을 복용하는 경우 침분비와 기관지 분비 증가를 일으킬 수 있으므로 기도개방을 유지하기 위해 특별한 주의가 필요합니다. ③ 소아 : 조숙이차성징의 발달(불안전 조발 청춘기) 및 아나필락시스 속의 몇례가 보고된 바 있습니다. 또한 타액생성 및 기도분비물 증가가 나타날 수 있으므로 기도개방 유지를 위해 특히 주의합니다. 2) 공황장애 18세미만의 공황장애 환자에 대한 이 약의 안전성 및 유효성이 확립되지 않았습니다.

9. 고령자에 대한 투여
65세 이상의 공황장애 환자에 대한 이 약의 안전성 및 유효성이 확립되지 않았다. 일반적으로, 고령자의 경우 저용량으로 투여를 시작하고 면밀히 관찰합니다. 벤조디아제핀계 약물학적 효과는 혈중 벤조디아제핀계 약물 농도가 비슷하더라도 젊은 사람들보다 고령 환자에서 더 크게 나타났습니다. 이는 약물-수용체 상호작용 등 연령과 관련된 변화로 인한 것입니다.

10. 과량투여시의 처치
1) 증상 : 과량투여시 또는 중독시의 증상은 연령, 체중 및 개인별 치료반응 등에 따라 지침, 두경감, 운동실조, 혼몽, 혼미, 근무력감, 반사장애, 건망증, 깊은 수면, 착란 및 최후에는 호흡억제와 순환성 쇽을 수반하는 혼수에 이르는 등 매우 다양합니다. 2) 벤조디아제핀계 약물은 졸음, 조화운동불능, 말더듬증, 안구진탕 등을 흔히 유발합니다. 이 약 단독으로 과량투여했을 경우에는 거의 치명적이지는 않지만 무반사, 무호흡, 저혈압, 심장호흡기계 억제, 혼수를 일으킬 수 도 있습니다. 혼수가 발생한 경우에는 단 몇 시간 정도만 지속되기도 하지만, 고령자에서는 지속시간이 연장되거나 주기적으로 발생할