

이 약의 사용시 임상시험에서 가장 흔하게 발생되었던 이상반응은 안구건조, 어지럼, 가려움, 감각이상, 두통, 졸음, 심정지이다. 이러한 이상반응은 감각이상과 가려움증을 지양하고 페니토인의 정맥주사 투여와 순하게 하면 이다. 그러나 포스페니토인 투여보다 더 자주 관찰되었고 이 약을 근육주사하는 경우보다 정맥 주사하는 경우 더 자주 나타났다. 이러한 이상반응은 종종 투여속도와 관련이 있다. 항간질약물은 환자는 자살충동 또는 자살행동, 우울증의 발현 또는 약독 및 기분과 행동의 비정상 적 반응을 보인다. 11종의 다른 항간질약물의 사용하여 1983년에 위아다조 임상 시험단독요법과 부가요법)을 포함한 항간질약 복용환자는 위약 투약군에 비해 뇌신경 이상충동 또는 자살행동의 위험을 보였다. 12종의 치료기간 동안 자살행동 또는 자살충동 발병률은 27.86%의 항간질약 치료환자에서 0.4% 였으며 16.02%의 위약 투약 환자에서는 0.24 %였다. 이는 치유받은 53%의 환자 중 한명의 자살 충동 또는 자살 행동을 보인 것을 의미한다. 동 약독 치료 환자에서 42%의 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 위험증상은 약물치료를 시작 초기 14주에 관찰되었고 치료기간 동안 지속 되었다. 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 사용법에서 가진 항간질약에서의 위험성은 어떤 효능으로 사용되는 사용된 모든 항간질약에 대해서도 위험성이 있음을 나타낸다. 그 위험성은 분석된 임상시험에서 연령층 ~ 100세)에 따라 차이가 나지는 않았다.

다음은 약물보다 더 많이 발생한 모든 이상반응으로 반드시 매우 자주(≥1/10), 자주(≥1/100, 1/10), 때때로 (≥1,000, 1/1,000) 및 빈도불량으로 구분된다.

1) 졸음 및 무기력

빈도불량의 복합구강소증, 과립복합구강소증, 무구강소증, 골수 억제증 동반하거나 동반하지 않는 복합구강소증, 혈소판감소증, 자생혈형상 변화, 혈표양변증, 이상반응의 대부분 치명적임

2) 언어적

빈도불량의 이비인후과성/이비인후과성시소양증, 과민반응, 결막염증주위염, 면역글로불린 비정상

3) 피사 및 병영

빈도불량의 고혈당증, 식욕장애

4) 정신적

자주 이상행동증, 때때로 신경증, 혼동상태, 비정상적인 사고

5) 신경계

매우 자주 안구건조, 어지럼, 자주 : 감각이상, 실조, 졸음, 두통, 떨림, 불균형, 이상간기, 혼돈, 구음장애, 때때로 감각저하, 반사 증가, 반사 저하, 빈도불량의 사후외로량에, 페노치마 또는 다른 신경인 약물을 의 약에 대한 것과 유사한 무도병, 근육긴장이상, 및 자제조절불능을 포함하는 운동이상증, 졸음, 운동 신경장애, 불안, 긴장, 작기, 장기간 페니토인 치료를 받은 환자에서 현저한 감각 말초 다발신경병증이 보고되었다. CNS 및 감각장애와 관련된 이상반응의 발생과 중증도는 높은 용량과 속도에 더욱 크게 나인 다.

6) 눈

자주 흐려보임, 시야 장애, 때때로 결막염

7) 귀 및 미로

자주 귀울림, 어지럼, 때때로 : 난청

8) 심장

빈도불량의 중증의 심장질환 병용과 심실 전도 저하(심각하고 모든 단계의 심장 차단을 포함), 무수축 심실 세동과 심실판 탈출

9) 혈관

자주 혈관확장, 지혈암

10) 조혈기 : 흉부, 종격

빈도불량의 폐경, 호흡장지증 포함하는 호흡가능 변화, 이상반응의 일부는 치명적임.

11) 소화기계

자주 구역, 구강 건조, 구토, 때때로 혀와 감각저하, 빈도불량의 위운동증, 변비

12) 간담도계

빈도불량의 독성 간염, 간세포 손상

13) 피부 및 피부조직

매우 자주 가려움증, 자주 진상출혈, 때때로 : 발진, 수포성, 포피비염 또는 자반성 피부염, 홍반투발성 피부발진의중추신경신반성-종소증 증후군), 독성포피피사양형(결정형중추)를 포함하는 더 중하고도 드문

14) 근골격 및 결합조직

때때로 근육약화, 근육단열수축, 근육근육, 빈도불량의 전신성근부쓰소(드문, 다관절증)

15) 장 및 배뇨기계

빈도불량의 간질신장증

16) 전신 및 투여부위 손상

자주 주사부위 이상반응, 주사부위 통증, 무력증, 오한, 빈도불량의 피로한 느낌, 서해부 저림

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

실험실 수치와 변화 경험상에는 이 약으로 치료받은 환자들에서는 관찰되지 않았다.

5.일반적 주의

1) 환자 및 보호자에게 항간질약이 우울증의 징후 및 증상의 발현 또는 악화, 비정상적 기분과 행동의 변화, 자살충동 및 자살행동 또는 자해충동과 위험을 증가시킬 수 있음을 알려 환자에서 이러한 증상의 발생은 행동 이 발생할 경우 즉시 의료전문가에게 보고할 수 있도록 한다.

2) 다른 후 발발된 발작(간질증상증)

항간질 약물의 갑작스런 중단은 발작의 빈도를 증가시킬 수 있으며, 간질증상증 유발할 수 있다.

3) 이 약은(예를 들어 간질성 경련사, 혈액검사와 정기적으로 해야한다.

4) 이 약의 치료로 임상시험의 결과가 바뀔 수 있다.

5) 포스페니토인으로 치료하는 것이 어지럼과 졸음과 같은 중추신경계 이상반응을 유발할 수 있기 때문에 기술을 요하는 작업(예를 들어, 운전 또는 기계조작)을 수행하는 환자에 있어서 주의가 요구된다(이상반 응 참조).

6) 국소독성(Purple Glove 증후군 포함)

페니토인 투여의 잘 조장적 환자 수 후 Purple Glove 증후군(무통, 피부반석 및 주사부위 원위부 통증 등)이 보고되었다. 이 증상은 혈관벽조직염과 연관이 있을 수도 있다. 주사 후 수월 결과 후에도 증후군이 나타나지 않을 수도 있다.

6.상호작용

1) 다른 약물과의 상호작용

이 약의 투여에 있어 알려진 수 있는 약물 상호작용은 페니토인과 상호작용이 있다고 알려진 약물들에서 발생 한 것으로 기인되어지는 것이다. 페니토인 대사는 포화될 수 있고 동일한 약제 경로를 가지는 다른 약물들은 혈장 페니토인 농도를 변화시킬 수 있다. 혈장 페니토인 농도를 증가시키거나 감소시키는 많은 약물들이 있다. 동시하게 페니토인 또한 그것의 강력한 흡수 속도 가능성 때문에 (다수) 다른 약물들의 대사에 영향을 준다. 혈장 페니토인 농도와 결합상 특성이 가능한 약물 상호작용이 예상되는 경우에 특히 유 용하다(용량변형의 치료학적농도 모니터링 참조).

포스페니토인이 페니토인으로 전환되는 데 영향을 주는 약물은 없는 것으로 알려졌다.

페니토인 투여는 혈장 단백질과 광범위하게 결합하여 혈장 자유 농도를 유지 한다. 일부(예 매우 잘 결합하는 약물 들은 또한 포스페니토인의 미결합 분율을 증가시켜 포스페니토인의 페니토인으로의 전환 속도를 증가시 킵 수 있다. 페니토인은 주로 간 CYP4C10 2C19와 2C19 효소에 의해 대사된다. 페니토인의 배설, 즉 배출 농 도는 이 효소의 지해제(예, 설파메나졸, 플루페나졸, 부코나지올, 플루복시딘, 오메프라졸, 티클로피딘)와 유도제(예, 리튬피산, 세틴트소스펙트, 카르바마제핀)의 영향을 받을 수 있다. 페니토인 대사의 약제는 혈장 페니토인 농도와 심각한 증가는 유도할 수 있고 페니토인 독성의 위험을 증 가시킬 수 있다. 페니토인은 또한 그 약물에서 효소의 강력한 유도제이기도 하다.

다음의 약물 상호작용은 가장 흔하게 일어나는 페니토인과 관련된 약물 상호작용이다.

(1) 혈장 페니토인 농도를 증가시킬 수 있는 약물:

CYP3C19 저해 - 경양제(플루오르우라실), 이불계 항간질제(케티페놀), 이트라코나졸, 플루코나졸, 이코 나졸), 글라벳렐(리미드

CYP3C19 저해 - 글라벳에이트

CYP3C9/2C19 저해 - 아지트로마이신, 플루복시딘, 니페디딘, 실트말린, 티클로피딘, 톨루타미드
기전: 불일 - 금성 알코올 섭취, 에티오르, 알코메타신 S, 글루코페니놀, 메타포르산(코르텍), 디알라말, 플루복시딘, H2-결합제(사티타드), 클로란, 아스타아지딘, 메틸페니데이트, 에스트로젠, 오메프라졸, 페노타인, 리튬부타존, 실리세라이트, 속사나지드(엑스속나지드), 실몬아미드, 트라조조, 발록사진

(2) 혈장 페니토인 농도를 감소시킬 수 있는 약물

CYP3C9/2C19 유도 - 리튬피산

기전: 불일 - 만성 알코올 남용, 디아제핀, 염산, 네피나비, 소크랄라미드, 테오필린, 비타그린, 세틴트 존스아로리딘, 티베젠(1,250 mg 1일 2회)과 웨이트와 제논(300 mg 1일 1회)을 병용 시 네피나비와 혈장 농 도는 변하지 않았으나 총 페니토인인 미결합페니토인의 AUC가 각각 29% 및 39% 감소되었으며 페니토 인의 배출 속도와 반감기에 필요한다.)

(3) 혈장 페니토인 농도를 증가시키거나 혹은 감소시킬 수 있는 약물
기전: 불일 - 항암제, 카르바마제핀, 글로콜리다제핀, 시트로클로마제핀, 디아제핀, 페노바르비탈, 발프 로신나트륨, 발프로산, 특정 자신제
페니토인이 페노바르비탈을 혈장 농도에 미치는 영향과 유사하게, 발프로신나트륨과 발프로산의 농도에 대한 페니토인의 영향도 예측할 수 없다.

(4) 페니토인에 의하여 혈중농도 및/또는 약효가 영향받을 수 있는 약물 :

CYP9A4 유도 - 항암제(타니포스틴), 시클로스포린, (에리트로마이신, 에리도, 신권근육차단제(무관통), 베티루로놀), 나르카틴, 니페디딘, 프라지리펜, 레티라말
CYP3C19/2C19 유도 - 글로코프로라미드

CYP1A2 유도 - 테오필린

기전:불일 - 항생제(특사아시클로린, 리튬피산, 티트라사아시클로린), 항응고제(와파린), 항간질제(아졸자), 코르 티코스테로이드, 신혈관계약을(다크시, 니로다핀, 퀴나딘, 푸로세미드, 글라벳렐(리미드), 호르몬에스트 로젠, 경구용 피임제), 라모트라진, 정신작용약(페록시딘, 클로라진), 비타민 D
진정한 약동학적 상호작용은 아니라 하더라도, 상호계 약물들과 페노치마제 약물들은 안전한 환자 들에 있어서 간질성에서 빠지지 않게 할 수 있으므로 이 약의 용량을 조절할 필요가 있다.

(5) 약력학적 상호작용

페니토인을 투여하던 또는 실험동물과 병용 시 발작의 약치를 낮출 수 있다. 페니토인은 혈당을 증가시킬 수 있으므로 인슐린 또는 경구용 항당뇨병약제(글리벳렐리미드, 톨루타미드) 의 용량 조정이 필요하다.

2) 약물/실험실 검사 상호작용

(1) 페니토인은 혈장 14와 농도를 감소시킬 수 있다. 페니토인은 또한 페타사론 혹은 메타사론 검사에 있 어서도 낮은 결과를 유발할 수 있다. 이것은 언어적이지 것이다. 페니토인은 중금속 실험 혹은 알칼리인 포 스파티아제(ALP)와 같이 글루타민 트랜스페티다아제(GTP)의 혈장 농도를 증가시킬 수 있다.

(2) 페니토인은 혈중 염산 수치를 낮출 가능성이 있다.

7.일반 및 수유부에 대한 투여

임신 중 페니토인은 약독의 변경 때문에 발작의 빈도 증가가 나타날 수 있다. 혈장 페니토인 농도의 주치적 측정)이 임신한 여성에 대한 치료에 있어 적절한 용량 조절에 대한 가이드로서 중요하다(용량변형의 치료학 적농도 모니터링 참조). 그러나 출산후 원래 농도로의 회복이 아마도 지시될 것이다.

만약 이 약이 임신 중에 사용된다면 혹은 출자가 약물을 복용하고 있는 동안에 임신하게 된다면, 환자는 마 어야에 대한 잠재적 위험성에 대하여 숙지하여야 한다.

출생전 페니토인의 노출은 선천성 기형과 이상 발달의 위험을 증가시킬 수 있다. (대체로(구강지 구열(oro-facial clefts)과 심기형), 소기형(두개 안면 이상, 손발 및 손가락, 발가락 형상변형), 병용 이상(소두증)과 정신 적 결함)의 빈도 증가는 임신 중 페니토인을 단독 혹은 다른 항간질약과 병용으로 페니토인을 복용한 간질 여성으로부터 태어난 소아에서 보고되었다. 임신 중 페니토인을 투약받은 어머니들 둔 소아에서 신생아제 포충을 포함하는 병성 증상의 몇몇 빈도 증가소도 있었다. 임신 중에 항간질제(페니토인 및/또는 다른 약 물)으로 치료받은 간질 여성에게서 태어난 소아의 기형 발생은 약 10 %이며 이는 일반적의 집단에서는 약 4% 의 두 세배 많은 수치에 해당한다. 그러나, 이 증가된 위험에 대하여 항간질약과 간질과 관련된 다른 요인들 의 상대적인 기여도는 불명확하다 대부분의 경우에 특정 항간질 약물에 대하여 특정 발달 기형의 원인을 찾을 수도 없다.

임신 마지막 3개월에 비바린 K 투여가 필요하다. 이 약물은 많은 일부의 신생아는 출혈 경향에 대하여 모니터 링되어야 하고 만약 필요하다면 투자의 비바린 K를 투여하여야 한다.

페니토인에서 보고된 것과 마찬가지로 임신 중 포스페니토인을 투여받은 몇몇의 환자에서 태아 저성, 발 달 독성 그리고 화기형성) 관찰되었다. 이 약물 투여받은 임신한 태아의 환자에서는 발생학적 영향) 관 찰되지 않았다. 3개월(Ag) 이상의 페니토인을 투약받은 임신한 태아의 착상(에서 기형이 보고된 바 있다. 이 약이 모유로 이행되는지에 대해서는 알려지 바 없다. 경구용 페니토인의 투여 이후, 페니토인은 모유에 지도록도 이행되는 것으로 나타났다. 그러므로, 이 약을 복용중인 여성에 대해서는 수유는 추천되지 않는다.

8.소아에 대한 투여

이 약은 소아에서는 안전성이 확립되어 있지 않다. 소아(연령: 5 ~ 10세)에 대한 제한된 약독학 자료에서 이 약의 초기 유효율을 투여 받은 소아 간질치수증 환자에서 혈장 페니토인인, 총 페니토인 그리고 미결합된 페 니토인은 모든-간지 프로파일은 성인 간질치수증 환자에서의 프로파일에 주요한 차이를 보이지는 경우는 없었다.

9.보관 및 취급상의 주의

1) 냉장보관(2 ~ 8℃)한다.

2) 화학되지 않은 제품은 24시간까지 실온(예 ~ 25℃)에서 보관할 수 있다.

10.적응상의 주의

배합공기 : 이 약물은 여러 단계를 거칠을 제외한 다른 의약품과 혼합되어서는 안된다.

이 약은 주입 전 4%의 포도당 혹은 0.9%의 생리식염수용 반드시 1.5 ~ 25 mg PE/mL 범위)의 농도로 희석 되어야 한다(용량변형의 용액에 대한 정보 참조). 이 약은 현액 후 즉시 사용되어야 한다. 단회로만 사용되어야 한다. 가열 후, 사용되지 않은 제품은 폐기되어야 한다.

특정 용재를 허가하는 용기)에는 사용되어서는 안 된다.

11.가이드

1) 과량투여

구약, 구토, 기면, 반사, 사막, 무수축, 심장 정지, 지혈암, 실신, 지혈충충, 대서성 산중 그리고 사망이 이 약의 과량 투여의 경우에서 보고되었다.

이 약의 독성의 초기 증상은 금성 페니토인 독성과 관련된 증상이다. 이것들은 안구건조, 운동불조증, 그리고 언어운동장애이다. 다른 증상들은 진전, 과반사, 기면, 일반무각제는 말, 구토, 혼수상태 그리고 지혈 암을 포함한다. 잠재적으로 치명적인 호흡 저하 혹은 순환 저하에 위해이 있다. 독성이 발전하는 혈장 페 니토인 농도에 관하여는 개인별로 현저한 편차기 있다. 죽은 용사 안구건조증은 20 mg/mL에서, 운동불조증 은 30 mg/mL에서 그리고 언어운동장애와 기면은 혈장 농도가 40 mg/L 초파를 말 발생한다. 그러나, 50 mg/L 외 같은 높은 혈장 페니토인 농도는 독성의 증가가 없는 것으로 보고되었다. 페니토인의 치료 농도는 2 배의 양이 투여되면, 혈장 페니토인 농도는 100 mg/L 초파를 유발하지만, 안전한 회복이 된다.

치로는 이 약이나 페니토인 과량투여에 대한 알려진 해독제가 없기 때문에 항독하지 없다. 호흡기제와 순 순기계의 저절성이 주요한 합병증이어 하며, 적절한 보조 요법이 취해야 한다. 혈액투석은 페니토인이 불활 단백질과 완전히 결합하지 않았을 때에 고려할 수 있다. 전체 교환 수혈이 소아의 중증 중독 치료 에 사용되었다. 급성 과량투여에서 알코올을 포함할 다른 CNS 억제제 사용의 가능성을 염두에 두어야 한다. 프로판실과 인산염은 포스페니토인의 대사제들이다. 그러므로, 과량투여 후의 독성과 중독에 기여할지도 모른다. 프로판실은 독성의 증가는 때때로 독성의 증후와 비슷하여 심각한 용이온치 대사성 산중과 관계가 있다. 신속하게 전달될, 당량의 인산염은 잠재적으로 감각이상증과 관련된 지혈충충, 근육 경련 그리고 발작을 유발할 수 있다. 이온화된 유리 칼슘 농도는 측정될 수 있으며, 만약 농도가 낮은 경우는 치료 기어 드를 필요로 한다.

2) 반발성 안정성 치료

포스페니토인의 전신 독성은 유사한 노출에서 페니토인의 독성과 정량적으로 그리고 정성적으로 유사하다. 포스페니토인에 대한 혈장 농도 연구는 이용가능치 않다. 포스페니토인이 페니토인의 전구제이기 때문에, 페니토인과 관련된 발암성 연구가 의심될 수 있다. 간세포 증식의 증가된 빈도가 란데에 대한 3개의 시험 중 1개의 시험에서 그리고 마우스에 대한 3개의 시험중 2개의 시험에서 페니토인의 투약 후에 관찰되었다. 발프로산이 또한 마우스의 간수상 및 증식성 발암되었다. 이 실험적 증상의 임상적 중요성에 대하여는 확 싣지 않다.

유전 독성 연구는 포스페니토인이 in vitro에서 백터리나 혹은 포유류 세포에서 돌연변이를 높이지 않는 다는 것을 보여준다. 포스페니토인은 DNA 합성효소의 존재 하에서 배양된 V79 중국 햄스터의 폐 세포에 서 염색체를 파괴하였다. 그러나, in vivo 마우스 골수 소색 시험에서는 포스페니토인은 염색체를 파괴하지 않았다. 페니토인은 in vivo에서 유전독성을 나타내지 않았다. 정맥주사 혹은 근육주사 후 소색 발암 부주의한 말초종양에 대하여 페니토인에서부터 포스페니토인에서 덜 심각하다 말초종양 부위적 주사시에 관찰되는 것과 비슷한 수증이다. 포스페니토인이 동태나 배란을 유도할 가능성이 평가되지 않았다.

【저장방법】

발병용기, 냉장보관(2~8℃)

【포장단위】 2mL×10L, 10mL×5A

【소비자 상담 항목】

제품명과 및 공급회사 사항이 있으시면 전화 및 홈페이지 지 11 상담을 이용하십시오.

Tel. : (02) 3489-6114 홈페이지 : http://www.hanlim.com

【반문 및 교환】

본 제품은 완제품 품질관리를 통한 제품입니다. 만약 구입시 사용기간 또는 유효기간이 지났거나 변형, 변질, 오염되거나 손상된 외약품은 공정거래위원회가 고시한 “소비자 분쟁해결기준”에 의거, 구입한 약국 및 외약품판매업자를 통해 교환 또는 환불받을 수 있습니다.

본 설명서 개정현황(제203.04.10)이후의 변경된 내용은 당사 홈페이지나 상담전화를 통하여 확 인하십시오 있습니다.

어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관하십시오.
설명서 작성현황일 : '10. 03. 23 설명서 작성현황일 : '13. 04. 10 제품의 사용기간은 외부용기에 표기 P20436-06

제조 · 판매원



한림제약주식회사

공정·경기도 용인시 처인구 영로로 2-27 (유방동)

http://www.hanlim.com