

【원료약품 및 그 분량】1정 중

주성분 : 옥스카르바제 핀 (별규) 300mg
 동물유래성분 : 스테아르산마그네슘(s, 우지)
 부형제 : 미결정셀룰로오스, 라우릴황산나트륨
 봉매제 : 크로스비돈
 결합제 : 히프로멜로오스
 활력제 : 경질우수규산
 제피제 : 히프로멜로오스, 폴리에틸렌글리콜6000, 탈크
 착색제 : 황색산화철
 자광제 : 산화티탄

【성 상】 황색의 장방형 필름코팅정제

【효능·효과】 ◎ 간질 - 1)부분발작(이차적인 전신발작을 수반하는 경우 포함) 2)전신 강직간대발작

【용도·용량】

이와 같은 단속요인, 혹은 다른 항진제에 부작용이 모두 적잖았다. 단속 혹은 비단속의 총 5건 중 4건은 임상적 중요 용량(15~20 mg) 분할 투여였다. 그 용량을 임상적 중요도 따라 증감할 수 있다. 부가 요인 시 환자의 총 항진제 투여량과 증가(+) 때문, 병용 약물의 용량을 감소시키지 않는 용량을 따라 서서히 증가시킬 필요가 있을 수 있다. 이 약은 음식과 상관없이 복용할 수 있다. - 혈중농도도 모니터링: 노스카바페마틴 치료로는 MHD 혈장농도(100 mg/L)와 KHD 혈장농도(100 mg/L)를 100 mg/L 이하로 유지할 수 있다. 노스카바페마틴 또는 MHD의 혈장농도 200 mg/L에서는 일반적이지 않은 편중되지 않는다. 하지만 복수요인 환자(또는 다른 약물과 MHD 전술의 경우)에 대해서는 경우 이 약을 투여할 수 총 혈장농도 200 mg/L를 초과할 수 있다. - 신기능 변형(신장 장애에서의 용량 조정 참조) 임상(인) 및 수유부 참조. 간효율 수율 약물(복용 용량 참조) 이러한 경우에는 MHD 혈장농도를 최대 35mg/L 미만으로 유지하도록 이 약의 용량을 조절해야 한다. (이 약 복용 후 2-4시간 후 이러한 혈중농도 기준)

○ 성인 (1) 단독용설 : 이전에 받은 환경건제에서 이 약의 단독용설으로 전환하는 환자 또는 환경건제에 치료받고 있지 않은 환자의 경우 이 약의 초기 용량은 1일 600mg(8-10mg/kg)으로 2회 분할 투여한다. 다른 환경건제에서 이 약의 단독용설로 전환하는 환자의 경우 병용하는 환경건제 투여를 3-6주에 걸쳐 완전히 중단하고 동시에, 이 약은 약 2-4주에 걸쳐 최고 용량에 도달할 때까지, 적절한 치료요법을 얻기 위해 최종용량에 일주일 간격으로 1일 600mg을 늘리는 범위에 맞춰 내성률 증감할 수 있으며 유지용량은 1일 600-2,400mg이다. 한 임상시험에서 이 약 단독용설으로 투여를 시작한 환자에서 1일 1,200mg의 용량에서 유지용량을 얻었거나 증가했다. 이전에 환경건제에 치료받았던 환자의 단독용설과 임상시험결과 1일 1,200mg의 용량에서 유지하였다. 치료제가 없거나 다른 환경건제에서 이 약 단독용설로 전환한 환자는 1일 2,400mg 용량에서 유지하였다. (2) 부위요법 : 이 약의 초기 용량은 1일 600mg(8-10mg/kg)으로 2회 분할 투여한다. 적절한 치료요법을 얻기 위해 최종용량에서 1주일 간격으로 1일 600mg을 늘리는 범위 내에서 증감할 수 있다. 유지용량은 1일 600-2,400mg 용량에 도달할 때까지 투여한 대조 임상시험에서 이 약은 1일 600-2,400mg 용량에서 증감할 수 있다. 유지하였다. 그러나 일차적으로 중추 신경계와 관련된 이상행동 때문에 대부분 환자는 병용하는 다른 환경건의 용량 감소 없이 1일 2,400mg 용량에서 내성상을 나타내지 않았다. 1일 2,400mg 이르는 용량에 도달하는 적절한 환자도 적었다.

○ 소아 - 소아에 대한 이 약의 사용경험은 제한적이며, 특히 3세 이하의 유아에 대한 임상경험은 없다. 소아에게 개인용량에 따라 정제를 2~3회로 나누어 복용시키기 어렵기 때문에 유아에 대한 권장은 바람직하지 않다. 3세 이하의 유아에 대해서는 복용을 피하는 것이 바람직하다.

● 고령자(65세 이상) - 개인별로 이 약의 치료용량을 조정하며, 약동학 시험 결과 고령자에서는 젊은 성인에 비해 MHD의 AUC값이 약 30~60% 증가하였다. 또한 저나트륨혈증의 위험이 있는 환자에서는 나트륨농도의 면밀한 모니터링이 요구되며, 신장에(크레아티닌 청소율 <30ml/min)를 동반한 고령자에서는 용량 조정이 추천된다.

○ 간기는 장애 환자 - 경증 내지 중증도의 간장애 환자에게 용량 조절은 필요하지 않다. 이 약은 중증 간장애 환자에 대해 연구되지 않았다. 따라서 중증의 간장애 환자에게 투약 시 주의해야한다.

1주일 이상의 가격으로 원하는 임상반응이 나타날 때까지 종량해야 한다. 이 때 환자를 주의 깊게 모니터링 해야 한다.

【사용상의 주의사항】

경고 - 1) 자살충동과 자살행위: 항진간제를 유발한 환자에서 자살충동 또는 자살행동들을 보이는 위험성이 증가되므로 항진간제를 치료받은 환자는 자살충동 또는 자살충동, 우울증의 발현 또는 악화와 및 기면과 자살충동의 비정상적 발현에 대하여 모니터링 되어야 한다. 항진간제를 처방하는 간과와 다른 많은 질병은 그 자체가 이환 시 신체, 치료기간 동안의 변화들과 자살충동과 위험증후군 위험증후군과 관련된다. 따라서, 처방자는 항진간제 처방시 환자의 치료기간 동안 자살충동 또는 자살충동과 관련된 위험성의 연관성을 평가 및 약의 사용성을 평가하고 있다. 2) 저나트륨혈증(hyponatremia): 이 약의 사용은 혈청 나트륨치의 감소가 나트륨 수 있음으로 치료 전과 치료 후 그 후 정지적으로 혈청 나트륨치를 측정해야 한다. 특히 이 값은 수심 섭취가 많은 나트륨을 측정하고 있다. 혈청 나트륨치가 낮아지면, 혈청 나트륨치를 감소시킬 수 있는 약물에 (예: 이뇨제, 디모르핀)를 투여하거나 NSAIDs (예: 인도메타신)로 치료받은 환자, 혈청 나트륨치의 증감에: 구역, 권태, 두통, 혼음, 혼란, 등근 또는 약박 등 혹은 등근의 증가) 또는 이러한 환자에서 특별한 환자처리가 요구된다. 3) 신부전, 감염 또는 심부전: 환자는 고지혈제에 이차성혈관의 위험성이 더 높아지므로 특별한 환자처리가 요구된다. 4) 카르보마제페민에 대하여 일례적으로 있는 환자는 항진간제 사용할 경우 이러한 환자 중 약 25-30%에서 카르보마제페민이 카르보마제페민으로 대체되어 야되었다. 이 약의 사용의 구조적 사용 패턴으로 추정된다. 5) 대변하 피부부위: 피부적합성증후군(스킨-스프린-스폰 증후군) 및 독성피부괴사증(리델증후군)을 포함하는 모든 피부부위와 소의 상피에서 이 약의 사용과 관련하여 보고되었다. 보고된 증례의 발현(중증값)은 1994이었다. 이러한 중대한 피부부위에는 생명을 위협할 수 있으며, 몇 환자는 치명적인 결과로 인하여 필요했던 보고를 모두 드물게 있다. 이 약을 처방하였을 때 중증의 피부부위의 재발 또한 보고되었다. 이 약과 관련된 TEN과 SJS의 보고들은 고지혈제인 아예 일관적으로 파스피클로와 것으로 생각되며 기본 발생을 추정되므로 약 3명에서 10명 정도이다. 전체 피합자단에서 이러한 피부부위의 기본 발생을 100만인 (person years) 15 - 0.68이었다. 따라서 피합자 단이 약을 복용하는 동안 피부부위가 발생할 경우 이 약의 사용을 중지하고는 항진간제를 처방하는 것을 신중히 고려해야 한다. 6) 모든 항진간제와 마찬가지로 이 약은 발작수의 증가 가능성을 감소화하기 위해 적절적으로 중단되어야 한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것. - 1) 이 약, 카르바마제핀, 다른 삼환계 항우울제 또는 이 약의 구성성분에 과민반응이 있는 환자 2) 발작당한 환자 3) 골수억제 환자(marrow depression condition) 4) MAO억제제를 투여하고 있는 환자(MAO 억제제 투여 중단 후 최소 15일이 경과한 뒤 이 약을 투여해야 한다.) 5) 이 약의 사용과 관련하여 아나필락시스와 연관반응이 발생한 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것. - 1) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성, 임신을 원하는 여성 2) 수유부 3) 간이나 신장기능이 약화된 환자 혹은 중증의 간장애 환자 4) 심장 전도 장애 병력이 있는 환자 혹은 방실 전도 장애 약물을 복용중인 환자 5) 심부전 환자 6) 중증의 심혈관 질환 7) 저나트륨혈증 환자 혹은 혈청 나트륨을 저하시킬 수 있는 약물 또는 NSAIDs를 투여중인 환자 8) 고령자, 특히 신장 기능 장애에 있는 고령의 환자

4. 이삼반은 -1) 가장 흔하게 보고된 이상반응은 졸음, 두통, 어지러움, 복부, 구토, 피로로 10% 이상의 환자에서 발생한 것으로 보고되었다. 임상시험에서 이삼반은 또한 경미한 지체 중독증으로, 일과성이었으며, 다음 치료 초기에 발생하였다. 다음 각 신제/기재물로 분할된 이삼반은 복부은 이 약과 관련한 임상시험들의 이삼반율에 근거하였고 그 외에 환자 프로파일 및 다른 약 투여 시 동시에 확인된 임상적으로 유의한 이상반응도 고려되었다. 임상시험으로부터 분석된 이삼반율을 MedDRA 기관분류법으로, 다시 따라 나열하였다. 또한 환자 나타낸 반응은 증으로 먼저 기재되었다. 각 기관분류 내에서 이삼반은 중증도로 감소하는 순서로 기재되었다. 대한 제국의 방식(CIMOS III)을 이용한 다른 1차 카테고리를 개별 이삼반에서 사용하였다.

매우 흔하게 : $\geq 1/10$, 흔하게 : $\geq 1/100 \sim < 1/10$, 흔하지않게 : $\geq 1/1,000 \sim < 1/100$, 드물게 : $\geq 1/10,000 \sim < 1/1,000$, 매우 드물게 : $< 1/10,000$

- (1) 혈액 및 백혈구 : 흔히지게 백혈구 감소증, 매우 드물게 골수 억제, 재생불량성 빈혈, 무과립구증, 변형구감소증, 혈소판감소증, 호중구감소증이 나타날 수 있다.
- (2) 면역계 : 매우 드물게 아나플락시드 쇼크를, 발진, 발열의 특성을 나타내는 과민반응(다기관 과민반응 포함), 혈액 및 혈액액, 호중구감소증, 혈소판감소증, 백혈구감소증, 림프절병증, 비장비대증, 간염, 간염을 검사 이상), 근육격계(예, 관절염증, 근육통, 관절염), 신장계(예, 간신장비증), 신장(예, 신장전, 간질성 신장염, 단백뇨), 폐(예, 폐부종, 천식, 기관지염증), 간질성 폐질환, 호흡곤란증), 혈관 부종과 같이 다른 기관 및 기관계 또한 영향을 받을 수 있다.
- (3) 내분비계 : 매우 드물게 갑상선기능저하증이 나타날 수 있다.
- (4) 대사 및 영양 : 흔하게 특별한 임상 상형 하에서 발생하고 고려 환자에서 더 자주 나타나는 저나트륨혈증, 매우 드물게 경련, 저칼륨혈증, 인산염 저하, 혼돈(신장계 침전), 시각장애(예, 시야축삭), 갑상선기능저하증, 구토, 구역, 염산 결핍 등의 증상을 나타낼 수 있다.
- (5) 정신성 : 흔하게 초조(예, 신경과민), 정서불안정(예, 신경증), 혼돈상태, 우울, 기억상실, 감정 둔화가 나타날 수 있다.
- (6) 신장계 : 매우 흔하게 좋은(22.5%), 무통(20.6%), 어지러움(22.6%), 흔하게 운동장애, 진전, 인구진행증, 주의를 장애, 기억력 장애가 나타날 수 있다.
- (7) 안과 : 매우 흔하게 복시(13.9%), 흔하게 혼탁(예, 시각 장애가 나타날 수 있다).
- (8) 귀 및 내이 : 흔하게 어지러움, 이명이나 나타날 수 있다.
- (9) 심장 : 매우 드물게 발생되나, 부정맥이 나타날 수 있다.
- (10) 혈관계 : 매우 드물게 괴혈만이 나타날 수 있다.
- (11) 소화기계 : 매우 흔하게 구토(11.1%), 구역(14.1%), 흔하게 설사, 복통, 변비, 매우 드물게 해당염 및/또는 리피제 및/또는 이질리제 증가가 나타날 수 있다.
- (12) 피부 : 매우 드물게 감염이 나타날 수 있다.
- (13) 갑갑 및 피하조직 : 흔하게 파진, 탈모증, 여드름, 흔히지게 두드러기, 매우 드물게 피부부적막약화증(스티븐스-존슨 증후군), 독성피부괴사증(리델증후군), 혈관부종, 다형홍반이 나타날 수 있다.
- (14) 근골격계, 결합조직 및 뼈 : 매우 드물게 전신홍반루프증(SLE)가 나타날 수 있다.
- (15) 전신 증상 : 매우 흔하게 피로(12%), 흔하게 무력증이 나타날 수 있다.
- (16) 검사치 이상 : T4 감소, 흔히지게 간효소 수치 증가, 혈중 알칼리성 인산분해효소 증가, 매우 드물게 아미라제 증가, 리피제 증가가 나타날 수 있다.

2) 매우 드물게 임상적으로 유의한 저나트륨혈증($\text{Na}^+ < 125 \text{ mmol/L}$)이 이 약으로 치료중인 환자에서 나타날 수 있다. 치료 시작 후 1년전 경과와 후 처리로 측정된 나트륨이 125 mmol/L 의 미만의 값을 보인 환자도 있었으나, 대개의 경우 이 약을 복용 3개월 이내에만 발현하였다. 특별한 임상적 상황에서도, 이 약의 사용과 함께 ‘높은 나트륨농도보다 이상성중추(SIADH)’이 더 흔할 수 있다. 3) 17일째에서 4대 미만의 유무자녀를 대상으로 한 임상시험에서 가장 흔하게 보고되고 이상성중추 외 11%의 환자에게 발현하는 졸음이었다. 1% 이하, 10% 미만(흔하게) 발생하여는 아반방능은 운동실조, 혼란, 구토, 졸음들, 피로, 안구진탕동, 진전, 식욕감소, 혈중 요산 증가였다. 4) 크나 심한주 소아경과(소아경증 : 2,342명) 나타난 이상성중추는 다음과 같으며, 이 약과의 관련 여부는 확실하지 않다. 무력, 통풍, 근육통, 자각 이상, 기어올, 빈뇨증, 경련, 다뇨증, 열공출증 5) 항진제에 따른 반응은 환자의 자살충동 또는 자살행동, 우울증의 발전 또는 악화 및 기괴 행동의 비정상적인 행동을 보였다. (1) 11명의 다제 항진제를 사용하여 1996년의 위약-대조 임상 시험 (다독오염과 부작용)을 포함한 결과와 항진제에 투여받은 환자 여섯만에게 비교 시 4명의 자살충동 또는 자살행동의 위험도 나타났다. 12주의 치료기간 동안 자살행동 또는 자살충동 발병률은 27,864명의 항진제 치료환자에서 0.43%였으며 16,029명의 위약 투여 환자에서는 0.24%였다. 이는 치료받은 530명 환자 중 항진제 사용 충동 또는 자살 행동들은 위약을 의미한다. 동 약물 역시 치료환자에서 4건의 자살이 있었고 위약 환자에서 3건의 자살을 앓았다. 그러나 자살이 너무 적었기 때문에 이 약의 자살의 연관성을 확립할 수 없었다. (2) 항진제 대조군 내부에 의한 자살충동 또는 자살행동의 위험증가는 약물의 효과를 시작 후 1주에 관찰되었고 치료기간 동안 지속되었다. 대부분의 임상시험은 24시간 이내에 충동을 초월할 수 없었으며 24주를 초과한 자살충동 또는 자살행동의 위험은 평가할 수 없었다. (3) 자살충동 또는 자살행동 위험은 분석된 11종의 항진제에서 일관적이었다. 다양한 작용기와 작용량 범위 가진 항진제에서의 위험성 증가는 어떤 효능으로부터 사용된 모든 항진제에 대해서도 유사성이 있음을 나타냈다. 그 위험성은 분석된 임상시험에서 연령(5~100세)에 따라 차이가 나는 것은 않았다. 6) 약물 보조와 원천 사례에서 나타난 이상성중추는 알려진지 않음) 심한 주발 또는 보조된 것 이외 사례에서 비단 이 약의 이상성중추는 얻을 수 없다. 이 이상성중추는 불명확한 구조)의 인공집에서 자발적으로 보고된 것으로 보인다 비단 성형 성형 예 측하는 것은 가능하지 않으며, 따라서 ‘알려지지 않음’으로 분류하였다. 약물 이상 반응은 MedDRA의 기관 분류 시스템에 사용 수했으며, 각 기관 분류 시스템에서 약물 이상 반응을 중등도나 중증으로 나누었다. - 영양 및 대사 이상 : 출혈증, 구역, 어지러움, 탈수 (탈액) 삼투압 감소, 구토, 두통, 근육통 등 증상들의 증상을 동반하거나 다른 신장학적 증상 및 징후를 동반한 높은 나트륨농도부족혈증이나 용액 중추극 - 뇌 기능 및 피하조직 이상 : 호산구증상 또는 인한 약물 및 신경계 손상 (DRESS), 급성 전신 발진형 홍포증(IAGEP) - 상처, 통증 및/또는 다른 합병증 : 농창 - 신경근 이상 : 말초기 장애(조음장애 포함) ; 약의 용량 조절이나 더 빈번하게 필요되었다. - 근골격계, 결합조직 및 뼈 이상 : 이 약을 사용한 기간 후야한 환자들은 골밀도가 감소, 골다공증, 골다공증 골절이 보고되었다. 이 약의 골 밀도에 영향을 주는 기간은 밝혀지지 않았다. 7) 극심한 후 이상성중추 보고서(1989-2015년)를 토대로 심리학적 분석·평가 결과 새로 확인된 이상 사례는 다음과 같다. 다른 이론서 중 병용분류와 다음의 임상사례에 대한 연관관계가 증명된 것을 의미하는 것은 아니다. - 대사와 영양장애 : 급성저칼슘혈증 · 저전해질 · 수면장애 · 정신 및 투여유형 이상 : 체중증가.

5. 일반적 추의 (1) 한미 및 보호자에게 현재까지 우물들의 장수 및 증상의 현재 증상은 악화, 비경쟁적 기원과 병행의 변화, 사실증상 및 자살행동 또는 자살충동의 위험을 증가시킬 수 있는 증상을 일러 환자에게 이러한 증상은 환자의 보호를 필요로 하는 의학적 근거에 기초할 수 있도록 한다. (2) 과반반증: 알코올, 가려움, 두드러기, 혈관염 및 이비인후과 질환을 포함한 특정 과반반증(1)에 의해 사춘 후로 보고되었다. 후두 부종, 입술, 눈꺼풀에 나타나는 아나필락시스 반응, 혈관염과 같은 이러한 증상은 즉시 의료적 개입을 필요로 하는 과반반증으로 보고되었다. 후두 부종은 치명적일 수 있다. 이 약과 후두 이비인후과 질환에 나타나는 부종은 중증으로 다른 약물을 사춘한다. 카르비마제페에 대하여 과반반증이 있는 환자에서는 이 약으로 치료하는 데중 과반반증(예, 중증 과반반증)을 나타낼 수 있는 것(약 25-30%)은 열었다. 다기관 과반반증을 포함한 과반반증은 카르비마제페에 과반반증의 병력이 있는 환자에서도 나타날 수 있다. 이러한 반응들이 피부, 각막 및 점막 등 다른 기관에 전신반응으로서 각기 또는 통시에 영향올 수 있다. 따라서 과반반증의 첫번째 증후가 나타나는 주어진 약에서는 처음에 즉시 이 약의 사용을 중단한다. 3) 피부 반응: 피부적응증후군(스티븐스-존슨 증후군), 독성피부괴사증(에러겔 증후군), 다형성 홍반 등의 심각한 피부 반응이 매우 드물게 보고되었다. 그 상태가 생명을 위협하거나 매우 드물게 치명적일 수 있기 때문에 입원치료가 필요할 수 있다. 소아 및 성인 모두에서 나타날 수 있다. 증상의 발현시각은 보통 개시 후 9일째에 발생. 증후 후 첫 약 후 재발하는 몇몇 증후가 있다. 이 이상반응이 나타나는 경우에는 후두를 중단하고 다른 전신반응의 약물을 고려한다. - HLA-B*1502 대립유전자 (한국, 태국, 그 외 아시아인): HLA-B*1502를 보유한 한국과 아시아인에서 카르비마제페의 투여와 스티븐스-존슨 증후군(SJS)과 같은 심각한 피부 반응의 연관성이 보고되었다. 옥사카리마제페는 카르비마제페와 화학구조의 유사성 때문에 HLA-B*1502를 보유한 환자에게 옥사카리마제페 투여 시 스티븐스-존슨 증후군(SJS)의 발생 위험이 있다. 중국과 태국 국인의 약 10%(HLA-B*1502)에 양성인 것으로 보고되었으며, 이들은 카르비마제페 또는 화학구조적으로 유사한 약물을 투여하기 전에 HLA-B*1502 선별검사를 실시해야 한다. 만약 HLA-B*1502를 보유한 환자라면 옥사카리마제페 투여의 위험과 편익이 고려되어야 할 것이다. 홍콩, 대만, 말레이시아 및 필리핀 일부 지역에서 인구의 15% 이상 양성으로 보고되었고, 대만에서는 약 10%, 중국 북부에서는 약 4%로 나타났다. 인구는 포함한 아시아인에서 2-4%의 양성으로의 발현률을 보였다. 일부 집단은 더 높았다. 유럽인종과 아프리카인, 히스panic, 일본인과 한민국의 유럽인은 무위험성이었다. (1%), (HLA-B*3101 (유럽인종과 일본인): 카르비마제페에 유전자는 스티븐스-존슨 증후군(SJS), 독성피부괴사증(TEN), 옥사카리

증 및 약물반응(DRESS)은 심상정신전진 농독증(AGEP), 피부반응과 같은 피부부반응이 유럽의약품과 일본에게서 HLA-A*31:01과 관련 있다고 보고되었다. HLA-A*31:01의 발현빈도는 인종의 차이가 크고 유럽인은 2~5%, 일본인은 약 10%에서 양성으로 보고되었다. HLA-A*31:01발현은 카르바마제핀으로 유발되는 피부반응의 위험률을 5% 에서 26%로 증가시키고 다른 한편 결여 시 5%에서 3.8%로 낮춘다. 카르바마제핀 증은 항류구적으로 유사한 약물 치료 시작 시 HLA-A*31:01의 발현상자를 연관화한 증후군이라는 것이다. 일본 유럽인 혈통은 모든 일본인이 HLA-A*31:01 발현을 가진 카르바마제핀 또는 항류구적으로 유사한 약물 투여 시 약물과 편이 교차되어 할 것이다. 6) 다 기관 관련증은 성인과 소아에서 이 약으로 치료를 시작한 후 비록(최근 발견자 13명 : 4~60일) 나타날 수 있다. 다 기관 관련증이 없었지만, 일부 부작용은 동일하게 보고 영향을 위협하는 건이었다. 이러한 예의 증상은 다양하였다. 전신적 증상(발열, 발진과 함께 다른 기관병을 동시에 발현할 수 있다) 이 증상이 일어난 증상은 아이다. 발열(발열증, 건진, 건진 증) 이 신기, 혈액학적 이상(예, 호산구증상, 혈소판감소증, 호중구성감염), 근육통, 신장염, 소변검상, 건진증상, 간질증상, 관동맥 무류증도 나타났다. 발열이 나타났거나 발진이 언급되었는 일 기관병에 영향을 미치는 다른 증상도 나타날 수 있다. 다 기관과 과민반응이 의심되면, 이 약 투여를 중단하고 대체 치료를 시작해야 한다. 다 기관 과민반응과 관련된 다른 약물들과의 과민증상은 보고되지 않았으나 이 같은 경험은 그 가능성이 배제한다. 5) 발작 약효와 위험성 : 이 약 치료 시 발작 약효와 위험성이 보고되었다. 발작 약효의 위험은 특히 소아에게서 관찰되었다(성인에게서도 나타날 수 있다). 발작 약효가 나타난 경우, 이 약의 지시는 준수되어야 한다. 6) 치료비율률률 : 2.7%의 환자에서 125mg/0.1하의 혈청 나트륨수치를 나타내고, 대부분 무증상이고도 투여처치가 필요하지 않았다. 임상시험에서 간검상도 볼 때, 이 약의 용량률률 감소, 중단되거나 또는 수분 부족 제한하는 등 일일적인 치료 차이를 몇몇 점으로 회복하였다. 이 약을 수분 섭취가 필요한 신장병을 갖고 있는 환자, 저나트륨을 보이는 신장생태의 환자(예, 항 이뇨제로는 부적절반비와 유사증상군)나 나트륨 저하 약물(예, 이뇨제, 다모르프린) 또는 NSAIDs(예, 인도메타신)로 치료받은 환자는 치료로서 전 혈청 나트륨수치를 지켜야 한다. 치료로서 수 37일 동안에는 투여 시작 후 약 2주경, 그 이후에는 한일 간격으로, 또는 임상적 필요에 따라 혈청 나트륨수를 측정한다. 이러한 위험증상은 특히 노인환자, 이 약으로 치료 중 혈청 나트륨을 저하시킬 수 있는 약물 투여를 시작하는 환자, 혹은 나트륨률률 증상을 보이는 환자에서는 더 주의하여 혈청 나트륨수치를 측정하여야 한다. 그 외의 경우엔, 일반적 인 임상시험의 약물투여 혈청 나트륨 수치를 경시한다. 심부전 증상은 정기적으로 세동증 검정하여 제책유발이 있는지 확인한다. 제책유발 또는 심근경색의 위험이 있는 환자는 발작 위험을 낮출 수 있다. 치료비율률률이 확인되면, 수분 섭취를 제한은 필요한 대서법이다. 이 약으로 치료하는 경우 다른 드물게는 신장 장애가 발생할 수 있다. 심장장애 또는 혹은 그 병력이 있는 환자(예, 병실 장애, 부정맥) 혈청 나트륨 전도적 약제를 복용중인 환자 주의검제 모니터링을 하여, 또한 발작 환자 환자에는 이 약을 권정하지 않는다. 7) 감작성약제 작용 - 감작성약제 작용은 이 약의 매우 드문 이반응이다. 출생 후 태아의 발열에 대해 감작성 호르몬의 중요성을 고려한다. 소아, 특히 2세 이하의 유아에서 이 약의 치료 시작 전에 감작성 후 태아를 수형하는 것이 바람직하다. 이 약의 치료기간동안 소아에서 감작성 질환이 모니터링을 권장한다. 8) 간기능 : 매우 드물게 간염과 간경변이 보고되어, 간염의 경우 대부분 순조롭게 치료되었다. 간염이나 간경변이 의심되는 경우, 간기능을 확인하고 투여 중단을 고려해야 한다. 종종 간염에 환자에서 이 약을 투여해야 한다. 9) 신기능 : 신기능이 저하된 환자(크레아티닌 청소율 30mL/min 미만)에게 투여 시 이 약의 치료기간동안 특히 사지마름과 근육량감소에 대해 주의한다. 10) 매우 천천히와 마찬가지로, 감작성 투약 중단은 패해야 한다. 발작약효(예, 발작 약효 또는 간질증상)의 위험을 최소화하기위해 용량을 점진적으로 감소시켜야 한다. 이 약의 용량률률 감작성(예, 발작 약효 또는 증상의 약효)를 감할 때 신장기능의 전이이 이루어져야하며 적절한 약제(예, 이뇨제)를 주사, 특히: 폐기토드 투여 후에 하 그리고 감할 약제 이루어져야 한다. 11) 이 약은 카르바마제핀과 효소-유도 작용을 가진, 작용: 폐기토드 투여 병용한것의 용량률률 낮아진다. 12) 이 약과 호르몬제 투여의 병용에 대해 파일럿제 피험자결과를 열려야하고 이 약으로 투여하는 동안에는 가임기 여성에게 다비 호르몬제 피임방법을 사해할 것을 권고한다. 13) 이 약은 에틸렌(최대 2,400mg 용량률률 섭취 시 100mg 미만)을 함유하고 있다. 이 약은 알코올 반반응을 일으킬 수 있는 파파벤을 함유하고 있다. 또한 소량 알코올을 함유하고 있다. 드물지만 선천적으로 약물 분해상 환자에게 투여되는 인된다. 14) 약이 이 약의 시작 시 약용 조제(대(용량률률 증상은 신장 관련병)에게)에서 여러차례, 술, 운동, 실, 복시, 시야장애, 시각 장애, 치료비율률률 및 인력적 저하와 같은 이상반응이 보고되었다. 환자들은 운전자나 기계 조작 시 주의해야 한다. 15) 이 약과 트리플클로렌(은 현탁액)은 동일한 생체이용률을 나타내었으므로 동일 용량에 따라 비 바꾸어 투여할 수 있다(트리플클로렌 품목에 대한). 16) 혈액응고 - 시판되는 이 약은 인공적 치료받은 환자 중 무류구증, 태생 혈관병 및 발작군 감소증에 대한 드물게 발작 시 사해가 보고되었다. 유출된 골수 세포 정맥이 있는 경우, 유출증상을 경시할 수 있다.

상호작용 - 1) 이론적 근거: 최근의 항우울제와 CYP2C19에 의한 약물 연산성에 의해 MAO 억제제와 이 약의 병용은 추천되지 않았다. 이 약을 투여하기 최소한 2주간 계속 용해의 약성비 하용되는 유전자인 CYP2C19에 의해 MAO 억제제의 투여를 중단하여야 한다.

2) 효소 억제제: 사람의 간 미토콘드리아에서 CYP-450에 대한 이 약의 효능효과를 측정 한 결과, 옥사카르바마제와 그 약리적 활성치사제 MHD (the monohydroxy derivative)는 CYP2C19을 억제하였다. 따라서 이 약 고용량과 CYP2C19에 의해 대사되는 약물(예, 페니토인)을 병용투여 시 상호작용이 있을 수 있다. 페니토인의 혈장 농도는 이 약 1일 1,200mg 투여 후 3시간 40%까지 증가했다. 이 약 1일 1,200mg 투여에 따라 부작용으로 페니토인의 용량 감소가 필요하다.

3) 효소 유도제: 옥사카르바마제와 MHD는 in vitro 와 in vivo에서 면역억제제(예, 시클로스포린, 타크로리무스), 경구용 피임제(피임고), 일부 항진정제(예, 카르바마제프) 대내에 대하여는 CYP3A4 및 CYP3A5를 억제한다. 유전적으로, 이런 약효와의 혈장 농도를 낮춘다. MHD는 in vitro에서 UDP-glucuronyl transferase의 인산 유도체인(비특정 UGT 효소 연구). 그러므로 in vivo에서 UDP-glucuronyl transferase와 결합에 의해 주로 배설되는 약물을 임상적으로 안전성 효과는 없는 듯하다. 옥사카르바마제와 MHD의 약한 유도 기능성 결합에 병용 약물의 용량 감소에 이 약의 증진된 필요하고 이것은 임상상적 모니터링과 혈장 농도의 결정에(agonore가 결정되어야 한다.) 4) 호르몬성 피임제: 이 약은 에스테르에스테라아제 (ethinylmestrol) 및 레보노르게스트(Lvonorgestrel)에 영향을 미치는 것으로 보인다. 에스테르에스테라아제 및 레보노르게스트의 평균 AUC가 각각 48~52%, 32~52%로 감소되었다. 다른 경우용 피임제의 유사성 피임제를 사용한 임상시험에는 없었다. 이 약과 병용 복용은 호르몬성 피임제 효과적이지 않게 할 수 있다(임상적 주의 참고). 대체 가능한 방법도 사용되어야 한다.

5) 항진정제: 이 약과 다른 항진정제의 약물 상호작용 가능성은 임상시험에서 평가되었다. CYP-450의 강한 유도제(예, 카르바마제프, 페니토인, 나르코티크)는 MHD의 혈장 농도를 낮춘다(29~40%). 이 약과 나르코티크를 병용투여 시 이 약은 약간의 혈장 농도 감소가 되었다. 병용 투여를 개인에 의해 조절해야 한다. 나르코티크를 병용 투여하는 소아 환자의 경우 주의한다. 이 약과 다른 유도제는 추천되지 않는다. 평균 AUC 및 C_{min}에 있어는 영향을 받지 않을 것이다.

이 약과 다른 항간질약의 상호작용 요약		
병용 투여한 항간질제	이 약이 병용약물의 농도(Cmin)에 미치는 영향	병용 약물이 MHD의 농도(AUC)에 미치는 영향
카르바마제핀 (Carbamazepine)	0~22% 감소 (카르바마제핀-에폭사이드 30% 증가)	40% 감소
클로바잠(Clobazam)	조사되지 않았음	영향 없음
펠바메이트(Felbamate)	조사되지 않았음	영향 없음
리모트리진(Lamotrigine)	영향 없음(*)	영향 없음
페노바르비탈(Phenobarbital)	14~15% 증가	30~31% 감소
페니토인(Phenytoin)	0~40% 증가	29~35% 감소
발프로산(Valproic acid)	영향 없음	0~18% 감소

(* : Cmin, AUC 또는 Cmin에 영향없음)

6) 칼슘결핍증: 이 약을 반복하여 병용투여한 결과, 펠로디핀의 AUC는 28% [90% 신뢰구간: 20~33] 감소되었다. 그러나 혈청 농도는 치료 영역 내에 유지되었다. 또한 펠로디핀의 MHD의 혈장농도도 20%를 감소시켰다. 7) 알코올: 이 약으로 치료 중 알코올을 섭취한 경우 내성작용을 일으킬 수 있으므로 주의하여야 한다. 8) 기타: 시메티딘, 에리트로마이신, 빌복산, 테크트로프로카페인 등 MHD의 약동학에 유의한 영향을 미치지 않는다. 심한게 항응고제로 치료받은 환자는 임상시험에 포함되었으나 임상적 관련 상호작용은 관찰되지 않았다. 옥사카바페펜과 리튬의 결합은 신경독성을 증가시킬 수 있다.

임부 및 수유부에 대한 투여 a) 2개월 및 항진제와의 관련성 임의적 위험: 진전을 겪는 여성 자사의 기형률은 총 인구의 3%에 비해 2~3배가 높은 것으로 나타났다. 3차 반는 여성에서 임부의 증가는 주로 부가요법으로 치료받은 군에서 나타났다. 특정 치료/감도 또는 질병과의 연관성과의 병위를 결정하는 것은 불가능하다. 질병 악화와 임부과 태아에 해를 끼칠 수 있기 때문에 효과적의 임의적 투여는 중단되어야 한다. 2) 속산성 카르복시산과 관련된 위험: 임부 투여에 대한 자료는 한정적임으로. a) 약의 치료와 관련하여 관찰되는 가장 빈번한 속산성 기형은 심상정맥증, 발생중독증, 수근구염임. 다른중독, 이형성 엉덩이(NAACP) 및 암속 모두, 결정성 경골증 및 귀의 신장성 기형이다. North American Atrial pregnancy registry (NAPR)의 자료를 기반으로, 임신 초기 3개월 동안 속산성 카르복시산 단독요법으로 노출된 산모 중 출생 12주 내에 진전된 외과적, 의학적요, 또는 미용 상 중요한 구조적 결함을 가지는 주요 산성성 기형의 비율은 2.0%이었다. (95%신뢰구간: 0.6~5.1%) 이러한 제한조건에도 불구하고 임신한 여성은 속산성 카르복시산에 노출된 경우 임신한 여성과 임부의 속산성 기형의 상대 위험도(DR)은 1.60이다. (95%신뢰구간: 0.46~5.6) 비록 특정유형의 여성이 노출을 하였거나, 임신기간을 원하는 경우 또는 임신 중 약의 투여를 개발할 필요가 있을 경우 a) 약의 치료상의 유익성과 피임방법 가능성 등 위험성을 주의깊게 보고 평가 하여야 한다. 투여할 임신 초기 3개월 동안에 중요하다. 최소 유효용량기 투여되어야 한다. 가임기 여성에게서 가능한 임신 초기 3개월 동안 a) 약을 단독 투여하여야 한다. 환자들에게서 가임용량 위험성 증가의 가능성에 대해 충분히 설명해야 함. 환자선 전 검사까지의 위험을 주지하여야 한다. 질병 악화와 임부와 태아에 해를 끼칠 수 있기 때문에 a) 약의 치료상의 악화되는 중단되어야 한다. 3) 모나머신 및 메탄: 임신 초기 동안 임부에게서 나타날 수 있는 항진제라는 이면의 성질을 약화하는 것으로 보고되었다. 임신결과는 태아 기형의 발생률을 증가시킬 수 있다. 임신 전과 임신 기간 동안에 임신보존적 수술을 검토한다. 비탄인 B와 점막의 비허가나 치료해야 한다. 임신 기간 동안 생리학적 변화로 인해 속산성 카르복시산의 혈장 대사제(MHD)의 혈장농도가 점진적으로 감소할 수 있다. 임부가 a) 약을 투여하면 태 주의강에 더나머지하고 태아 조직에 유지될 수 있도록 MHD 혈장농도의 변화 측정을 고려하여야 한다. 산후 MHD 혈장농도는 모나머신 또한 고갈될 수 있으며 임부 기간 동안 투여 약제 결정되었던 경우에도 그러한 고갈될 수 있다. 4) 신생아: 항진제라는 신생아의 물고작용을 방해하는 것으로 보고되었다. 이에 대한 예외적으로 임신 마지막 말 주와 신생아에게서 비탄인 K를 투여하면 태아. 드문 경우, 약독요법은 인간신장 대사과 관련된 비허가나 치료해야 함을 일으키는 신생아 저칼슘혈증과 관련되어있다. 5) 가임기 여성 및 피임방법: 가임기 여성은 a) 약의 치료기간 동안 매우 효과적의 피임방법(비호르몬 성방법이 바람직하다; 예, 자궁 내 피임기구)을 사용하는 것이 권장된다. a) 약의 성구 피임제에 에틸에스테르디올(Ethinylsodium) 및 레보노르에틸(Levonorello)의 경우와 같이 고독과 실패를 피할 수 없다. 6) 수유부: 속산성 카르복시산과 그 혈장 대사제(MHD)는 모유로 분비된다. 모유 대 혈청 농도비는 두 성분은 모두 0.5이다. a) 약에 노출된 영아에 대한 영향은 알려져 있지 않다. 이러한 이유로 수유부에게 a) 약을 투여할 때 신생아에 영향을 일으키는 신생아 저칼슘혈증과 관련되어있다. 7) 수유부: 사슴에서의 수유능에 대한 자료는 없다. 쥐에서 속산성 카르복시산 및 MHD를 150mg/kg/day 및 450mg/kg/day 까지 각각 경구 투여 시, 암수 모유에서 수유능에 대한 영향은 없었다. 그러나 MHD 최고용량 투여군의 암컷에서 발정주기 중단, 황체수 감소, 착상 감소, 생존자수 감소가 관찰되었다.

8. 소아에 대한 투여 - 소아에 대한 약의 사용결정은 제제학적, 2세 미만의 영유아에 대한 안전성 및 유효성도 확립되지 않았다. 단일요법도 4세 미만의 약에 대한 임상경험도 없다.

9. 광범형의 첫 치약 - 최대 48,000mg까지 광범형의 한 예가 보고되었다. 1) 손상 및 통증 - 전혜열 및 태액결핍 상태: 치아-부수열증, 치아 이상: 복식, 증식증, 치아-부수열증 - 소아에게 가장: 구역, 구토, 운동장애 - 전신 장애: 피로 - 검상치 이상: 호흡을 저하, QTc 2.2만 연장 - 신경계 장애: 기면 및 졸음, 어지러움, 운동성출, 인구진전증, 진전, 조정이상(후조각), 경련, 두통, 혼수상태, 의식-수상, 운동이상성 - 정신장애: 공격성, 초조, 혼돈 또는 - 혈관장애: 저혈압 (부조각), 혼무 및 경직 장애 - 호흡곤란 2) 치치: 투여하면 해독하는 데도, 대증요법 및 지지요법을 적절히 실시한다. 위생적이나 약물을 제거하기가 훨씬난다. 부유하여 불활성화 시킨다. 특히 심전도, 전해질 이상, 호흡기 문제를 위해서라도 활력이 있는 모니터링을 추천한다.

10. 다른 및 취급상의 주의사항 : 기온 7주 이하에 적용한다 (현역적 현상). 2) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다. 3. 다른 용기에 옮겨 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지 면에서 부적합하지 않으므로 이를 주의한다.

11. 기온 - 반도성 : 옥스카브라페핀은 다량형 성분이 포함된 *in vitro* AMES test, 57의 벡테리아 유전자 중 하나에서 돌연변이 빈도를 증가시켰다. 옥스카브라페핀과 MHD는 다량형 성분이 실신한 *chinese hamster ovary* 세포 *in vitro* 시험에서 염색체 손실 및/또는 배수성상 증가시켰다. AMES test에서 MHD는 음성이었으며, V79 *chinese hamster* 세로 *in vitro* 시험에서 옥스카브라페핀이나 MHD에서 어떠한 연이棟生도 는 염색체이상 유발성이 관찰되지 않았다. 옥스카브라페핀과 MHD는 두가지 모두 극 큰 수 전 *in vivo* 시험에서 염색체이상 유발 효과 또는 세포분열 효과(소백형성)에 대해 중립적이었다. - 발암성 : 치료받은 동물들 대상으로 하여 실시한 발암 실험의 경우엔 관련 결과를 통해 알 수 있었지만 (중량 및/또는 투여의 경우), 고준 농량 및 양적 실험에서의 과다제 투여 실험의 경우엔 유발된 것으로 드러난 바 있다. 간 종양 발생은 간 및 폐 조직 소수의 유해에 따른 결과물 가운데서 가장 높은 것으로 나타났다. 이 같은 유해에 의해 암을 유발해 치료받은 환자 중 일부에 대해 관찰 수 있다. 해도 다른 약과 병용한 실험이나, 같은 성질이 있는 것으로 나타났다. 고준 농량은 항형성소호르몬 농도보다 높았던 것을 통해 유도될 수 있다. 사람의 경우 이 같은 증가가 일어나지 않기 때문에 이 같은 증상은 임상적으로 매우 관련 있는 것으로 판단되나 있다. 쥐를 대상으로 하여 실시한 모든 동물 독성 시험은 발암성 관련 연구를 통해 드러난 바와 같이 용량에 따라 나타내지는 양적 실험에서 (중량 및/또는 투여) 과다제 투여 양상 증가를 관찰할 수 있었다. 이 같은 증상은 임상 시험의 경우와 유사한 경로의 노출을 통해 발생할 수 있는 바에 해당한다. 이 같은 증상에 한하여 한 가지에 관해서는 아직 확실치 않음 수 없지만 비서한 벡테리아 (중량 및/또는 투여)에 에스트라디올을 투여도 관련이 있을 수 있다. 이 같은 증상의 임상적 관련성에 관해서는 아직 명확하지 않다. - 생식 독성 : 설치류에 투여하여서 표본성숙 독성연구에서, 모체에 영향을 나타내는 용량에서 태아사망을 증가 및/또는 출산 전후의 성장 지연 발생이 증가되었다. 태아 태아 독성연구 8편 중 한 편은 연구에서, 모체에 영향을 나타내는 옥스카브라페핀 또는 MHD 용량에서 저 투여 기형의 증가가 있었다. 동물학 실험 결과, 옥스카브라페핀의 최용성상 효과를 다량 시험에서의 정제인양 기형 유발 가능성이 있음을 나타내고 있으나, 동물은 모든 옥스카브라페핀의 최용성상 효과를 발현시키지는 않음은 분명하다.

장단위】 30정/병, 300정/병

장방법】 기밀용기, 실온(1~30℃)보관

【조자】 유니메드제약(주) - 충남 아산시 실목로 110-27

첨부문서 작성년월일 : 2017. 03. 21

* 이 약의품은 엄격한 품질관리를 필한 제품입니다. 만약 구입시 사용기한이 경과되었거나 변질·변패 또는 오손된 제품
약국·병원 등의 개설자에 한하여 교환하여 드립니다.

※ 본 첨부문서 작성일자 이후 변경된 내용은 아래의 유니메드제약 홈페이지 또는 고객센터를 통해 확인하실 수 있습니다.