SINCE 1945

전문의약품

트립탈 정 150mg/300mg/600mg

(옥스카르바제핀)

항전간제

【원료약품 및 그 분량】 – 1정 중 –

트립탈정150mg
- 유효성분 : 옥스카르바제핀(USP) ································ 150 mg
- 기타 첨가제 : 경질무수규산, 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 오파드라이녹색(03B61001), 크로스카르멜로오스나트륨, 히프로멜로오스

트립탈정300mg
- 유효성분 : 옥스카르바제핀(USP) ································ 300 mg
- 기타 첨가제 : 경질무수규산, 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 오파드라이노란색(03B620023), 크로스카르멜로오스나트륨, 히프로멜로오스

트립탈정600mg
- 유효성분 : 옥스카르바제핀(USP) ································ 600 mg
- 기타 첨가제 : 경질무수규산, 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 오파드라이분홍색(03B44115), 크로스카르멜로오스나트륨, 히프로멜로오스

【성 상】

트립탈정150mg : 연한 회녹색의 타원형 필름코팅정
트립탈정300mg : 노란색의 타원형 필름코팅정
트립탈정600mg : 밝은 분홍색의 타원형 필름코팅정

【효능 · 효과】

간질
1. 부분발작(이차적인 전신발작을 수반하는 경우 포함)
2. 전신 강직간대발작

【용법 · 용량】

이 약은 단독요법, 혹은 다른 항전간제의 부가요법에 모두 적합합니다. 단독 혹은 부가요법의 어느 경우에나 임상적 유효 용량을 1일 2회 분할 투여하고, 그 용량을 임상적 증상에 따라 증감할 수 있습니다. 부가 요법 시 환자의 총 항전간제의 부하가 증가하기 때문에, 병용 약물의 용량을 감소시키거나 이 약의 용량을 좀 더 서서히 증가시킬 필요가 있을 수 있습니다. 이 약은 음식과 상관없이 복용할 수 있습니다.

혈중약물농도 모니터링

옥스카르바제핀의 치료효과는 옥스카르바제핀의 약리적 활성대사체인 MHD(10-monohydroxy derivative)에 의해 주로 나타납니다. 옥스카르바제핀 또는 MHD의 혈장농도 모니터링은 일반적으로 권장되지 않습니다. 하지만 복약순응도의 확인 또는 다음과 같이 MHD 청소율의 변화가 예상되는 경우 이 약 복용 기간 중 혈장농도 모니터링을 고려할 수 있습니다.
- 신기능 변화(신장애 환자에서의 용량조절 참조)
- 임신(임부 및 수유부항 참조)
- 간효소 유도 약물(상호작용항 참조)

이러한 경우에는 MHD 혈장농도를 최대 35 mg/L 미만으로 유지하도록 이 약의 용량을 조절해야 합니다. (이 약 복용 2~4시간 후 측정한 혈장농도 기준)

1. 성인
  1) 단독요법
  이전에 다른 항전간제에서 이 약의 단독요법으로 전환하는 환자 또는 항전간제로 치료받고 있지 않은 환자의 경우 이 약의 초기 용량은 1일 600 mg(8~10 mg/kg)으로 2회 분할 투여합니다. 다른 항전간제에서 이 약의 단독요법으로 전환하는 환자의 경우 병용하는 항전간제 투여를 3~6주에 걸쳐 완전하게 중지함과 동시에, 이 약은 약 2~4주에 걸쳐 최고 용량에 도달하도록 합니다. 적정한 치료효과를 얻기 위해 초회용량에서 일주일 간격으로 1일 600 mg을 넘지 않는 범위 내에서 증량할 수 있으며 유지용량은 1일 600~2,400 mg입니다.
  한 임상시험에서 이 약 단독요법으로 투여를 시작한 피험자에게 1일 1,200 mg의 용량에서 유효함을 입증하였습니다. 이전에 항전간제로 치료받았던 환자의 단독요법 대조 임상시험결과 1일 1,200 mg의 용량에서 유효하였습니다. 치료하기 어렵거나 다른 항전간제에서 이 약 단독요법으로 전환한 환자는 1일 2,400 mg 용량에서 유효하였습니다.
  2) 부가요법
  이 약의 초기용량은 1일 600 mg(8~10 mg/kg)으로 2회 분할 투여합니다. 적정한 치료효과를 얻기 위해 초회용량에서 1주일 간격으로 1일 600 mg을 넘지 않는 범위 내에서 증량할 수 있습니다. 유지용량은 1일 600~2,400 mg입니다.
  부가요법으로 투여한 대조 임상시험에서 이 약은 1일 600~2,400 mg 용량은 유효하였습니다. 그러나 일차적으로 중추신경계와 관련된 이상반응 때문에 대부분의 환자는 병용하는 다른 항전간제의 용량 감소 없이는 1일 2,400 mg 용량에서 내약성을 나타내지 않았습니다. 1일 2,400 mg이 넘는 용량에 대해서는 적절히 평가되지 않았습니다.
2. 소아
  소아에 대한 이 약의 사용경험은 제한적이며, 특히 3세 이하의 유아에 대한 임상경험은 없습니다. 소아에게 개인용량에 따라 정제를 2~3회로 나누어 복용시키기 어렵기 때문에 유아에 대한 권장은 바람직하지 않습니다. 3세 이하의 유아에 대해서는 복용을 피하는 것이 바람직합니다.
3. 고령자(65세 이상)
  개인별로 이 약의 치료용량을 조정하며, 약동학 시험 결과 고령자에서는 젊은 성인에 비해 MHD의 AUC값이 약 30~60% 증가하였습니다. 또한 저나트륨혈증의 위험이 있는 환자에서는 나트륨농도의 면밀한 모니터링이 요구되며, 신장애(크레아티닌 청소율<30 mL/min)를 동반한 고령자에서는 용량 조절이 추천됩니다.
4. 간기능 장애 환자
  경증 내지 중등도의 간장애 환자에게 용량 조절은 필요하지 않습니다. 이 약은 중증 간장애 환자에 대해 연구되지 않았습니다. 따라서 중증의 간장애 환자에게 투약 시 주의해야합니다.
5. 신기능 장애 환자
  신장애 환자(크레아티닌청소율<30 mL/min)에게 이 약은 상용량의 절반(300 mg/day)으로 시작해야하고 1주일 이상의 간격으로 원하는 임상반응이 나타날 때까지 증량해야 합니다. 이 때 환자를 주의 깊게 모니터링 해야 합니다.

【사용상의 주의사항】

1. 경고
1) 자살충동과 자살행동 : 항전간제를 복용한 환자에서 자살충동 또는 자살행동을 보이는 위험성이 증가되므로 항전간제를 치료받은 환자는 자살충동 또는 자살행동, 우울증의 발현 또는 악화 및 기분과 행동의 비정상적 변화에 대하여 모니터링 되어야 합니다. 항전간제를 처방받는 간질과 다른 많은 질병은 그 자체가 이환 및 사망, 치료기간 동안의 자살충동과 자살행동의 위험성증가와 관련됩니다. 따라서, 처방자는 항전간제 처방시 환자의 치료기간 동안 자살충동 또는 자살행동과 치료될 질병간의 연관성 유무 및 이 약의 유효성을 함께 고려합니다.
2) 저나트륨혈증(hyponatremia) : 이 약의 치료 중 혈청 나트륨치의 감소가 나타날 수 있으므로 치료 전과 치료 개시 후 정기적으로 혈청 나트륨치를 측정해야 합니다. 특히 이미 많은 수분 섭취가 필요한 신장애를 갖고 있거나, 혈청 나트륨치가 낮은 환자, 혈청 나트륨을 감소시킬 수 있는 약물(예 : 이뇨제, 데스모프레신)을 투여하거나 NSAIDs(예 : 인도메타신)로 치료받는 환자, 혹은 저나트륨 혈증의 증상(예 : 구역, 권태, 두통, 졸음증, 혼란, 둔감 또는 발작 빈도 혹은 정도의 증가)을 보이는 환자에게는 특별한 주의가 요구됩니다.
3) 신부전, 간부전 또는 심부전 환자나 고령자에게는 이상반응의 위험성이 더 높아지므로 특별한 주의가 요구됩니다.
4) 카르바마제핀에 대하여 알레르기가 있는 환자에게 사용할 경우 이러한 환자 중 약 25~30%에서 교차 알레르기 반응이 보고되었으므로 주의가 요망됩니다. 이는 두 약물의 구조적 유사성 때문인 것으로 추정됩니다.
5) 중대한 피부반응 : 피부점막안증후군(스티븐스-존슨 증후군) 및 독성표피괴사용해(리엘증후군)를 포함하는 중대한 피부반응이 소아와 성인에서 이 약의 사용과 관련하여 보고되었습니다. 보고된 증례의 발현시간(중앙값)은 19일이었습니다. 이러한 중대한 피부반응은 생명을 위협할 수 있으며, 몇 명 환자는 치명적인 결과로 입원이 필요했던 보고가 매우 드물게 있었습니다. 이 약을 재투여하였을 때 중증의 피부반응의 재발 또한 보고되었습니다. 이 약과 관련된 TEN과 SJS의 보고율은 보고저하로 인하여 일반적으로 과소평가되는 것으로 생각되며 기본 발생율 추정치보다 약 3배에서 10배 높았습니다. 전체 피험자집단에서 이러한 피부반응의 기본 발생율은 100만인 년(person years) 당 0.5~6례였습니다. 따라서 피험자가 이 약을 복용하는 동안 피부반응이 발생할 경우 이 약의 투여를 중지하고 다른 항전간제를 처방하는 것을 신중히 고려해야 합니다.
6) 모든 항전간제와 마찬가지로 이 약은 발작횟수의 증가 가능성을 최소화하기 위해 점차적으로 중단되어야 합니다.

2. 다음 환자에는 투여하지 마십시오.
1) 이 약, 카르바마제핀, 다른 삼환계 항우울제 또는 이 약의 구성성분에 과민반응이 있는 환자
2) 방실차단 환자
3) 골수억제 환자(marrow depression condition)
4) MAO억제제를 투여하고 있는 환자(MAO억제제 투여 중단 후 최소 15일이 경과한 뒤 이 약을 투여해야 합니다.)
5) 이 약의 사용과 관련해서 아나필락시스와 혈관부종이 발생한 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여하십시오.
1) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성, 임신을 원하는 여성
2) 수유부
3) 간염이나 간부전이 의심되는 환자 혹은 중증의 간장애 환자
4) 심장 전도 장애 병력이 있는 환자 혹은 방실 전도 억제 약물을 복용중인 환자
5) 심부전 환자
6) 중증의 신장애 환자
7) 저나트륨혈증 환자 혹은 혈청 나트륨을 저하시킬 수 있는 약물 또는 NSAIDs를 투여중인 환자
8) 고령자, 특히 신장 기능 장애가 있는 고령의 환자

4. 이상반응
1) 가장 흔하게 보고된 이상반응은 졸음, 두통, 어지러움, 복시, 구역, 구토, 피로로 10%이상의 환자에서 발생한 것으로 보고되었습니다. 임상시험에서 이상반응은 대개 경미 내지 중등도였고, 일과성이었으며, 주로 치료 초기에 발생하였습니다. 다음 각 신체기관계로 분류된 이상반응 분석은 이 약과 관련한 임상시험들의 이상반응에 근거하였고 그 외에 환자 프로그램 및 시판 후 조사에서 확인된 임상적으로 유의한 이상반응도 고려되었습니다. 임상시험으로부터 분석된 이상반응을 MedDRA 기관분류별로, 빈도에 따라 나열하였으며 가장 흔하게 나타난 반응 순으로 먼저 기재되었습니다. 각 기관분류 내에서 이상반응은 중증도가 감소하는 순서로 기재되었습니다. 또한 다음의 방식(CIMOS III)을 이용한 빈도 카테고리를 개별 이상반응에 사용하였습니다.

매우 흔하게: ≥1/10, 흔하게: ≥1/100~<1/10, 흔하지않게: ≥1/1,000~<1/100, 드물게: ≥1/10,000~<1/1,000, 매우 드물게: <1/10,000

(1) 혈액 및 림프계 : 흔하지 않게 백혈구 감소증, 매우 드물게 골수 억제, 재생불량성 빈혈, 무과립구증, 범혈구감소증, 혈소판감소증, 호중구감소증이 나타날 수 있습니다.
(2) 면역계 : 매우 드물게 아나필락시스반응, 발진, 발열의 특성을 나타내는 과민반응(다기관 과민반응 포함), 혈액 및 림프계(예, 호산구증가증, 혈소판감소증, 백혈구감소증, 림프절병증, 비장비대), 간(예, 간염, 간기능 검사 이상), 근골격계(예, 관절부종, 근육통, 관절통), 신경계(예, 간성뇌병증), 신장(예, 신부전, 간질성 신장염, 단백뇨), 폐(예, 폐부종, 천식, 기관지경련, 간질성 폐질환, 호흡곤란증), 혈관 부종과 같이 다른 기관 및 기관계 또한 영향을 받을 수 있습니다.
(3) 내분비계 : 매우 드물게 갑상선기능저하증이 나타날 수 있습니다.
(4) 대사 및 영양 : 흔하게 특별한 임상 상황 하에서 발생하고 고령 환자에서 더 자주 나타나는 저나트륨혈증, 매우 드물게 경련, 뇌병증, 인지력 저하, 혼돈(신경계 참조), 시각장애(예, 시야혼탁), 갑상선기능저하증, 구토, 구역, 엽산 결핍 등의 증상성 저나트륨혈증이 나타날 수 있습니다.
(5) 정신계 : 흔하게 초조(예, 신경과민), 정서불안정(예, 신경증), 혼돈상태, 우울, 기억상실, 감정 둔화가 나타날 수 있습니다.
(6) 신경계 : 매우 흔하게 졸음(22.5%), 두통(14.6%), 어지러움(22.6%), 흔하게 운동실조, 진전, 안구진탕증, 주의력 장애, 기억력 장애가 나타날 수 있습니다.
(7) 안과 : 매우 흔하게 복시(13.9%), 흔하게 혼탁시야, 시각 장애가 나타날 수 있습니다.
(8) 귀 및 내이 : 흔하게 어지러움, 이명이 나타날 수 있습니다.
(9) 심장 : 매우 드물게 방실차단, 부정맥이 나타날 수 있습니다.
(10) 혈관계 : 매우 드물게 고혈압이 나타날 수 있습니다.
(11) 소화기계 : 매우 흔하게 구토(11.1%), 구역(14.1%), 흔하게 설사, 복통, 변비, 매우 드물게 췌장염 및/또는 리파제 및/또는 아밀라제 증가가 나타날 수 있습니다.
(12) 간담도계 : 매우 드물게 간염이 나타날 수 있습니다.
(13) 피부 및 피하조직 : 흔하게 발진, 탈모증, 여드름, 흔하지 않게 두드러기, 매우 드물게 피부점막안증후군(스티븐스-존슨 증후군), 독성표피괴사용해(리엘증후군), 혈관부종, 다형홍반이 나타날 수 있습니다.
(14) 근골격계, 결합조직 및 뼈 : 매우 드물게 전신홍반루프스(SLE)가 나타날 수 있습니다.
(15) 전신 장애 : 매우 흔하게 피로(12%), 흔하게 무력증이 나타날 수 있습니다.
(16) 검사치 이상 : T4 감소, 흔하지 않게 간효소 수치 증가, 혈중 알칼리성 인산분해효소 증가, 매우 드물게 아밀라제 증가, 리파제 증가가 나타날 수 있습니다.

2) 매우 드물게 임상적으로 유의한 저나트륨혈증(Na<125 mmol/L)이 이 약으로 치료중인 환자에서 나타날 수 있습니다. 치료 시작 후 1년이 경과한 후 처음으로 혈청 나트륨이 125 mmol/L 미만의 값을 보인 환자도 있었으나, 대개의 경우 이 약 최초 투여 3개월 이내에 발생하였습니다. 특별한 임상 환경에서, 이 약 투여 중에 "항 이뇨호르몬분비이상증후군(SIADH)"이 나타날 수 있습니다.
3) 1개월에서 4세 미만의 유아환자를 대상으로 한 임상시험에서 가장 흔하게 보고된 이상반응은 약 11%의 환자에서 발생하는 졸음이었습니다. 1% 이상, 10% 미만(흔하게) 발생하는 이상반응은 운동실조, 흥분, 구토, 졸음증, 피로, 안구진탕증, 진전, 식욕감소, 혈중 요산 증가였습니다.
4) 국내 시판후 조사결과(조사증례수 : 2,342명) 나타난 이상반응은 다음과 같으며, 이 약과의 관련 여부는 확실하지 않습니다.
: 무력, 동통, 식욕부진, 지각 이상, 가려움, 빈뇨증, 경련, 다뇨증, 얼굴홍조
5) 항전간제를 치료받은 환자는 자살충동 또는 자살행동, 우울증의 발현 또는 악화 및 기분과 행동의 비정상적 변화를 보였습니다.
  (1) 11종의 다른 항전간제를 사용하여 199개의 위약-대조 임상 시험(단독요법과 부가요법)을 분석한 결과 항전간제 복용환자는 위약 투여환자와 비교시 약 2배의 자살충동 또는 자살행동의 위험을 보였습니다. 12주의 치료기간 동안 자살행동 또는 자살충동 발생율은 27,864명의 항전간제 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.
  (2) 항전간제 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.
  (3) 자살충동 또는 자살행동 위험은 분석된 11종의 항전간제에서 일관적이었습니다. 다양한 작용기전과 사용범위를 가진 항전간제에서의 위험성 증가는 어떤 효능으로든 사용된 모든 항전간제에 대해서도 위험성이 있음을 나타냅니다. 그 위험성은 분석된 임상시험에서 연령(5~100세)에 따라 차이가 나지는 않았습니다.
6) 자발 보고와 문헌 사례에서 나타난 이상반응(빈도는 알려지지 않음)
  시판 후 자발 보고와 문헌 사례에서 나타난 이 약의 이상반응은 다음과 같습니다. 이 이상반응들은 불분명한 크기의 인구집단에서 자발적으로 보고된 것이므로 빈도를 신뢰성 있게 예측하는 것은 가능하지 않으며, 따라서 "알려지지 않음"으로 분류하였습니다. 약물 이상 반응은 MedDRA의 기관 분류 시스템에 따라 수록했으며, 각 기관 분류 시스템 내에서 약물 이상 반응은 중증도가 감소하는 순서로 제시하였습니다.
  - 영양 및 대사 이상 : 졸음증, 구역, 어지러움, 혈청 (혈액) 삼투압 감소, 구토, 두통, 혼돈상태 등의 증상이나 징후를 동반하거나 다른 신경학적 증상 및 징후를 동반한 항 이뇨호르몬부적절분비와 유사 증후군
  - 피부 및 피하조직 이상 : 호산구증가로 인한 약물 발진과 전신 증상(DRESS), 급성 전신성 발진형 농포증(AGEP)
  - 상처, 중독 및 이에 따른 합병증 : 낙상
  - 신경계 이상 : 말하기 장애(조음장애 포함); 이 약의 용량 증량 시 더 빈번하게 보고되었습니다.
  - 근골격계, 결합조직 및 뼈 이상 : 이 약을 장기간 투여받은 환자들에서 골밀도 감소, 골감소증, 골다공증 및 골절이 보고되었습니다. 이 약이 골 대사에 영향을 주는 기전은 밝혀지지 않았습니다.
7) 국내 시판 후 이상사례 보고자료(1989-2015년)를 토대로 실마리정보 분석 · 평가 결과 새로 확인된 이상사례는 다음과 같습니다. 다만, 이로서 곧 해당성분과 다음의 이상사례 간에 인과관계가 입증된 것을 의미하는 것은 아닙니다.
  - 대사 및 영양계 : 담즙정체성간염
  - 정신계 : 수면장애
  - 전신 및 투여부위 이상 : 체중증가

5. 일반적 주의
1) 환자 및 보호자에게 항전간제가 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.
2) 과민반응
  발진, 가려움, 두드러기, 혈관부종 및 아나필락시스 보고를 포함한 즉시 과민반응(그룹 1)이 시판 후에 보고되었습니다. 후두, 성대문, 입술, 눈꺼풀에 나타난 아나필락시스와 혈관부종이 이 약을 처음 또는 지속적으로 복용한 환자에서 보고되었으며, 후두 부종은 치명적일 수 있습니다. 이 약 투약 후 이러한 반응이 나타나면 투약을 중단하고 다른 약물을 사용합니다. 카르바마제핀에 대하여 과민반응이 있는 환자에게는 이 약으로 치료하는 도중 과민반응(예, 중증 피부반응)이 나타날 수 있음(교차 반응률 25~30%)을 알립니다. 다기관 과민반응을 포함한 과민반응은 카르바마제핀에 과민반응의 병력이 없는 환자에서도 나타날 수 있습니다. 이러한 반응들이 피부, 간, 혈액 및 림프계 또는 다른 기관에 전신반응으로서 각기 또는 동시에 영향을 미칠 수 있습니다. 따라서 과민반응의 첫번째 증후가 나타나면 주의하는 차원에서 즉시 이 약의 투여를 중단합니다.
3) 피부 반응
  피부점막안증후군(스티븐스-존슨 증후군), 독성표피괴사용해(리엘증후군), 다형성 홍반 등의 심각한 피부 반응이 매우 드물게 보고되었습니다. 그 상태가 생명을 위협하거나 매우 드물게 치명적일 수 있기 때문에 입원치료가 필요할 수 있습니다. 소아 및 성인 모두에서 나타날 수 있습니다. 증례의 발현시간(중앙값)은 투약 개시 후 19일째였습니다. 중단 후 재 투약 후에 재발하는 몇몇 경우가 있었습니다. 이 이상반응이 나타나는 경우에는 투약을 중단하고 다른 항전간제의 사용을 고려합니다.
  – HLA-B*1502 대립유전자 (한족, 태국인, 그 외 아시아인)
  HLA-B*1502를 보유한 한족과 태국인에서 카르바마제핀의 투여와 스티븐스-존슨 증후군(SJS)와 같은 심각한 피부 반응의 연관성이 보고되었습니다. 옥스카르바제핀은 카르바마제핀과 화학구조의 유사성 때문에 HLA-B*1502를 보유한 환자에게 옥스카르바제핀 투여 시 스티븐스-존슨 증후군(SJS)의 발생 위험이 있습니다. 중국과 태국 인구의 약 10%가 HLA-B*1502에 양성인 것으로 보고되었으므로, 이들은 카르바마제핀 또는 화학구조적으로 유사한 약물을 투여하기 전에 HLA-B*1502 선별검사를 실시해야 합니다. 만약 HLA-B*1502를 보유한 환자라면 옥스카르바제핀 투여의 위험과 편익이 고려되어야 할 것입니다. 홍콩, 태국, 말레이시아 및 필리핀 일부 지역에서 인구의 15% 이상이 양성으로 보고되었고, 대만에서는 약 10%, 중국 북부에서는 4%로 나타났습니다. 인도를 포함한 남아시아는 2~4%로 중간 정도의 발현률을 보였으나, 일부 집단에서는 더 높았습니다. 유럽인혈통과 아프리카인, 히스패닉, 일본인과 한국인의 유병률은 무시할만한 수준입니다. (<1%)
  – HLA-A*3101 (유럽인혈통과 일본인)
  카르바마제핀으로 유발되는 스티븐스-존슨 증후군(SJS), 독성표피괴사용해(TEN), 호산구증가증 및 약물발진(DRESS), 급성전신발진 농포증(AGEP), 반구진발진과 같은 피부반응이 유럽인혈통과 일본인에게서 HLA-A*3101과 관련 있다고 보고되었습니다. HLA-A*3101의 발생빈도는 인종 간의 차이가 크며 유럽인은 2~5%, 일본인은 약 10%에서 양성으로 보고되었습니다. HLA-A*3101 발현은 카르바마제핀으로 유발되는 피부반응의 위험률을 5%에서 26%로 증가 시키고 반면 결여 시 5%에서 3.8%로 낮춥니다. 카르바마제핀 또는 화학구조적으로 유사한 약물 치료 시작 시 HLA-A*3101의 선별검사를 권고할만한 충분한 자료는 없습니다. 만약 유럽인 혈통 또는 일본인이 HLA-A*3101 양성이라면 카르바마제핀 또는 화학구조적으로 유사한 약물 투여 시 위험과 편익이 고려되어야 할 것입니다.
4) 다기관 과민반응은 성인과 소아에서 이 약으로 치료를 시작한 후 바로(평균 발견기간 13일 : 4~60일) 나타날 수 있습니다. 몇 건 발생하지 않았지만, 일부 환자들은 입원하였고 생명을 위협하는 건도 있었다. 이런 장애의 증상은 다양하였습니다. 전형적으로 발열, 발진과 함께 다른 기관계를 동시에 침범하였으나 이 증상이 유일한 증상은 아니었습니다. 림프절병증, 간염, 간기능 검사 이상, 혈액학적 이상(예, 호산구증가증, 혈소판감소증, 중성구감소증), 가려움, 신장염, 소변감소증, 간신증후군, 관절통, 무력증도 나타났습니다. 발현이 다양하기 때문에 언급되지 않은 기관계에 영향을 미치는 다른 증상이 나타날 수 있습니다. 다기관 과민반응이 의심되면, 이 약 투여를 중단하고 대체 치료를 시작해야합니다. 다기관 과민반응과 관련된 다른 약물들과의 교차반응은 보고되지 않았으나 이 같은 경험은 그 가능성을 말해줍니다.
5) 발작 악화의 위험
  이 약 치료 시 발작 악화의 위험성이 보고되었습니다. 발작 악화의 위험은 특히 소아에게서 관찰되었으나 성인에게서도 나타날 수 있습니다. 발작 악화가 나타난 경우, 이 약의 치료는 중단되어야 합니다.
6) 저나트륨혈증
  2.7%의 환자에서 125 mmol/L 이하의 혈청 나트륨수치를 나타냈고, 대부분 무증상이었고 투여조절이 필요하지 않았습니다. 임상시험에서의 경험으로 볼 때, 이 약의 용량을 감소, 중단하거나 또는 수분 섭취 제한하는 등의 일반적 처치를 하였을 때 정상으로 회복되었습니다. 이미 많은 수분 섭취가 필요한 신장애를 갖고 있거나, 저나트륨을 보이는 신장상태의 환자(예, 항 이뇨호르몬 부적절분비와 유사증후군)나 나트륨 저하 약물(예, 이뇨제, 데스모프레신) 또는 NSAIDs(예, 인도메타신)로 치료받는 환자는 치료개시 전 혈청 나트륨치를 검사하여야 합니다. 치료개시 후 3개월 동안에는 투여 시작 후 약 2주경, 그 이후에는 한달 간격으로, 또는 임상적 필요에 따라 혈청 나트륨치를 측정합니다. 이러한 위험요소는 특히 노인환자, 이 약으로 치료 중 혈중 나트륨을 저하시킬 수 있는 약물 투여를 시작하는 환자, 혹은 저나트륨 혈증의 증상을 보이는 환자에서는 더 주의하여 혈청 나트륨수치를 측정하여야 합니다. 그 외의 경우엔, 일반적인 임상검사의 일부로서 혈청 나트륨 수치를 평가합니다. 심부전 환자는 정기적으로 체중을 점검하여 체액저류가 있는지 확인합니다. 체액저류 또는 심기능의 악화시 혈청 나트륨수치를 측정합니다. 저나트륨혈증이 확인되면, 수분 섭취량 제한은 중요한 대처방법입니다. 이 약으로 치료하는 중 매우 드물게 심전도 장애가 나타났습니다. 심장 전도 장애 혹은 그 병력이 있는 환자(예, 방실 차단, 부정맥) 혹은 방실 전도 억제 약물을 복용중인 환자 주의깊게 모니터링해야 하며, 또한 방실 차단 환자에게 이 약은 권장되지 않습니다.
7) 갑상선기능저하증
  갑상선기능저하증은 이 약의 매우 드문 이상반응입니다. 출생 후 아동의 발달에 대한 갑상선 호르몬의 중요성을 고려하면, 소아, 특히 2 세 이하의 유아에서 이 약의 치료 시작 전에 갑상선 기능 테스트를 수행하는 것이 바람직합니다. 이 약의 치료기간동안 소아에서의 갑상선 기능 모니터링이 권장됩니다.
8) 간기능
  매우 드물게 간염과 간부전이 보고되었고, 간염의 경우 대부분 순조롭게 치료되었습니다. 간염이나 간부전이 의심되는 경우, 간기능을 확인하고 투약 중단을 고려해야 합니다. 중증 간장애 환자에게 투약 시 주의해야 합니다.
9) 신기능
  신기능이 저하된 환자(크레아티닌 청소율 30 mL/min 미만)에게 투약 시 이 약의 치료기간동안 특히 시작용량과 용량증량에 대해 주의해야 합니다.
10) 모든 항전간제와 마찬가지로, 갑작스런 투약 중단은 피해야 합니다. 발작유발(예, 발작 악화 또는 간질중첩증)의 위험을 최소화하기 위해 용량을 점차적으로 감소시켜야 합니다. 이 약의 용량을 갑작스럽게 중단한다면(예, 중증의 이상반응 경험) 대체 항전간제로의 전환이 이루어져야 하며 적절한 약물(예, 디아제팜 주사, 좌약 ; 페니토인 주사) 투여 하 그리고 감독 하에서 이루어져야 합니다.
11) 이 약은 카르바마제핀보다 효소-유도 가능성이 적습니다. 특정 상황에서 병용 항전간제의 용량을 낮춰야 합니다.
12) 이 약과 호르몬성 피임제와의 병용에 의해 피임제의 피임효과를 떨어뜨릴 수 있으므로 이 약을 투여하는 동안에는 가임기의 여성에게 다른 비-호르몬성 피임방법을 사용할 것을 권고합니다.
13) 이 약은 에탄올(최대 2,400 mg 용량 섭취 시 100 mg 미만)을 함유하고 있습니다. 이 약은 알레르기 반응을 일으킬 수 있는 파라벤을 함유하고 있습니다. 또한 소르비톨을 함유하고 있으므로, 드물지만 선천적으로 과당 불내성 환자에게 투약되어서는 안 됩니다.
14) 특히 이 약의 치료 시작 및 용량 조절 단계(용량 증량 시 더욱 빈번하게)에서 어지러움, 졸음, 운동 실조, 복시, 시야혼탁, 시각 장애, 저나트륨혈증 및 인지력 저하와 같은 이상반응이 보고되었습니다. 환자들은 운전이나 기계 조작시 주의해야 합니다.
15) 혈액반응
  시판후 이 약을 이용해 치료받은 환자 중에 무과립구증, 재생 불량 빈혈 및 범혈구 감소증 등의 매운 드문 몇 가지 사례가 보고된 바 있습니다. 유의한 골수 억제 징후가 있을 경우 약물 투여 중단을 고려해야 합니다

6. 상호작용
1) 이론적 근거(삼환계 항우울제와의 구조적 연관성)에 의해 MAO억제제와 이 약의 병용은 추천되지 않습니다. 이 약을 투여하기 최소한 2주전 혹은 의학적 상황이 허용되는 경우라면 그 이전에 MAO억제제의 투여를 중지하여야 합니다.
2) 효소 억제
  사람의 간 미세소체에서 CYP-450에 대한 이 약의 억제효과를 측정한 결과, 옥스카르바제핀과 그 약리적 활성대사체 MHD(the monohydroxy derivative)는 CYP2C19를 억제합니다. 따라서 이 약 고용량과 CYP2C19에 의해 대사되는 약물(예, 페니토인)을 병용 투여 시 상호작용이 있을 수 있습니다. 페니토인의 혈장 농도는 이 약 1일 1,200 mg 초과(표 참고)시 40%까지 증가했다. 이 약 1일 1,200 mg 초과용량에서 부가요법시 페니토인의 용량 감소가 필요합니다.
3) 효소 유도
  옥스카르바제핀과 MHD는 in vitro 와 in vivo에서 면역억제제(예, 시클로스포린, 타크롤리무스), 경구용 피임제(표 참고), 일부 항전간제(예, 카르바마제핀) 대사에 관여하는 CYP3A4 및 CYP3A5의 약한 유도제로, 이런 약물들의 혈장 농도를 낮춥니다. MHD는 in vitro에서 UDP-glucuronyl transferase의 약한 유도제입니다(비특정 UGT 효소 연구). 그러므로 in vivo에서 UDP-glucuronyl transferase의 포합에 의해 주로 배설되는 약물들에 임상적으로 연관된 효과는 없는 듯 합니다. 옥스카르바제핀과 MHD의 약한 유도 가능성 측면에서, 병용 약물의 용량 감소가 이 약의 중단시 필요하고 이것은 임상적 모니터링과 혈장 농도의 결과에 근거하여 결정되어야 합니다.
4) 호르몬성 피임제
  이 약은 에치닐에스트라디올(Ethinylestradiol) 및 레보노게스트렐(Levonorgestrel)에 영향을 미치는 것으로 보여집니다. 에치닐에스트라디올 및 레보노게스트렐의 평균 AUC가 각각 48~52%, 32~52%로 감소되었습니다. 다른 경구용 피임제와 이식성 피임제를 사용한 임상시험은 없었습니다. 이 약과 병용 투여는 호르몬성 피임제가 효과적이지 않게 할 수 있습니다(일반적 주의 참고). 대체 가능한 피임 방법이 사용되어야 합니다.
5) 항전간제
  이 약과 다른 항전간제와의 약물 상호작용 가능성은 임상시험에서 평가되었습니다. CYP-450의 강한 유도제(예, 카르바마제핀, 페니토인, 페노바르비탈)는 MHD의 혈장 농도를 낮춘다(29~40%). 이 약과 라모트리진을 병용투여 시 이상반응(구역, 졸음, 어지러움, 두통)의 위험이 증가하기도 합니다. 이 약을 1종 이상의 항전간제 병용투여 시 주의하여 용량 조절과 혈장 농도 모니터링을 개인에 맞게 고려해야 합니다. 라모트리진을 병용 투여하는 소아 환자의 경우 주의합니다. 이 약의 자가 유도는 관찰되지 않았습니다.

  평균 AUC 및 C_{min}에 미치는 영향은 다음 표와 같습니다.

이 약과 다른 항전간제와의 상호작용 요약

병용 투여한 항전간제	이 약이 병용약물의 농도(C_{min})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
라모트리진(Lamotrigine)	영향 없음(*)	영향 없음
페노바르비탈(Phenobarbital)	14~15% 증가	30~31% 감소
페니토인(Phenytoin)	0~40% 증가	29~35% 감소
발프론산(Valproic acid)	영향 없음	0~18% 감소

(* : C_{min}, AUC 또는 Cmin에 영향 없음)

6) 칼슘길항제
  이 약을 반복하여 병용투여한 결과, 펠로디핀의 AUC는 28%[90% 신뢰구간 : 20~33] 감소되었습니다. 그러나 혈장 농도는 치료영역 내에 유지되었습니다. 또한 베라파밀은 MHD의 혈장농도의 20%를 감소시켰습니다.
7) 알코올
  이 약으로 치료 중 알코올 섭취는 상가적인 진정작용을 일으킬 수 있으므로 주의해야 합니다.
8) 기타
  시메티딘, 에리트로마이신, 빌록사진, 덱스트로프로폭시펜은 MHD의 약동학에 유의한 영향을 미치지 않습니다. 삼환계 항우울제로 치료받는 환자는 임상시험에 포함되었으나 임상적 관련 상호작용은 관찰되지 않았습니다. 옥스카르바제핀과 리튬의 결합은 신경독성을 증가시킬 수 있습니다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여
1) 간질 및 항전간제와 관련된 일반적 위험
  간질을 겪는 여성 자녀의 기형율은 총 인구의 3%에 비해 2~3배 가량 높은 것으로 나타났습니다. 치료 받는 여성에서 기형의 증가는 주로 부가요법으로 치료받는 군에서 나타났습니다. 특정 치료와/또는 질병과의 인과관계의 범위를 결정하는 것은 불가능했습니다. 질병 악화가 임부와 태아에 해를 끼칠 수 있기 때문에 효과적인 약물치료는 중단되어서는 안됩니다.
2) 옥스카르바제핀과 관련된 위험
  임부 투여에 대한 자료는 한정되어 있습니다. 이 약의 치료와 관련하여 관찰되는 가장 빈번한 선천성 기형은 심실중격결손, 방실중격결손, 구순구개열, 다운증후군, 이형성 엉덩이(편측 및 양측 모두), 결절성 경화증 및 귀의 선천성 기형입니다. North American AED pregnancy registry(NAAPR)의 자료를 기반으로, 임신 초기 3개월 동안 옥스카르바제핀 단독요법에 노출된 산모 중 출생 12주 내에 진단된 외과적, 의학적으로, 또는 미용 상 중요한 구조적 결함을 가지는 주요 선천성 기형의 비율은 2.0%이었습니다.(95% 신뢰구간: 0.6~5.1%) 어떠한 항전간제에도 노출되지 않은 임신한 여성과 비교한 옥스카르바제핀에 노출된 임신한 여성의 선천성 기형의 상대 위험도(RR)는 1.6입니다.(95%신뢰구간: 0.46~5.7) 이 약을 복용중인 여성이 임신을 하였거나, 임신하기를 원하는 경우 또는 임신 중 이 약의 투여를 개시할 필요가 있을 경우 이 약의 치료상의 유익성과 기형발생 가능성 등 위험성을 주의깊게 비교, 평가 하여야 합니다. 특히 임신 초기 3개월 동안에 중요합니다. 최소 유효용량이 투여되어야 합니다. 가임기 여성에서는 가능한 한 임신 초기 3개월 동안 이 약을 단독 투여하여야 합니다. 환자들에게 기형유발 위험성 증가의 가능성에 대해 충분히 설명해야 하며, 출산 전 검사의 기회가 주어져야 합니다. 질병 악화가 임부와 태아에 해를 끼칠 수 있기 때문에 이 약의 효과적인 약물치료는 중단되어서는 안됩니다.
3) 모니터링 및 예방
  임신 기간 동안 엽산결핍이 나타날 수 있고 항전간제는 이런 상태를 악화시키는 것으로 보고되었습니다. 엽산결핍은 태아 기형의 발생율을 증가시킬 수 있습니다. 임신 전과 임신 기간 동안에 엽산보충제의 공급을 권고합니다. 비타민 B의 결핍은 피하거나 치료해야합니다. 임신 기간 동안 생리학적 변화로 인해 옥스카르바제핀의 활성 대사체(MHD)의 혈장농도가 점차적으로 감소할 수 있습니다. 임부가 이 약을 투여받을 때 주의깊게 모니터링하고 발작 조절이 유지 될 수 있도록 MHD 혈장농도의 변화 측정을 고려해야 합니다. 산후 MHD 혈장농도 모니터링 또한 고려될 수 있으며 임신기간 동안 투여 약물이 증량되었던 경우에는 특히 고려될 수 있습니다.
4) 신생아 : 항전간제는 신생아의 응고작용을 방해하는 것으로 보고되었습니다. 이에 대한 예방처치로서 임신 마지막 몇 주와 신생아에게 비타민 K을 투여하도록 합니다. 드문 경우에, 약물요법은 인산칼슘 대사와 골 무기질 침착에 어려움을 일으키는 신생아 저칼슘혈증과 관련되어 있습니다.
5) 가임기 여성 및 피임방법 : 가임기 여성은 이 약의 치료기간 동안 매우 효과적인 피임방법(비호르몬성방법이 바람직합니다; 예, 자궁 내 피임기구)을 사용하는 것이 권장됩니다. 이 약은 경구 피임제인 에치닐에스트라디올(Ethinylestradiol) 및 레보노게스트렐(Levonorgestrel)의 치료 효과 실패를 야기할 수 있습니다.
6) 수유부 : 옥스카르바제핀과 그 활성 대사체(MHD)는 모유로 분비됩니다. 모유 대 혈청 농도비는 두 성분 모두 0.5였습니다. 이 약에 노출된 영아에 대한 영향은 알려지지 않았습니다. 이런 이유로 수유부에게 이 약을 투여하지 않거나, 이 약 투여 시 수유하지 않습니다.
7) 수태능 : 사람에서의 수태능에 대한 자료는 없습니다.
  쥐에서 옥스카르바제핀 및 MHD를 150 mg/kg/day 및 450 mg/kg/day 까지 각각 경구 투여 시, 암수 모두에서 수태능에 대한 영향은 없었습니다. 그러나 MHD 최고용량 투여군의 암컷에서 발정주기 중단, 황체수 감소, 착상 감소, 생존태자 감소가 관찰되었습니다.

8. 소아에 대한 투여
소아에 대한 이 약의 사용경험은 제한적이며, 2세 미만의 영유아에 대한 안전성 및 유효성은 확립되지 않았습니다. 단일요법으로 4세 미만의 유아에 대한 임상경험은 없습니다.

9. 과량투여 시의 처치
최대 48,000 mg까지 과량투여된 예가 보고되었습니다.
1) 증상 및 징후
  - 전해질 및 체액균형 상태 : 저나트륨혈증
  - 안과 이상 : 복시, 동공수축, 시야혼탁
  - 소화기계 장애 : 구역, 구토, 운동과다증
  - 전신 장애 : 피로
  - 검사치 이상 : 호흡률 저하, QTc 간격 연장
  - 신경계 장애 : 기면 및 졸음, 어지러움, 운동실조, 안구진탕증, 진전, 조정이상(부조화), 경련, 두통, 혼수상태, 의식 소실, 운동이상증
  - 정신계 장애 : 공격성, 초조, 혼돈 상태
  - 혈관계 장애 : 저혈압
  - 호흡기계, 흉부 및 종격 장애 : 호흡곤란
2) 처치 : 특별한 해독제는 없습니다. 대증요법 및 지지요법을 적절히 실시합니다. 위세척으로 약물을 제거하거나 활성탄을 투여하여 불활성화 시킵니다. 특히 심전도 이상, 전해질 이상, 호흡기 문제에 주의하면서 활력기능 모니터링을 추천합니다.

10. 보관 및 취급상의 주의사항
1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관합니다.
2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지 면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의합니다.

11. 기타
- 변이원성
  옥스카르바제핀은 대사활성 없이 실시한 in vitro AMES test, 5개의 박테리아 균주 중 하나에서 돌연변이 빈도를 증가시켰습니다. 옥스카르바제핀과 MHD는 대사활성 없이 실시한 chinese hamster ovary 분석 in vitro 시험에서 염색체 손실 및/또는 배수성을 증가시켰습니다. AMES test에서 MHD는 음성이었으며, V79 chinese hamster 세포 in vitro 시험에서 옥스카르바제핀이나 MHD에서 어떠한 변이원성 또는 염색체이상 유발성이 관찰되지 않았습니다. 옥스카르바제핀과 MHD는 두가지 모두 쥐 골수 분석 in vivo 시험에서 염색체이상 유발 효과 또는 세포분열 효과(소핵 형성)에 대해 음성이었습니다.
- 발암성
  치료받은 동물을 대상으로 하여 실시한 발암성 관련 연구 결과를 통해 알 수 있듯이 간 종양(쥐 및 생쥐의 경우), 고환 종양 및 암컷 생식기관의 과립세포종양(쥐의 경우)이 유발된 것으로 드러난 바 있습니다. 간 종양 발생은 간 미세 소체 효소의 유도에 따른 결과일 가능성이 가장 높은 것으로 나타났습니다. 이 같은 유도는 이 약을 이용해 치료받은 환자의 경우 완전히 배제할 수 없다 해도 단지 약한 정도로만 생기거나 혹은 생기지 않는 것으로 나타났습니다. 고환 종양은 황체형성호르몬 농도가 더 높아진 것을 통해 유도될 수 있습니다. 사람의 경우 이 같은 증가가 일어나지 않기 때문에 이 같은 종양은 임상적으로 볼 때 관련 없는 것으로 판단 내릴 수 있습니다. 쥐를 대상으로 하여 실시한 모노 히드록시 유도체 발암성 관련 연구를 통해 드러난 바와 같이 용량에 따라 좌우되는 암컷 생식기관(자궁 경부 및 질) 과립 세포 종양 발생 증가를 관찰할 수 있었습니다. 이 같은 작용은 임상 사용의 경우와 비슷한 정도의 노출을 했을 때 일어난 바 있습니다. 이 같은 종양 발현에 대한 기전에 관해서는 아직 확실히 밝힐 수 없지만 쥐에서 특이적으로 증가된 에스트라디올 농도와 관련이 있을 수 있습니다. 이 같은 종양의 임상적 관련성에 관해서는 아직 명확하지 않습니다.
- 생식 독성
  설치류와 토끼에서의 표준생식 독성연구에서, 모체에 독성을 나타내는 용량에서 태자사망률 증가 및/또는 출산 전후의 성장 지연 발생이 증가되었습니다. 8개의 태자 독성연구 8편 중 한 편의 연구에서, 모체에 독성을 나타내는 옥스카르바제핀 또는 MHD 용량에서 쥐 태자 기형의 증가가 있었습니다. 동물시험 결과, 옥스카르바제핀의 복용량에 따라 사람에서 약간의 잠재적인 기형 유발 가능성이 있음을 나타내고 있으나, 동물 연구는 옥스카르바제핀의 최기형성 효과를 밝혀내기에는 불충분하였습니다.

【저장방법】 기밀용기, 실온(1~30℃) 보관
【포장단위】 100정((10정/PTP) X 10)
【사용기간】 제조일로부터 36개월

제조자 : (주)대웅제약 / 경기도 화성시 향남읍 제약공단4길 35-14
판매자 : 대웅바이오(주) / 경기도 안성시 공단1로 69

※ 본 의약품은 엄격한 품질관리를 필한 제품입니다. 만약 구입시 사용기한 또는 유효기한이 지났거나 변질·변패·오염되었거나 손상된 의약품은 공정거래위원회고시(소비자 분쟁해결기준)에 의거, 구입한 약국 및 의약품판매업자를 통해 교환 또는 환불 받을 수 있습니다.

제조자 대웅제약

판매자 대웅바이오

작성 연월일 : 2017. 07. 24

※ 이 첨부문서 개정 연월일 후 변경된 내용은 대웅바이오 홈페이지에서 확인하실 수 있습니다.
※ 대웅바이오 홈페이지(www.daewoongbio.co.kr) / 소비자 상담 전화번호(080-789-0787)

00
276739