

사용상의주의사항

1. 경고

1) 아편유사제 병용투여에 따른 위험

이 약 등의 벤조디아제핀계 약물과 아편유사제를 병용투여 할 경우 심각한 진정작용, 호흡억제, 혼수 상태를 유발할 수 있으며, 사망에까지 이르게 할 수 있다. 이러한 위험 때문에 대체 치료제가 충분하지 않은 환자에게 벤조디아제핀계 약물과 아편유사제 약물의 병용투여는 권장하지 않는다. 만약 이 약과 아편유사제를 병용투여 할 시에는, 최저용량으로 최소 기간만 투여하도록 하며 환자에게 호흡억제와 진정작용 증상이 나타나는지 면밀한 감시가 이루어져야 한다. 특히 이 약과 아편유사제를 병용투여 시 환자와 보호자에게 호흡억제와 진정작용의 위험성에 대해 알려야 한다.

2) 중추신경 억제제 병용투여에 따른 진정작용 심화

이 약은 중추신경 억제 효과가 있기 때문에 환자나 보호자에게 병용투여에 따른 진정작용 심화에 대해 알리고 중추신경 억제제나 알코올과 함께 이 약을 병용투여 하지 않도록 지시해야 한다.

3) 졸음, 진정작용

이 약은 졸음과 진정작용을 유발한다. 보통 졸음과 진정작용 증상은 투여 시작 후 첫 한 달 안에 나타나며 치료가 진행됨에 따라 점차 사라진다. 환자에게 졸음과 진정작용 증상이 나타나는지 모니터링 해야 하며 특히 중추신경 억제제와 병용투여 할 시에는 더욱 면밀히 모니터링 해야 한다. 또한 정신적 각성(mental alertness)이 필요한 활동에 장애가 있을 수 있으므로, 차량 및 기계 조작 등 위험이 수반되는 활동을 하지 않도록 환자에게 조언한다.

4) 금단증상

이 약의 갑작스런 중단은 피해야 한다. 복용을 중단할 때에는 1일 5-10 mg씩 주 별로 점진적으로 감량하는 것이 권장된다. 금단증상의 위험은 고용량을 복용할 시에 더 크게 나타난다. 벤조디아제핀의 갑작스러운 중단 이후에 발생하는 금단현상으로는 경련, 정신병, 환각, 행동 장애, 떨림 및 불안이 보고되었으며 과도한 양을 장기간 복용한 환자가 갑작스럽게 투여를 중단할 경우에는 심각한 금단 현상이 나타난다. 일반적으로 수개월간 지속적으로 벤조디아제핀을 치료 용량으로 복용한 경우, 갑작스러운 복용 중단 이후에 불쾌감, 불안 및 불면증 등의 경미한 금단증상이 보고 되었다.

5) 피부 및 피하조직 장애

시판 후 보고에서 이 약을 복용한 소아 및 성인 모두에서 스티븐스-존슨증후군(SJS) 및 독성표피괴사증(TEN)을 포함한 중증의 피부반응이 보고되었다. 특히 치료개시 후 8주 동안 환자는 SJS/TEN 증상에 대해 면

밀하게 관찰해야 한다. SJS/TEN 증상이 의심되면 즉시 이 약의 투여를 중단해야 한다. SJS/TEN으로 의심되는 징후 또는 증상이 나타날 경우, 이 약의 투여를 다시 시작해서는 안되며 대체 치료법을 고려하여야 한다.

6) 신체적 및 정신적 의존

이 물질을 남용한 병력이 있는 환자들은 약물에 의존하려는 습관 또는 경향으로 인해 이 약이나 다른 향정신성 물질을 처방 받을 시 면밀히 감시되어야 한다.

7) 자살행동과 자살생각

이 약 등의 항간질제는 환자의 자살행동이나 자살생각의 위험을 증가시킨다. 따라서 항간질제를 처방받는 환자의 우울증 악화, 자살생각 및 자살행동, 기분 및 행동 변화는 면밀히 감시되어야 한다. 자살행동 및 자살생각은 항간질제 처방 첫 주부터 관찰가능하며 치료기간 동안 지속될 수 있다.

이 약이나 다른 항간질제 복용을 고려중인 환자들은 반드시 자살생각 및 행동의 위험성과 병을 치료하지 않을 때의 위험성을 고려하여 복용을 결정해야 한다. 치료기간 중 자살생각 및 행동이 나타난다면 약을 처방한 의사는 이러한 증상이 치료중인 질병과 관련이 있는지 고려해야 한다. 또한 환자과 보호자, 가족들에게 항간질제에 의한 자살행동과 자살생각의 위험성에 대해 알려야 하며 우울증, 기분 및 행동변화, 자살생각, 자살행동, 자해 등의 증상 및 신호를 즉시 알리도록 조언해야 한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

이 약 또는 이 약의 구성성분에 과민반응 환자(심각한 피부 및 피하조직 장애 환자도 포함)

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) CYP2C19 대사저하 환자: 클로바잠의 활성대사체인 N-데스메틸클로바잠의 농도는 CYP2C19 대사저하 환자에서 더 높게 나타나기 때문에 이 약에 대한 용량조절이 권장된다.

2) 신장장애 환자: 경증, 중등도의 신장장애 환자에서 이 약의 약물동력학적 실험 결과, 건강한 지원자와 경증 신장장애 환자 간에 약물노출(systemic exposure, AUC, C_{max}) 수치의 차이는 없었다. 경증, 중등도의 신장장애 환자의 경우 특별한 용량 조절이 필요하지 않다. 중증 신장장애 환자나 말기 신부전 환자에서 이 약의 사용에 대한 정보는 없으며, 이들에서 클로바잠이나 그 활성대사체인 N-데스메틸클로바잠의 신장투석여부에 대해 알려진 사항은 없다.

3) 간손상 환자: 이 약은 간에서 대사가 되지만 간손상에 대한 약동학적 데이터는 제한적이다. 따라서 경증, 중등도의 간손상 환자(Child-Pugh 점수 5-9점)의 경우 이 약에 대한 용량조절이 권장된다. 중증 간손상 환자에서 이 약의 대사에 대한 정보는 충분하지 않다.

4. 이상반응

1) 임상시험

이 약은 333명의 건강한 지원자와 12개월 이상 치료받은 197명의 환자를 포함한 300명의 레녹스-가스토 중후군 환자에게 투여되었다.

[표 2. 위약에 비해 5% 이상의 이상반응을 보고한 환자의 백분율]

	위약 (N=59)%	복용량			클로바잠 (N=179)%
		저 ^a (N=58)%	중 ^b (N=62)%	고 ^c (N=59)%	
위장관 장애					
구토	5	9	5	7	7
변비	0	2	2	10	5
연하곤란	0	0	0	5	2
일반 장애					
발열	3	17	10	12	13
자극과민성	5	3	11	5	7
피로	2	5	5	3	5
감염					
상부 호흡기 감염	10	10	13	14	12
폐렴	2	3	3	7	4
요로 감염	0	2	5	5	4
기관지염	0	2	0	5	2

대사 및 영양 장애					
식욕저하	3	3	0	7	3
식욕증가	0	2	3	5	3
신경계 장애					
졸음 혹은 진정	15	17	27	32	26
졸음	12	16	24	25	22
진정	3	2	3	9	5
기면	5	10	5	15	10
유연	3	0	13	14	9
운동실조	3	3	2	10	5
정신운동 과다활동	3	3	3	5	4
구음장애	0	2	2	5	3
정신과 장애					
공격	5	3	8	14	8
불면증	2	2	5	7	5
호흡기 장애					
기침	0	3	5	7	5

^a일일복용량으로 체중이 30 kg 이하인 환자의 경우 최대 5 mg, 30 kg 초과인 환자의 경우 최대 10 mg 투여

^b일일복용량으로 체중이 30 kg 이하인 환자의 경우 최대 10 mg, 30 kg 초과인 환자의 경우 최대 20 mg 투여

^c일일복용량으로 체중이 30 kg 이하인 환자의 경우 최대 20 mg, 30 kg 초과인 환자의 경우 최대 40 mg 투여

5. 일반적 주의

1) 약물 오남용: 이 약은 디아제팜 같은 벤조디아제핀계 약물로서 약물 오남용의 위험이 있다.

2) 약물 의존성: 신체적 의존성은 갑작스런 약물중단, 빠른 용량감소, 약의 혈중농도 감소, 길항제 투여 등에 의해 야기되는 금단증상의 결과로 나타나는 신체적 상태를 의미한다. 임상시험에서 약물의 급작스런 중단에 의한 신체적 의존성이 보고되었다. 약물 의존성은 단 몇 주 간의 권장 복용량 투여로도 나타날 수 있다. 투여 용량이 증가하거나 치료기간이 길어질수록 약물 의존성이 증가하며, 또한 약물 중독 또는 알코올 중독 등의 병력이 있는 환자에서도 약물 의존성이 증가할 수 있다.

3) 금단증상: 이 약의 급작스런 투여중단은 금단증상을 일으킬 수 있다. 따라서 다른 벤조디아제핀계 약물처럼 이 약 또한 서서히 용량을 감량하여 중단해야 한다. 건강한 지원자를 대상으로 한 임상시험에서 약물의 갑작스런 투여 중단 이후 가장 흔하게 나타났던 금단증상으로는 두통, 떨림, 불면증, 불안, 짜증, 심계항진, 설사 등이 있다.

문헌에서 보고된 다른 금단증상으로는 안절부절함, 공황발작, 다한증, 집중력 저하, 구역질, 헛구역질, 체중감소, 흐린 시력, 눈부심, 근육통, 근육긴장 등이 있다. 보통 벤조디아제핀계 약물 투여 중단 시 발작, 정신병, 환각 등이 나타날 수 있다.

6. 상호작용

1) 아편유사제

벤조디아제핀계 약물과 아편유사제의 병용투여는 호흡억제를 일으킬 수 있다. 벤조디아제핀계 약물과 아편유사제를 병용투여 할 시 용량과 투여기간을 제한해야 하며 환자에게 호흡억제와 진정작용 증상이 나타나는지 면밀한 감시가 이루어져야 한다.

2) 중추신경 억제제와 알코올

중추신경 억제제와 이 약의 병용투여는 졸음과 진정작용의 위험성을 증가시킬 수 있다. 알코올은 중추신경 억제제로서 클로바잠의 혈중농도를 50%까지 상승시킨다. 따라서 보호자에게 이 약과 중추신경 억제제나 알코올과 병용투여에 대해 경고하고 병용투여 시의 위험성에 대해 알려야 한다.

3) 다른 약물에 대한 이 약의 영향

호르몬제 피임약

이 약은 약한 CYP3A4 유도제이다. CYP3A4는 몇몇 호르몬제 피임약의 대사에 관여하기 때문에 이 약과 병용투여 시 피임효과가 감소할 수 있다. 따라서 이 약을 복용 시 비호르몬 형태의 피임법을 사용하는 것을 권고한다.

CYP2D6에 의해 대사되는 약물들

이 약은 CYP2D6의 저해제이다. 따라서 CYP2D6에 의해 대사되는 약물들의 용량조절이 필요하다.

4) 이 약에 대한 다른 약물의 영향

CYP2C19의 강력한 혹은 중등도의 저해제

강력한 혹은 중등도의 CYP2C19 저해제는 클로바잠의 활성대사체인 N-데스메틸클로바잠의 노출을 증가시킬 수 있다. 강력한(예: 플루코나졸, 플루복사민, 티클로피딘) 또는 중등도(예: 오메프라졸)의 CYP2C19 저해제와의 병용투여 시에는 이 약의 용량조절이 필요하다.

7. 임부에 대한 투여

비임상실험에서 임신 중인 동물에게 클로바잠을 복용 시킨 결과 태아기형 발병률 증가 등의 발생독성이 나타났다.

사람을 대상으로 하는 벤조디아제핀계 약물의 최기형성 위험성에 대한 자료 및 임신 중 벤조디아제핀 노출이 신경 발달에 미치는 영향에 대한 평가 자료는 확립되지 않았다. 출산 전 혹은 출산 중 벤조디아제핀계 약물의 투여는 신생아의 저체온증, 근긴장저하, 호흡억제, 섭취장애 증상을 야기할 수 있다. 또한 임신 후기 기간 동안 벤조디아제핀계 약물을 복용한 산모에게서 태어난 영아는 약물의존 증상이 생길 수 있으며, 출산 후 금단 증상(신경과민, 진전, 과긴장 등)이 발생할 위험이 있다. 출산 후 신생아의 적절한 모니터링이 필요하다.

8. 수유부에 대한 투여

이 약은 모유중으로 이행하여 신생아에 기면, 체중감소 등을 일으킨 경우가 있고 또한 황달을 증강할 가능성이 있으므로 수유부에게 사용되어서는 안된다.

9. 소아에 대한 투여

2세 이하의 소아환자에 대한 이 약의 안전성과 유효성은 확립되지 않았다.

10. 고령자에 대한 투여

고령의 환자는 젊은 환자보다 클로바잠의 배출속도가 느리다. 따라서 고령자의 초기 투여용량은 1일 5 mg이어야 하며 최대 10 ~ 20 mg까지 투여하도록 한다.

11. 과량투여시의 처치

이 약 등의 벤조디아제핀계 약물의 과량투여 및 중독 시 중추신경억제작용을 야기하여 졸음, 무기력, 운동실조, 호흡억제, 저혈압 그리고 드물고 혼수나 죽음까지 일으킬 수 있다. 특히 알코올 등 다른 중추신경억제제와 함께 중독된 경우에는 치명적인 결과를 초래할 위험이 있다.

이 약의 과량투여 시 처치로는 위세척, 약용탄 투여, 기도제어, 정맥주사 투여 등의 방법이 있으며 환자의 의식과 바이탈사인을 계속 지켜봐야 한다. 저혈압 증상이 나타날 경우 혈장대체제를 사용하며 필요 시 교감신경작용제와 함께 처치한다.

이 약과 과량투여 시의 보조요법으로서 피소스티그민과 플루마제닐의 유효성은 아직 평가되지 않았다. 벤조디아제핀계 약물을 과량 투여한 환자에게 벤조디아제핀의 길항제인 플루마제닐을 투여하게 되면 금단증상과 부작용을 일으킬 수 있기 때문에 간질환자에게는 이 약의 사용이 권장되지 않는다.