

사용상의주의사항

1. 경고

1) 알코올

이 약을 복용하는 동안 알코올을 섭취할 경우 진정작용 및 다른 이상반응의 위험성이 증가하므로 알코올의 섭취를 삼가야 한다.

2) 마약류와 벤조디아제핀계 약물의 병용투여 시 위험성

마약류와 이 약의 성분인 클로바잠을 포함한 벤조디아제핀계 약물의 병용투여는 진정, 호흡억제, 혼수상태 및 사망을 초래할 수 있다. 이러한 위험성 때문에, 마약류와 벤조디아제핀계 약물의 병용투여는 적절한 대체 치료방법이 없는 환자의 경우에 한하여 처방하도록 한다.

이 약과 마약류의 병용투여가 결정되면 최저 유효용량으로 최단 기간 처방하도록 하고 호흡억제 및 진정의 징후와 증상에 대해 환자를 면밀히 추적관찰 하도록 한다.

3) 기억상실

정상적인 치료용량에서도 전향기억상실이 발생할 수 있으며, 고용량 일수록 발생 위험이 증가한다.

4) 의존성

벤조디아제핀계 약물치료를 갑자기 중단하는 경우 반동현상또는 금단증상이 발생할 수 있다.

이 약의 투여가 필요한 증상이 강화된 형태로 다시 나타날 수 있다. 이러한 증상은 기분변화, 불안, 또는 수면 장애 및 안절부절함 등의 반응을 동반할 수 있다.

일단 신체의존이 발생한 경우, 갑자기 약물치료를 중단할 경우 금단증상을 유발할 수 있다.

금단증상은 이 약과 같이 작용시간이 긴 벤조디아제핀계에서 작용시간이 짧은 약으로 갑자기 변경할 경우에도 발생할 수 있다.

치료를 갑자기 중단하는 경우 금단증상 및 반동증상의 위험이 증가되므로 용량을 서서히 감량하는 것이 권장된다.

약물 또는 알코올 의존성 환자는 다른 벤조디아제핀계와 마찬가지로 이 약에 대한 의존성이 나타날 위험이 증가할 수 있다.

5) 임신

치료상의 유익성이 위험성을 상회한다고 판단되는 경우에만 투여한다.('임부 및 수유부에 대한 투여'항 참조)

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것.

- 1) 알코올 또는 약물의존성 환자
- 2) 수면무호흡증후군 환자
- 3) 이 약 및 이 약의 성분 또는 벤조디아제핀계 약물에 과민증인 환자
- 4) 약물의존성의 병력이 있는 환자
- 5) 중증근무력증 환자
- 6) 심각한 호흡 기능부전 환자
- 7) 심각한 간기능 부전 환자
- 8) 초기3개월 임부
- 9) 수유부
- 10) 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 된다

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.

- 1) 시판후 보고에서 이 약을 복용한 소아 및 성인 모두에서 스티븐스-존슨증후군(SJS) 및 독성표피괴사증(TEN)을 포함한 중증의 피부반응이 보고되었다. 보고된 사례의 대부분은 항경련제를 포함하여 중증 피부반응과 관련된 약물의 병용투여 시 발생하였다.

SJS/TEN는 치명적인 결과를 초래할 수 있다. 특히 치료 개시 후 8주 동안 환자는 SJS/TEN의 징후 또는 증상에 대해 면밀하게 관찰되어야 한다. SJS/TEN이 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.

- 2) 이 약은 근육 쇠약을 유발할 수 있으므로 근육 쇠약에 대한 사전병력이 있거나, 척수성 또는 소뇌성 운동실조 환자에서는 주의 깊은 관찰이 필요하며 용량 감소가 필요할 수 있다.

- 3) 알코올, 수면제, 진통제, 항정신병약, 항우울약, 리튬에 의한 급성 중독 환자

4) 이 약은 고용량 투여할 경우 호흡억제를 유발할 수 있으므로 만성 및 급성 호흡 기능부전 환자에서는 호흡 기능을 모니터링 해야하며, 용량 감소가 필요할 수 있다.

5) 신장애 및 간장애 : 신기능 및 간기능에 장애가 있는 환자는 이 약에 대한 반응 및 이상반응에 대한 감수성이 높아질 수 있으므로 용량 감소가 필요할 수 있다. 장기간 치료시에는 신기능 및 간기능을 정기적으로 확인해야 한다.

4. 이상반응

1) 신경계

(1) 투여 초기 및 고용량 투여시 피로, 졸음 등을 야기하는 진정작용을 유발할 수 있다. 졸음, 무뎠진 감정 (numbed emotion), 어지러움, 손가락의 미세한 진전, 반응시간 지연, 운동실조, 착란, 두통, 근육 쇠약 등이 나타날 수 있다.

(2) 벤조디아제핀계 약물의 장기투여시 특히 고령자에서 때때로 호흡기능장애를 수반하는 의식장애가 매우 드물게 나타날 수 있으며 이러한 증상이 상당기간 지속될 수 있다.

(3) 고용량 또는 장기투여 환자에서 특히 언어장애(말을 느리게 하거나 발음이 불분명함), 보행 및 기타 운동 기능의 불안정, 성욕감퇴 등의 가역적인 이상증상이 나타날 수 있다.

(4) 치료용량에서도 전향기억상실이 발생할 수 있으며, 고용량일수록 발생 위험이 증가한다. 기억상실은 부적절한 행동을 동반할 수 있다.

2) 정신 질환

(1) 특히 고령자나 소아에서는 안절부절함, 초조, 신경과민, 급성 초조 상태, 불안, 자살경향 빈번한 근육경련, 수면유도 및 수면유지장애, 공격성, 망상, 분노, 악몽, 환각, 정신병 등과 같은 역설적 반응이 나타날 수 있으므로 이러한 경우에는 투여를 중지한다.

(2) 우울증에 대한 사전병력이 있는 경우 벤조디아제핀계를 사용하는 동안 우울증이 나타날 수 있다.

(3) 장기간 사용시 내성 및 의존성이 발생할 수 있다.

3) 시각 장애

고용량 또는 장기투여 환자에서 복시, 눈떨림과 같은 증상이 발생할 수 있으며 이러한 반응은 가역적이다.

4) 호흡기계

고용량 투여시 호흡 억제가 발생할 수 있다. 특히 호흡기능이 저하된 환자(예 : 기관지 천식), 뇌손상 환자, 호흡기능 부전환자에서 발생할 수 있으며 악화될 수도 있다.

5) 소화기계

구갈, 변비, 식욕감퇴, 구역

6) 피부 및 피하조직 장애

매우 드물게 발진, 두드러기 등의 피부반응이 나타날 수 있으며, 전세계의 시판 후 보고에서 치명적인 결과를 초래한 몇몇 사례를 포함한 스티븐스-존슨증후군, 독성표피괴사용해와 같은 이상반응이 보고되었다.

7) 고용량 또는 장기투여 환자에서 체중증가와 같은 증상이 발생할 수 있으며 이러한 반응은 가역적이다.

8) 비뇨기계

시판 후 보고에서 소변정체와 같은 이상반응이 보고되었다.

9) 전신작용

저체온증이 나타날 수 있다.

5. 일반적 주의

1) 정신분열증이나 다른 정신 질환을 앓고 있는 환자에게 벤조디아제핀계열은 1차 치료용이 아닌 보조요법만으로 추천된다.

2) 우울증과 관련된 불안 또는 우울증을 나타내는 환자에 있어서 이 약은 반드시 충분한 병용치료와 함께 사용되어야 한다. 이 약과 같은 벤조디아제핀계의 단독사용은 자살을 유발할 수 있다. 여러 역학 연구에 따르면 우울증 유무에 관계없이 다른 벤조디아제핀계 약물과 수면제로 치료받은 환자에서 자살 및 자살 시도가 증가한 것으로 나타났다. 이러한 연구들에서 이 약에 사용할 수 있는 데이터는 매우 제한되어 있다. 시판 후 조사에서 이 약 사용 시 자살 행동 사례가 보고되었으며, 보고된 모든 사례에는 교란 요인이 있었다.

3) 감정 불안정과 관련된 불안상태를 치료하기 전에, 환자가 보조 치료를 필요로 하는 우울장애를 겪고 있지 않은지 확인되어야 한다.

4) 일반적인 항불안효과를 목적으로 사용할 때에는 가능한 한 단기간 투여한다. 많은 경우 총치료기간은 4-12주를 넘지 않도록 해야 하며 장기간 투여가 필요한 경우 정기적으로 환자의 증상을 재평가한 후 투여한다. 투여를 중지할 경우에는 점진적으로 감량하여야 한다.

5) 일부 이상 반응(예 : 진정, 근육 쇠약)은 환자의 집중 및 반응 능력에 손상을 야기할 수 있으므로, 이러한 능력이 특히 중요시되는 상황(예 : 차량 및 기계 조작)에서 위험이 발생할 수 있다.

6) 벤조디아제핀계 약물치료에 의해 신체적 및 정신적 의존성이 일어날 수 있으며 장기간 투여 환자, 고용량 투여 환자, 알코올 중독력 환자, 약물 남용력 환자에서 의존성 발생 위험성이 증가된다. 의존성에 대한 위험성은 몇 주간 이 약을 매일 투여하는 경우에도 발생할 수 있고, 고용량을 투여하는 특정환자뿐만 아니라 치료 용량 범위에서도 발생할 수 있다. 장기간 투여시에는 치료의 유익성과 위험성을 면밀히 검토한 후 결정한다.

7) 간질에 대한 내성

이 약을 포함한 벤조디아제핀계로 간질을 치료하는 경우, 치료중에 항경련제 효능의 감소(내성의 발현) 가능성이 고려되어야 한다.

8) CYP2C19 대사저하환자

CYP2C19 대사저하환자의 경우 대사가 잘되는 환자에 비해 활성대사체인 N-데스메칠클로바잠의 농도가 증가될 수 있으므로 이 약에 대한 용량 조절이 필요할 수 있다.

9) CYP2C19 저해제와의 병용

칸나비디올(Cannabidiol) 등의 CYP2C19 저해제를 함유하는 제품과의 병용은 N-데스메칠클로바잠(NCLB)의 노출을 증가시킬 수 있으며, 이에 따라 졸림 및 진정과 같은 이상반응의 증가를 야기할 수 있다.

CYP2C19 저해제와 병용 시에는 이 약의 용량 조절이 필요할 수 있다. 칸나비디올(Cannabidiol)을 함유하는 제품 중 의약품으로 허가된 제품이 아닌 경우 칸나비디올(cannabidiol)의 함량이 알려져 있지 않고 품질이 일정하지 않기 때문에 이 약과 함께 복용하면 안된다.

6. 상호작용

1) 알코올과 병용 섭취는 이 약의 생체이용률을 50%까지 상승시켜 이 약의 효과를 증가시킬 수 있다.

2) 특히 고용량을 투여할 경우에 다른 중추신경억제제(항정신병약, 항불안제, 특정 항우울제, 항경련제, 진정성 항히스타민제, 마취제, 마약성 진통제, 진정제, 수면제 등)와의 병용투여에 의해 상승효과가 나타날 수 있다.

3) 이 약을 포함한 벤조디아제핀계 약물과 마약류의 병용투여는, 상가적인 중추신경계 억제 효과로 인해 진정, 호흡억제, 혼수상태 및 사망의 위험성을 증가 시킨다. 벤조디아제핀계 약물과 마약류의 병용투여 시 투여 용량 및 투여기간을 제한하도록 한다.

- 4) 간질치료에 이 약을 다른 항경련제와 병용투여 할 경우 환자의 기본 항경련제 치료와 상호작용이 발생할 수 있으므로 정기적인 뇌전도(EEG)검사를 통해 용량을 조절해야 한다.
- 5) 발프로산과 병용투여시 발프로산의 혈중농도가 상승될 수 있으므로 이들 약물의 혈중농도를 측정한다.
- 6) 이 약과 병용투여시 페니토인의 혈중농도가 상승될 수 있으므로 이들 약물의 혈중농도를 측정한다.
- 7) 카르바마제핀 및 페니토인은 이 약이 N-데스메칠클로바잠으로 대사되는 반응을 증가시킬수 있다.
- 8) 이 약과 병용투여시 근이완제, 진통제, 아산화질소 등의 효과가 증강될 수 있다.
- 9) 약물대사효소저해제(시메티딘 등)와 병용투여시 이 약의 작용이 증강되거나 연장될 수 있다.
- 10) 마약성 진통제와 병용투여시 쾌감을 유발시킬 수 있으며 이로 인해 정신적 의존성이 증가될 수 있다.
- 11) 강력하거나 중등도의 CYP2C19 저해제는 이 약의 활성대사체인 N-데스메칠클로바잠의 노출을 증가시킬 수 있다. 강력한 CYP2C19 저해제(예: 칸나비디올, 플루코나졸, 플루복사민, 티클로피딘) 또는 중등도의 CYP2C19 저해제(예: 오메프라졸)와의 병용투여시에는 용량 조절이 필요하다
- 12) 이 약은 약한 CYP2D6 저해제이다. CYP2D6에 의해 대사되는 의약품(덱스트로메토르판, 피모자이드, 파록세틴, 네비보롤)은 용량조절이 필요하다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

- 1) 시판 후 안전성평가 자료에 임신 중 노출에 대한 데이터는 제한적이다.

코호트 연구로부터 수집된 많은 양의 자료에서 임신 초기(first trimester) 동안 벤조디아제핀계 약물 노출에 따른 기형 발생의 증가는 입증되지 않았다. 그러나 환자-대조군 역학 연구에서 벤조디아제핀계 약물 노출에 따른 구순열 및 구개열 발생의 증가가 관찰되었다.

임신 중기(second trimester) 및/또는 후기(third trimester) 동안 벤조디아제핀계 약물을 투여한 후에 태아 움직임 감소 및 태아 심박수 변동성이 보고되었다.

출산 또는 임신 후기 중 이 약의 투여는 신생아의 호흡곤란 및 무호흡증을 포함한 호흡 억제를 유발시킬 수 있으며, 이러한 증상은 신생아에서 영아 저긴장 증후군(floppy infant syndrome)의 증상 및 징후로 알려진 진정 징후, 체온저하, 근긴장저하, 잘 빨지 못하는 수유장애(sucking disorder)(체중증가를 저해할 수 있다)와 같은 질환과 연관될 수 있다.

또한, 임신 후기 동안 장기간 벤조디아제핀계 약을 복용한 산모에게서 태어난 영아는 신체적 의존이 발생할 수 있고 출산 후 금단증상(신경과민, 진전, 과긴장 등)이 발생할 위험이 있다. 출산 후 신생아의 적절한 모니터링이 필요하다.

2) 이 약은 태반을 통과한다. 임신중의 투여에 대한 안전성이 확립되어 있지 않으므로 임부 및 피임하지 않은 임신가능성 있는 여성에게 투여하는 것은 권장되지 않는다. 치료상의 유익성이 위험성을 상회한다고 판되는 경우에만 투여한다.

임신 가능성이 있는 여성에게는 임신 중 이 약 사용의 위험성 및 유익성에 대해 알려야 한다.

3) 동물실험에서 생식독성이 입증되었다.

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

8. 소아에 대한 투여

소아(3세 이상)에는 간질보조치료의 목적에 한하여 사용할 수 있다

이 약은 6개월에서 3세 사이의 소아에 대하여 제한된 사용경험이 있다. 따라서, 항경련제 치료의 유익성이 위험성을 상회한다고 판단되는 경우를 제외하고는 6개월에서 3세 사이의 소아에게는 사용되어서는 안된다.

9. 고령자에 대한 투여

고령자에서는 졸음, 어지러움, 근육 쇠약 등의 이상반응이 나타나기 쉬워 심각한 부상을 초래할 수 있는 추락의 위험이 증가하므로 용량감소가 추천된다.

10. 과량투여시의 처치

1) 알코올 등 다른 중추신경 억제제와 함께 중독된 경우에는 치명적인 결과를 초래할 위험이 있다.

2) 이 약을 과량투여 한 경우 가능한 다양한 요법을 고려하는 것이 추천된다.

환자의 의식이 있다면 구토를 유도해야 하며, 환자의 의식이 없을 경우 기도를 확보하면서 위세척을 실시해야 한다. 만약 위를 비울 필요 없다면, 흡수를 줄이기 위해 약용탄을 투여해야 한다. 호흡기계 및 심혈관계 기능에 대해 특별히 주의를 기울여야 한다.

3) 벤조디아제핀계에 중독되었을 경우 중추신경계의 억제정도에 따라 다양한 증상이 나타난다. 경미한 경우에는 졸음, 정신착란 및 깊은 수면과 같은 증상이 나타나고, 심각한 경우에는 운동실조, 근육긴장저하, 저혈압, 호흡 억제, 드물게 혼수, 매우 드물게 사망 등의 증상이 나타날 수 있다.

4) 플루마제닐 (벤조디아제핀 수용체 길항제)은 해독제로 유용할 수 있다.