

사용상의주의사항

1. 경고

1) 자살충동과 자살행동 : 항뇌전증약을 복용한 환자에서 자살충동 또는 자살행동을 보이는 위험성이 증가되므로 항뇌전증약을 치료받은 환자는 자살충동 또는 자살행동, 우울증의 발현 또는 악화 및 기분과 행동의 비정상적 변화에 대하여 모니터링되어야 한다. 항뇌전증약을 처방받는 뇌전증과 다른 많은 질병은 그 자체가 이환 및 사망, 치료기간 동안의 자살충동과 자살행동의 위험성증가와 관련된다. 따라서, 처방자는 항뇌전증약 처방시 환자의 치료기간 동안 자살충동 또는 자살행동과 치료될 질병간의 연관성 유무 및 이 약의 유효성을 함께 고려한다.

2) 이 약의 용량은 항상 페니토인 나트륨 당량(PE, phenytoin sodium equivalent)으로 표시된다. 그러므로 이 약이 PE로서 용량 표시될 때, 이 약을 페니토인 나트륨으로 대체하거나 혹은 그 반대의 경우라 하더라도 추천 용량에 있어서 어떠한 조정을 하지 말아야 한다.

그러나 이 약은 비경구 페니토인과는 용법에 있어서 중요한 차이를 가지고 있음에 주의해야 한다. 페니토인은 50mg/min이 최대 정맥주사 주입 속도인 반면, 이 약의 최대 정맥주사 주입속도는 150mg PE/min이다 (용법 · 용량 항 참고).

3) 페니토인은 소발작(결신발작, absence seizures)에는 효과적이지 않다. 만약 강직간대발작과 소발작이 동시에 존재한다면, 병용 약물 요법이 추천된다.

4) 앰플주사제는 용기절단시 유리파편이 혼입되어, 부작용을 초래할 수 있으므로 사용시 유리파편 혼입이 최소화 될 수 있도록 신중하게 절단사용하되, 특히 어린이, 노약자 사용시에는 각별히 주의해야 한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것.

- 1) 이 약, 이 약의 구성성분, 페니토인 또는 다른 히단토인계 화합물에 과민반응이 있는 환자
- 2) 동서맥, 동방블록, 2·3도 방실 블록, 아담스-스톡스 증후군(Adams- Stokes syndrome) 환자(비경구 페니토인은 심실의 자동성에 영향을 끼침.)
- 3) 심근경색(3개월 이내) 환자
- 4) 중증의 혈액 및 골수장애 환자
- 5) 급성 간혈성 포르피린증 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 심혈관계 질환 환자

이 약은 저혈압과 심각한 심근 기능부전 환자, 서맥환자(50회/분 미만)에서는 주의하여 사용되어야 한다. 심방·심실 전도 저하, 심실 세동, 그리고 때로는 사망을 포함하는 심각한 심혈관 반응이 페니토인과 포스페니토인 투약 후에 보고되었다. 저혈압은 이 약을 고용량 및/또는 고 주입 속도로 정맥 투여하였을 때 발생할 수 있으며, 심지어 추천 용량과 속도 이내인 경우라도 발생할 수 있다. 투입 속도의 감소 혹은 약물의 중단이 필요할 수 있다(용법·용량 항 참고).

이 약 투여 후 고령자, 소아(특히 영아) 또는 위독한 병이 있는 환자에서 중증의 합병증이 보고되었다. 그러므로 이 약의 초회용량 정맥주사 시 면밀한 심장 모니터링이 요구된다.

급성 심혈관 질환 사건이 발생한 환자는 저혈압의 증가 위험이 있으므로 세심한 모니터링을 필요로 한다.

2) 혈액장애 환자

3) 폐부전 환자

4) 갑상샘기능저하증 환자

5) 중증의 피부 이상반응

이 약은 박탈피부염, 피부점막안증후군(스티븐스-존슨 증후군) 그리고 독성표피괴사용해(리엘증후군)와 같은 중증의 피부 이상반응을 야기할 수 있다. 비록 중증의 피부 반응이 경고 없이 발생하지만, 환자들은 과민성 징후나 증상(피부발진, 물집, 열, 가려움 또는 기타 증상)에 관하여 주의를 받아야 하고, 유의할만한 증상·징후가 발생할 경우 즉시 의사에게 의학적 조언을 구해야 한다. 만약 발진이 나타났다면 의사는 환자에게 치료를 중단하고 권고해야 한다. 만약 발진이 경증(홍역과 유사한 또는 성홍열모양)이라면, 치료는 발진이 완전히 사라진 후에 계속할 수 있다. 만약 발진이 약물 재투약 후에 다시 발생한다면 추가적인 포스페니토인 혹은 페니토인의 투약은 금기시된다.

출판된 문헌들은 흑인 환자에서 피부발진, 피부점막안증후군(스티븐스-존슨 증후군), 독성표피괴사용해(리엘증후군)를 포함하는 과민반응의 위험이 증가할 것으로 제시한다.

카르바마제핀을 사용한 중국계 환자들에서의 시험에서 스티븐스-존슨 증후군, 독성표피괴사용해 발생 위험과 HLA-B*1502(HLA B 유전자의 유전적 대립 유전자 변이체)간의 강한 연관성이 발견되었다. 제한적인 증거는 피부점막안증후군(스티븐스-존슨 증후군), 독성표피괴사용해(리엘증후군)와 관련된 약물(페니토인 포함)을 투여한 아시아계환자들에게서 HLA-B*1502가 피부점막안증후군(스티븐스-존슨 증후군), 독성표피괴사용해(리엘증후군) 발생 위험인자임을 제시한다.

대만인, 일본인, 말레이시아인, 태국인 환자를 대상으로 한 유전체 수준 연관 환자-대조군 연구에서 기능이 저하된 CYP2C9*3 변이체 보유자에게 중증피부이상반응의 위험 증가가 나타났다.

문헌들은 페니토인, 두 개 방사선치료 그리고 코르티코스테로이드의 점진적 감소가 복합적으로 있을 경우 홍반 다형의 발생, 스티븐스-존슨 증후군, 독성표피괴사용해의 발생과 관련된 것으로 보고하고 있다. 이러한 상황에서 동일 환자에게 구조적으로 유사한 화합물(예, 바르비투르산염, 석시니미드, 옥사졸리딘디온, 그리고 다른 관련 있는 화합물)을 사용하는 경우에는 주의가 필요하다.

중증의 피부반응인 피부점막안증후군(스티븐스-존슨 증후군)과 독성표피괴사용해(리엘증후군)는 백인종에서는 10,000명의 신규 사용자 중 1 ~ 6건 정도 발생하는 것으로 추정되고 있으나, 몇몇 아시아 국가(예를 들어, 태국, 말레이시아, 그리고 필리핀)에서는 그 위험은 더 높은 것으로 추정된다.

6) 항경련제 과민증후군(AHS)과 간독성 환자

항경련제 과민증후군(AHS)은 약물로 유도되는 치명적일 수 있는 드문 다발성 장기 증후군으로, 페니토인을 포함한 항경련제의 투여와 관련이 있다. 열, 피부박리, 림프절병증 그리고 다른 다기관 병리가 치료 첫 2 ~ 4 주 이내에 발생할 수 있으나 3개월 이상 항 경련제를 투여받은 경우에도 보고되었다. 작용기전은 알려져 있지 않다. 간독성은 종종 이 과민 증후군과 관련되어 있다. 급성 간부전, 황달, 간비대와 상승된 혈청 아미노전달효소 수치를 포함하는 급성 간독성이 또한 보고되었다. 급성 간독성으로부터의 회복은 신속하긴 하나 치명적인 결과가 나타날 수 있다.

이 약은 백혈구증가증, 호산구증가증, 관절통과 같은 급성 간독성 징후가 나타나면 즉시 사용을 중단하고, 재투약하지 않는다.

극히 드물기는 하지만 확인환자, 가족력이 있거나 과거에 이 증후군을 경험한 환자 및 면역 억제 환자에서 과민반응의 발병률이 증가될 수 있다. 이 증후군은 이미 감작된 사람에서 좀 더 중증으로 나타난다. 만약 환자가 AHS로 진단되면 포스페니토인이나 페니토인은 중단하고 적절한 보조 치료를 제공한다.

7) 림프절종창 환자

양성 림프절 비대, 거짓림프종, 림프종, 그리고 호지킨병(Hodgkin's Disease)을 포함하는 림프절병증(국소 혹은 전신)이 비록 인과관계는 정립되어 있지는 않으나, 페니토인의 투약과 관련이 있다. 그러므로 이 약의 투약을 중단하기 전에 다른 종류의 림프절 병리를 제외시키는 것이 중요하다. 림프절 침범이 상기에서 기술된 과민증후군의 일부로서 예를 들어 발열, 발진 그리고 간 침범과 같은 혈청병을 닮은 증상과 징후와 함께 혹은 없이 나타날 수 있다. 림프절병증의 모든 경우에서, 장기간의 추적 관찰이 지시되고 대체 항뇌전증 약물을 사용하여 발작의 조절을 성취하기 위해 모든 노력을 기울여야 한다.

8) 급성 독성 환자

만약 혈장 페니토인 농도가 최적 치료 범위 이상으로 연장된다면 섬망, 정신병 혹은 뇌병증 등의 혼동 상태 혹은 드물게 비가역적인 소뇌 기능부전이 일어날 수 있다. 혈장 페니토인 농도는 급성 독성의 첫 징후시에 결정되어야 한다(용법·용량항의 최적치료농도 모니터링 항 참고). 만약 혈장 페니토인 농도가 초과되었다면, 이 약의 용량은 감소되어야만 한다. 만약 증상이 지속적이라면 이 약의 투약은 중단되어야 한다.

9) 신질환 혹은 간질환 환자

이 약은 신질환 및/또는 간질환 환자 혹은 저알부민혈증 환자에 있어서 주의를 기울여 사용되어야 한다. 손상된 간기능 혹은 신기능을 가진 환자, 고령자 혹은 위독하게 아픈 환자에 있어서는, 용량 변경이 필요하다(용법·용량 항 참고). 이 환자들은 페니토인 독성의 조기 징후 혹은 이 약과 페니토인 약동학에 있어서의 변경 때문에 이상 반응의 중등도에 있어서의 증가를 보일 수 있다.

이 약에 의해 제공되는 인산 부하는 포스페인 나트륨 mg 당 0.0037 mmol 인산이다. 이 약이 심각한 신장애 환자와 같이 인산 제한을 요하는 환자에게 투약될 때에는 주의하여야 한다.

10) 감각 장애 환자

전체적으로 감각 장애는 이 약에 노출된 환자의 13 % 정도에서 발생한다. 이 약의 정맥주사 직후 혹은 주입 동안 사타구니에 일시적인 가려움, 작열감, 따듯함 혹은 얼얼함이 느껴질 수 있다. 이 감각들은 알레르기 반응의 징후와 일치하는 것은 아니며 더 느린 정맥주사 주입 속도를 사용하거나 일시적으로 주입을 중단함으로써 최소화되거나 없어질 수 있다.

11) 당뇨 환자

페니토인은 당뇨 환자들에 있어서 혈당을 상승시킬 수 있다.

12) 알코올 섭취 환자

만성 알코올 섭취는 혈장 페니토인 농도를 감소시키는 반면 급성 알코올 섭취는 혈장 페니토인 농도를 상승시킬 수 있다.

4. 이상반응

다음의 이상반응이 이 약을 투여받은 성인을 대상으로 한 임상시험에서 보고되었다. 이 목록은 또한 페니토인의 급성 그리고 만성 사용 이후 보고된 이상반응들을 포함하고 있다.

포스페니토인 또는 페니토인의 정맥주사 시 발생하는 중요한 임상적 이상반응은 심장혈관허탈 및/또는 중추신경 억제(CNS depression)이다. 이 약을 정맥주사로 빠르게 투여했을 때 저혈압이 나타날 수 있다.

이 약의 사용시 임상시험에서 가장 흔하게 발생되었던 이상반응은 안구진탕, 어지럼, 가려움, 감각이상, 두통, 졸림, 실조이다. 이러한 이상반응은 감각이상과 가려움증을 제외하고 페니토인의 정맥주사 투여와 흔하게 관련이 있다. 그러나 포스페니토인 투여시 더 자주 관찰되었고, 이 약을 근육주사하는 경우보다 정맥주사하는 경우 더 자주 나타났다. 이러한 이상반응은 용량 및 투여속도와 관련이 있다.

항뇌전증약을 치료받은 환자는 자살충동 또는 자살행동, 우울증의 발현 또는 악화 및 기분과 행동의 비정상적 변화를 보인다. 11종의 다른 항뇌전증약을 사용하여 199개의 위약-대조 임상 시험(단독요법과 부가요법)을 분석한 결과 항뇌전증약 복용환자는 위약 투여환자와 비교시 약 2배의 자살충동 또는 자살행동의 위험을 보였다. 12주의 치료기간 동안 자살행동 또는 자살충동 발생율은 27,864명의 항뇌전증약 치료환자에서 0.43 %였으며 16,029명의 위약 투여 환자에서는 0.24 %였다. 이는 치료받은 530명 환자 중 한명은 자살충동 또는 자살 행동을 보인 것을 의미한다. 동 약물 치료 환자에서 4건의 자살이 있었고 위약 치료 환자에서의 자살은 없었다. 그러나, 자살 예수가 너무 적어 이 약과 자살의 연관성을 결론지을 수는 없다. 항뇌전증약 복용에 의한 자살충동 또는 자살행동의 위험증가는 약물치료를 시작 초기 1주에 관찰되었고 치료기간 동안 지속되었다. 대부분의 임상시험은 24주 이상을 초과할 수 없었으며 24주를 초과한 자살충동 또는 자살행동의 위험은 평가할 수 없었다. 자살충동 또는 자살행동 위험은 분석된 11종의 항뇌전증약에서 일관적이었다. 다양한 작용기전과 사용범위를 가진 항뇌전증약에서의 위험성 증가는 어떤 효능으로든 사용된 모든 항뇌전증약에 대해서도 위험성이 있음을 나타낸다. 그 위험성은 분석된 임상시험에서 연령(5 ~ 100세)에 따라 차이가 나지는 않았다.

다음은 위약보다 더 많이 발생한 모든 이상반응으로 빈도는 매우 자주($\geq 1/10$), 자주($1/100, < 1/10$), 때때로($\geq 1,000, < 1/100$) 및 빈도불명으로 구분된다.

1) 혈액 및 림프계

빈도불명의 백혈구감소증, 과립백혈구감소증, 무과립구증, 골수 억제를 동반하거나 동반하지 않는 범혈구감소증, 혈소판감소증, 재생불량성 빈혈, 림프절병증. 이상반응의 일부는 치명적임

2) 면역계

빈도불명의 아나필락시스/아나필락시스모양 반응, 과민반응, 결절동맥주위염, 면역글로불린 비정상

3) 대사 및 영양

빈도불명의 고혈당증, 식욕장애

4) 정신계

자주 이상황홀감, 때때로 신경질, 혼동상태, 비정상적인 사고

5) 신경계

매우 자주 안구진탕, 어지럼, 자주 감각이상, 실조, 졸림, 두통, 떨림, 불균형, 이상미각, 혼미, 구음장애, 때때로 감각저하, 반사 증가, 반사 저하, 빈도불명의 추체외로장애, 페노치아진계 또는 다른 신경이완 약물들에 의해 유도되는 것과 유사한 무도병, 근육긴장이상 및 자세고정불능을 포함하는 운동이상증, 졸음, 운동신경연축, 불면, 강직 발작, 장기간 페니토인 치료를 받은 환자에서 현저한 감각 말초 다발신경병증이 보고되었다. CNS 및 감각장애와 관련된 이상반응의 발생과 중증도는 높은 용량과 속도에서 더욱 크게 나타났다.

6) 눈

자주 흐려보임, 시각 장애, 때때로 겹보임

7) 귀 및 미로

자주 귀울림, 어지럼, 때때로 난청

8) 심장

빈도불명의 중증의 심장독성 반응과 심실 전도 저하(서맥과 모든 단계의 심장 차단을 포함), 무수축 심실 세동과 심혈관 허탈

9) 혈관

자주 혈관확장, 저혈압

10) 호흡기계, 흉부, 종격

빈도불명의 폐렴, 호흡정지를 포함하는 호흡기능 변화, 이상반응의 일부는 치명적임.

11) 소화기계

자주 구역, 구강 건조, 구토, 때때로 혀의 감각저하, 빈도불명의 잇몸증식, 변비

12) 간담도계

빈도불명의 독성 간염, 간세포 손상

13) 피부 및 피하조직

매우 자주 가려움증, 자주 반상출혈, 때때로 발진, 수포성, 표피박리성 또는 자반성 피부염, 홍반루프스, 피부점막안증후군(스티븐스-존슨 증후군), 독성표피괴사용해(리엘증후군)를 포함하는 더 중증이고 드문 형태 포함, 빈도불명의 남성형다모증, 다모증, 얼굴모양의 거칠어짐, 입술 비대, 페로니병, 뒤뮈트랑구축, 두드러기

14) 근골격 및 결합조직

때때로 근력약화, 근육단일수축, 근육연축, 빈도불명의 전신홍반루프스(SLE), 다관절염

15) 신장 및 비뇨기계

빈도불명의 간질신장염

16) 전신 및 투여부위 상태

자주 주사부위 이상반응, 주사부위 통증, 무력증, 오한, 빈도불명의 따뜻한 느낌, 서혜부 저림

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

실험실 수치의 변화 경향성은 이 약으로 치료받은 환자들에서는 관찰되지 않았다.

5. 일반적 주의

1) 환자 및 보호자에게 항뇌전증약이 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 한다.

2) 중단 후 유발된 발작/뇌전증중첩증

항뇌전증 약물의 갑작스런 중단은 발작의 빈도를 증가시킬 수 있으며, 뇌전증중첩증 유도할 수 있다.

3) 치료중에 간 · 신장기능검사, 혈액검사를 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(예, 운전 또는 기계조작)을 수행하는 환자에 있어서 주의가 요구된다(이상반응 항 참고).

6) 국소독성(Purple Glove 증후군 포함)

포페니토인의 말초 정맥주사 후 Purple Glove 증후군(부종, 피부변색 및 주사부위 원위부 통증 등)이 보고되었다. 이 증상은 혈관박출과 연관이 있을 수도 있다. 주사 후 수일 경과 후에도 증후군이 나타나지 않을 수도 있다.

7) CYP2C9 대사

페니토인은 CYP450 CYP2C9 효소에 의해 대사된다. 기능이 저하된 CYP2C9*2 또는 CYP2C9*3 변이체 보유자(CYP2C9 기질의 중간 또는 느린대사자)에게 페니토인 혈장 농도 증가 및 그에 따른 독성 위험이 있을 수 있다. 기능이 저하된 CYP2C9*2 또는 CYP2C9*3 대립유전자의 보유자로 알려진 환자에게 임상 반응에 대한 면밀한 관찰이 권고되며, 혈중 페니토인 농도에 대한 관찰이 필요할 수 있다.

6. 상호작용

1) 다른 약물과의 상호작용

이 약의 투여 후에 일어날 수 있는 약물 상호작용은 페니토인과 상호작용이 있다고 알려진 약물들에서 발생하는 것으로 기대되어지는 것이다. 페니토인 대사는 포화될 수 있고 동일한 대사 경로를 거치는 다른 약물들은 혈장 페니토인 농도를 변화시킬 수 있다. 혈장 페니토인 농도를 증가시키거나 감소시키는 많은 약물들이 있다. 동일하게 페니토인 또한 그것의 강력한 효소 유도 가능성 때문에 다수의 다른 약물들의 대사에 영향을 준다. 혈장 페니토인 농도의 결정은 특별히 가능한 약물 상호작용이 의심되는 경우에 특히 유용하다(용법·용량의 치료학적농도 모니터링 항 참고).

포스페니토인이 페니토인으로 전환되는데 영향을 주는 약물은 없는 것으로 알려졌다.

페니토인은 혈장 단백질과 광범위하게 결합하여 길항 치환을 하기 쉽다. 알부민에 매우 잘 결합하는 약물들은 또한 포스페니토인의 미결합 분율을 증가시켜 포스페니토인의 페니토인으로의 전환 속도를 증가시킬 수 있다. 페니토인은 주로 간 CYP2C9와 CYP2C19 효소에 의해 대사된다. 페니토인의 배설, 즉 혈중 농도는 이 효소의 저해제(예, 설파페나졸, 플루코나졸, 보리코나졸, 플루복사민, 오메프라졸, 티클로피딘)와 유도제(예, 리팜피신, 세인트존스워트, 카르바마제핀)의 영향을 받을 수 있다.

페니토인 대사의 억제제는 혈장 페니토인 농도의 심각한 증가를 유도할 수 있고 페니토인 독성의 위험을 증가시킬 수 있다. 페니토인은 또한 간 약물대사 효소의 강력한 유도제이기도 하다.

다음의 약물 상호작용은 가장 흔하게 일어나는 페니토인과 관련된 약물 상호작용이다.

(1) 혈장 페니토인 농도를 증가시킬 수 있는 약물 :

CYP2C9 저해 - 항암제(플루오르우라실), 아졸계 항진균제(케토코나졸, 이트라코나졸, 플루코나졸, 미코나졸), 글리벤클라미드

CYP2C19 저해 - 펠바메이트

CYP2C9/2C19 저해 - 아자프로파존, 플루복사민, 니페디핀, 설프랄린, 티클로피딘, 톨부타미드

기전 불명 - 급성 알코올 섭취, 아미오다론, 암포테리신 B, 클로람페니콜, 딜티아젬(고용량), 디설피람, 플루옥세틴, H2-길항제(시메티딘), 할로탄, 이소니아지드, 메틸페니데이트, 에스트로겐, 오메프라졸, 페노티아진, 페닐부타존, 살리실레이트, 숙시니미드(에토숙시미드), 설펜아미드, 트라조돈, 빌록사진

(2) 혈장 페니토인 농도를 감소시킬 수 있는 약물

CYP2C9/2C19 유도 - 리팜피신

기전불명 - 만성 알코올 남용, 디아족시드, 엽산, 넬피나비르, 수크랄페이트, 테오필린, 비가바트린, 세인트존스워트(넬피나비르정(1.250 mg 1일 2회)과 페니토인 캡슐(300 mg 1일 1회)을 병용 시 넬피나비르의 혈장 농도는 변하지 않았으나 총 페니토인과 미결합페니토인의 AUC가 각각 29 %, 28 % 감소되었으므로 페니토인 혈중 농도의 모니터링이 필요하다.)

(3) 혈장 페니토인 농도를 증가시키거나 혹은 감소시킬 수 있는 약물

기전불명 - 항암제, 카르바마제핀, 클로르디아제폭시드, 시프로플록사신, 디아제팜, 페노바르비탈, 발프로산나트륨, 발프로산, 특정 제산제

페니토인이 페노바르비탈 혈장 농도에 미치는 영향과 유사하게, 발프로산나트륨과 발프로산의 농도에 대한 페니토인의 영향도 예측할 수 없다.

(4) 고암모니아 혈증 위험을 증가시킬 수 있는 약물: 발프로산

페니토인과 발프로산 두 가지 약물을 병용투여하는 환자는 고암모니아 혈증의 증상 및 징후를 관찰해야 한다.

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

CYP3A4 유도 - 항암제(테니포시드), 시클로스포린, 에리트로마이신, 메타돈, 신경근육차단제(판쿠로늄, 베쿠로늄), 니카르디핀, 니페디핀, 프라지관텔, 베라파밀

CYP2C9/2C19 유도 - 클로르프로파미드

CYP1A2 유도 - 테오필린

기전불명 - 항생제(독시사이클린, 리팜피신, 테트라사이클린), 항응고제(와르파린), 항진균제(아졸계), 코르티코스테로이드, 심혈관계약물(디곡신, 니모디핀, 퀴니딘), 푸로세미드, 글리벤클라미드, 호르몬(에스트로겐, 경구용 피임제), 라모트리진, 정신작용약(파록세틴, 클로자핀), 비타민 D

P-당단백질(P-glycoprotein) 유도 - 테노포비르알라페나미드, 아파티닙

진정한 약동학적 상호작용은 아니라 하더라도, 삼환계 항우울제와 페노치아진계 약물들은 민감한 환자들에 있어서 뇌전증 상태에 빠지기 쉽게 할 수 있으므로 이 약의 용량을 조절될 필요가 있다.

(6) 약력학적 상호작용

페니토인을 파록세틴 또는 설트랄린과 병용 시 발작의 역치를 낮출 수 있다.

페니토인은 혈당을 증가시킬 수 있으므로 인슐린 또는 경구용 항당뇨병약(글리벤클라미드, 톨부타미드)의 용량 조절이 필요할 수 있다.

2) 약물/실험실 검사 상호작용

(1) 페니토인은 혈장 T4의 농도를 감소시킬 수 있다. 페니토인은 또한 덱사메타손 혹은 메티라폰 검사에 있어서도 낮은 결과를 유도할 수 있다. 이것은 인위적인 것이다. 페니토인은 증가된 혈당 혹은 ALP와 γ -GTP의 혈장 농도를 증가시킬 수 있다. 페니토인은 혈중 칼슘수치와 혈중 당 대사 검사에서도 영향을 줄 수 있다.

(2) 페니토인은 혈장 엽산 수치를 낮출 가능성도 있다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

임신 중 페니토인 약동학의 변경 때문에 발작의 빈도 증가가 나타날 수 있다. 혈장 페니토인 농도의 주기적 측정이 임신한 여성에 대한 치료에 있어 적절한 용량 조절에 대한 가이드로서 중요하다(용법·용량의 치료학적 농도 모니터링 항 참고). 그러나 출산후 원래 농도로의 회복이 아마도 지시될 것이다.

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

출생전 페니토인에의 노출은 선천성 기형과 이상 발달의 위험을 증가시킬 수 있다. 대기형(구안지 구열(orofacial clefts)과 심기형), 소기형(두개 안면 이상, 손톱 및 손가락, 발가락 형성부전), 성장 이상(소두증)과 정신적 결함의 빈도 증가는 임신 중 페니토인을 단독 혹은 다른 항뇌전증약과 병용으로 페니토인을 복용한 뇌전증 여성으로부터 태어난 소아에서 보고되었다. 임신 중 페니토인을 투약받은 어머니를 둔 소아에서 신경아세포종을 포함하는 악성 종양의 몇몇 보고된 케이스도 있었다. 임신 중에 항뇌전증약(페니토인 및/또는 다른 약물)으로 치료받은 뇌전증 여성에게서 태어난 소아의 기형 발생은 약 10 %이며 이는 일반적인 집단에서보다 약 두 세배 많은 수치에 해당한다. 그러나, 이 증가된 위험에 대하여 항뇌전증약과 뇌전증과 관련된 다른 요인들의 상대적인 기여도는 불명확하며 대부분의 경우에 특정 항뇌전증 약물에 대하여 특정 발달 기형의 원인을 찾을 수도 없다.

임신 마지막 달에는 비타민 K 투여가 필요하다. 이 약을 받는 임부의 신생아는 출혈 경향에 대하여 모니터링 되어야 하고 만약 필요하다면 추가의 비타민 K를 투여하여야 한다.

페니토인에서 보고된 것과 마찬가지로 임신 중 포스페니토인을 투여받은 랫트의 차산자에서 태자 독성, 발달 독성 그리고 최기형성이 관찰되었다. 이 약을 투여받은 임신한 토끼의 차산자에서는 발생학적 영향이 관찰되지 않았다. 75 mg/kg 이상의 페니토인을 투약받은 임신한 토끼의 차산자에서 기형이 보고된 바 있다.

이 약이 모유로 이행되는지에 대하여는 알려진 바 없다. 경구용 페니토인의 투여 이후, 페니토인은 모유에 저 농도로 이행되는 것으로 나타났다. 그러므로, 이 약을 복용중인 여성에 대하여는 수유는 추천되지 않는다.

8. 소아에 대한 투여

이 약은 소아에서는 안전성이 확립되어 있지 않다. 소아(8명; 5 ~ 10세)에 대한 제한된 약동학 자료에서 이 약의 초회 용량을 투여 받은 소아 뇌전증지속증 환자에서 혈장 포스페니토인, 총 페니토인 그리고 미결합된 페니토인 온도-시간 프로파일은 성인 뇌전증지속증 환자에서의 프로파일과 주요한 차이를 보이는 징후는 없었다.

9. 보관 및 취급상의 주의

- 1) 냉장보관(2 ~ 8 °C)한다.
- 2) 희석되지 않은 제품은 24시간까지 실온(8 ~ 25 °C)에서 보관할 수 있다.

10. 적용상의 주의

배합금기 : 이 약물은 아래 언급된 것들을 제외한 다른 의약품과 혼합되어서는 안된다.

이 약은 주입 전 5 %의 포도당 혹은 생리식염 주사액으로 반드시 1.5 ~ 25 mg PE/mL 범위의 농도로 희석 되어야 한다(용법·용량항의 희석에 대한 정보 참고). 이 약은 희석 후 즉시 사용하여야 한다.

단회로만 사용하여야 한다. 개봉 후, 사용되지 않은 제품은 폐기되어야 한다.

특정 문제를 야기하는 용기(vial)는 사용되어서는 안 된다.

11. 기타

- 1) 과량투여

구역, 구토, 기면, 빈맥, 서맥, 무수축, 심장 정지, 저혈압, 실신, 저칼슘혈증, 대사성 산증 그리고 사망이 이 약의 과량 투여의 경우에서 보고되었다.

이 약의 독성의 초기 증상은 급성 페니토인 독성과 관련된 증상이다. 이것들은 안구진탕, 운동실조증, 그리고 언어운동장애이다. 다른 증후들은 진전, 과반사, 기면, 얼버무리는 말, 구역, 구토, 혼수상태 그리고 저혈압을 포함한다. 잠재적으로 치명적인 호흡 저하 혹은 순환 저하의 위험이 있다. 독성이 발현되는 혈장 페니토인 농도에 관하여는 개인별로 현저한 편차가 있다. 측면 응시 안구진탕증은 20 mg/L에서, 운동실조증은 30 mg/L에서 그리고 언어운동장애와 기면은 혈장 농도가 40 mg/L 초과일 때 발생한다. 그러나, 50 mg/L와 같은 높은 혈장 페니토인 농도는 독성의 증거가 없는 것으로 보고되었다. 페니토인 치료 농도의 25 배의 양이 투약되면, 혈장 페니토인 농도는 100 mg/L 초과를 유발하지만, 완전한 회복이 된다.

치료는 이 약이나 페니토인 과량투여에 대한 알려진 해독제가 없기 때문에 명확하지 않다. 호흡기계와 순환기계의 적절성이 주의깊게 관찰되어야 하며, 적절한 보조 요법이 취해져야 한다. 혈액투석은 페니토인이 혈장 단백질과 완전하게 결합하지 않았을 때에 고려될 수 있다. 전체 교환 수혈이 소아의 중증 중독 치료에 사용되었다. 급성 과량투여에서 알코올을 포함한 다른 CNS 억제제 사용의 가능성을 염두에 두어야 한다.

포름산염과 인산염은 포스페니토인의 대사체들이다. 그러므로, 과량투여 후의 독성의 징후에 기여할지도 모른다. 포름산염 독성의 증후는 메탄올 독성의 증후와 비슷하며 심각한 음이온차 대사성 산증과 관계가 있다. 신속하게 전달된, 다량의 인산염은 잠재적으로 감각이상증과 관련된 저칼슘혈증, 근육 경련 그리고 발작을 유발할 수 있다. 이온화된 유리 칼슘 농도는 측정될 수 있으며, 만약 농도가 낮은 경우는 치료 가이드를 따라야 한다.

2) 비임상 안전성 자료

포스페니토인의 전신 독성은 유사한 노출에서 페니토인의 독성과 정량적으로 그리고 정성적으로 유사하다.

포스페니토인에 대한 발암성 연구는 이용가능하지 않다. 포스페니토인이 페니토인의 전구체이기 때문에, 페니토인과 관련된 발암성 연구가 외삽될 수 있다. 간세포 종양의 증가된 빈도가 랫트에 대한 3개의 시험중 1개의 시험에서 그리고 마우스에 대한 3개의 시험중 2개의 시험에서 페니토인의 투약 후에 관찰되었다. 림프종이 또한 마우스의 감수성 있는 종에서 발견되었다. 이 설치류 종양의 임상적 중요성에 대하여는 확실치 않다.

유전 독성 연구는 포스페니토인이 in vitro에서 박테리아나 혹은 포유류 세포에서 돌연변이를 높이지 않는다는 것을 보여주었다. 포스페니토인은 대사 활성화의 존재 하에서 배양된 V79 중국 햄스터의 폐 세포에서 염색체를 파괴하였다. 그러나, in vivo 마우스 골수 소핵 시험에서는 포스페니토인은 염색체를 파괴하지 않았다. 페니토인은 in vivo에서 유전독성을 나타내지 않았다. 정맥주사 혹은 근육주사 후 국소 불편 혹은 부주의한 말초정맥 투여는 페니토인에서보다 포스페니토인에서 덜 심각하며 일반적으로 부형제 주사시에 관찰되는 것과 비슷한 수준이다. 포스페니토인이 동맥내 불편을 유도할 가능성은 평가되지 않았다.

