

클로자릴® 정 25mg,100mg

클로자핀



【현약목록 및 그 분량】

주성분 : 클로자릴정 25mg	
이 약 1정(95mg)중, 클로자핀(별구)	25mg
클로자릴정 100mg	
이 약 1정(380mg)중, 클로자핀(별구)	100mg

【성상】

항색의 원형 정제

【효능·효과】

1. 악재내성 정신분열증 환자 혹은 심한 추체외로계 부작용(특히, 지진성 운동장애)을 일으키는 환자
2. 병력과 최근 임상 상태로 미루어 보아, 자살 행동 위험이 있는 정신분열증 또는 분열 정동장애 환자의 자살 행동 위험 감소

【용법·용량】

이 약의 치료용량은 환자의 임상 상태에 따라 조절되어야하며, 가능한 최소유효량을 투여해야 한다. 저혈압, 발작 또는 진전의 위험을 최소화하기 위해서는 신중한 용량 조절과 복용법의 분할이 필요하다. 권장용량은 아래와 같다 :

1. 성인
 - ① 초기 용량 : 제1일에는 12.5mg(25mg 정제1/2)을 1회 혹은 2회 투여한 다음, 제2일에는 25mg정제 1장을 1회 혹은 2회 투여한다. 내약성이 좋은 경우에는 매일 25~50mg씩 증량하여 2~3주째에 1일 300mg까지 투여할 수 있다. 그런 다음, 필요한 경우에는 주 1회 또는 2회(주 1회 증량이 바람직함)로 1일 용량을 50mg 내지 100mg 씩 더 증량할 수 있다.
 - ② 유효 용량 범위 : 대부분의 환자에서는 200mg~450mg을 1일 2~4회 분할 투여하여 항정신병 효과를 기대할 수 있으나 어떤 환자들은 1일 용량 600mg까지 요구되기도 한다. 1일 총투여량이 균등하게 나누어지지 않을 경우에는 취침시에 최대량을 복용하도록 한다.
 - ③ 최대 용량 : 어떤 경우에는 적정 효과를 얻기위해 1일 900mg까지 용량을 증가시켜야 할 경우도 있는데 이때 최대 개인별 증량은 100mg으로 한다. (1일 용량이 450mg을 초과하는 경우에는 이들 용량에서 발생할 수 있는 부작용, 특히 발작 증가의 가능성이 반드시 고려되어야 한다.)
 - ④ 유지 용량 : 최고 치료효과를 달성한 후 대부분의 환자들은 좀더 낮은 용량으로 치료를 계속할 수 있고, 1일 용량 150mg~300mg이 되도록 조심스럽게 감량해야 한다. 치료는 최소한 6개월 동안 계속되어야 한다. 1일 용량이 200mg을 초과하지 않는다면, 저녁시간에 1회 투여하는 것도 가능하다.
 - ⑤ 치료 종료 : 클로자릴 치료를 끝내려는 경우에는 1~2주에 걸쳐서 점진적으로 감량해야 한다. 갑작스러운 치료 중단이 필요한 경우에는(예, 백혈구 감소증), 환자의 정신상태와 금단증상(정신병 증상의 재발 및 글린성 변동 증상)에 대해 세심하게 관찰되어야 한다.

- ⑥ 클로자릴로 치료 재개 : 이전의 이 약 투여 이래 그 기간이 2일 이상 경과되었다면, 제1일에 12.5mg(25mg 정제1/2)을 1회 혹은 2회 투여하면서 치료가 재개되어야 한다. 이 용량에서 내약성이 좋은 경우에는 초기 치료시에 권장되었던 것보다 더 빠르게 치료용량까지 조정하는 것이 가능하다. 하지만, 처음 사용시에 호흡정지나 심박동 정지를 일으켰던 환자들에게는 비록 이들이 지속적으로 성공적으로 관리되고 있다 하더라도 상당한 주의가 요구된다.
- ⑦ 기존의 항정신병약제에서 클로자릴로의 전환 일반적으로 클로자릴은 기존의 항정신병약제와 병용투여되어서는 안된다. 현재 다른 경우용 항정신병약제 치료 중인 환자에게 클로자릴 치료를 개시해야 할 경우에는, 다른 항정신병약제를 감량하거나 서서히 감량하여 중단해야 한다. 임상상황에 따라 의사는 클로자릴 투여를 개시하기 전에 다른 항정신병약제 투여를 중단할 것인지 그렇지 않을지를 판단하도록 한다.

2. 특이집단에서의 투여

- 1) 고령자 고령자에 대한 치료는 특히 저용량(제 1일에 이 약으로서 12.5 mg)으로 시작되어야 하고 그 후 용량은 1일 25mg을 초과해서는 안된다.
- 2) 경련의 병력이 있는 환자 또는 신장, 심혈관계 장애 환자 경련의 병력이 있는 환자, 또는 신장, 심혈관계 장애 환자(주의: 중증 신장, 심혈관계 장애 환자는 금기 참고)에는 초기용량으로 제 1일에 12.5 mg으로 1회 투여하고, 소량씩 서서히 증량해야 한다.
- 3) 간장애 환자 간장애 환자에게는 낮은 초기용량과 느린 용량조정이 추천된다.
- 4) 소아 및 청소년 소아를 대상으로 한 임상 시험은 실시되지 않았다. 18세 미만 소아 및 청소년에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

【사용상의 주의사항】

1. 경고

- 1) 무과립구증 이 약은 생명을 위협하는 과립구감소증/무과립구증을 일으킬 수 있다. 그러므로 처방하는 의사, 지명된 약사 및 환자들은 반드시 CPMS(Clozapine Patient Monitoring System)에 등록해야 한다. 이 약은 다음의 조건을 만족하는 정신분열증 환자에게만 제한되어 사용되어야 한다.
 - ① 표준 항정신병약물요법에 반응이 없거나 불내성인 환자
 - ② 자살행동을 다시 일으킬 위험이 있다고 판단되는 정신분열증 또는 분열정동장애 환자
 - ③ 이 약 투여전에 백혈구와 갑별 백혈구 측정에서 정상(3,500/mm³ 이상)이며 호중구 수치가 정상(2,000/mm³ 이상)인 환자.
 - ④ 치료 전기간 동안 정기적인 백혈구수와 호중구 수치 측정이 가능한 환자여야 한다. (처음 18주 동안은 매주 마다, 그 후에는 적어도 4주마다 측정, 클로자핀 투여 완전 중단 4주 동안 측정) 이 약을 처방하는 의사는 필요한 안전성 검사를 준수해야 한다. 매 검진 때마다 환자들은 발생하는 모든 종류의 감염에 대해 발생 즉시 담당의사에게 알려야 함을 주지시켜야 한다. 특히 인후통이나 발열같은 독감 유사증상이나 그 외 감염의 증상에 대해서는 특히 주의를 기울여야 한다. 이런 증상은 호중구 감소증을 나타내는 증상일 수도 있다.

2) 발작

- 이 약은 발작과 연관성이 있다. 용량은 발작을 예측하는 중요한 인자로 보이며 용량이 높을수록 더 많이 나타날 수 있다. 발작의 경향이 있거나 발작을 일으킬 다른 소인이 있는 환자에게 이 약을 투여할 때 주의해야 한다. 의식을 잃었음에도 환자 자신이나 타인에게 중대한 위험을 야기시킬 수 있는 활동에 참여하지 않도록 환자를 지도해야 한다.
- 3) 심근염 시판 후 안전성 자료 분석결과에 따르면 이 약은 치명적인 심근염 위험 증가와 관련이 있으며 한정되지는 않지만 특히 치료 후 첫 1개월 동안에 그러하였다. 심근염이 의심되는 환자에서 이 약의 사용은 즉시 중단되어야 한다.
- 4) 기타 심혈관계 및 호흡기계 이상반응 심신이 나타나거나 나타나지 않는 기립성 저혈압이 발생할 수 있다. 드물게, 허탈이 심해질 수 있으며 호흡 및/또는 심장지가 동반될 수 있다. 기립성 저혈압은 빠른 증량과 연관된 초기 용량적정 기간 동안 발생하는 경향이 있다. 마지막 투여 이후 짧게 투약을 중단한 환자(예, 2일 이상)는 12.5mg 1일 1회 또는 1일 2회로 투여를 시작해야 한다. 투여 초기에 허탈, 호흡정지 및 심장정지가 벤조디아제핀이나 다른 항정신병 약물을 투여받고 있는 환자에서 발생하였기 때문에 벤조디아제핀이나 다른 항정신병 약물을 복용하는 환자에게 이 약의 투여를 시작할 때 주의해야 한다.
- 5) 치매 연관 정신질환 동반 고령 환자에서의 사망률 증가 비정형 항정신병 약물을 복용하고 있는 치매 연관 정신질환 동반 고령 환자에서 이 약은 위약대비 사망위험을 증가시킨다. 이 환자군을 대상으로 실시한 17개의 위약 대조 임상시험분석(시험기간 최빈값 : 10주) 결과, 비정형 항정신병 약물 투여 환자에서 이 약 투여 환자군의 사망 위험이 위약 투여 환자에 비해 1.6~1.7배 높았다. 10주 동안 진행된 이들 임상시험기간 동안, 이 약 투여 환자군에서의 사망률은 약 4.5%였고 위약 투여 환자군에서는 약 2.6%였다. 사망 원인은 다양하였지만 사실상 대부분은 심혈관계에, 심장발작, 급사나 감염(예, 폐렴)인 것으로 나타났다. 이 약은 치매 연관 정신병 치료제로 사용승인 받지 않았다.
- 6) 장맥혈전증 위험 항정신병 약물 사용시 이상반응으로 정맥혈전증이 보고된 바 있다. 항정신병 약물을 투여 받은 환자들에서 정맥혈전증에 대한 후천적 위험요소가 자주 나타남에 따라 이 약을 사용하기 전과 사용하는 중에 정맥혈전증을 일으킬 수 있는 모든 위험요소를 확인해야 하며 예방 조치를 취해야 한다.

2. 다음 환자에게는 투여하지 말 것

- 1) 이 약 및 이 약의 구성성분과 과민증의 병력이 있는 환자
- 2) 중독성 또는 특이체질에 의한 과립구감소증/무과립구증의 병력이 있는 환자(이전의 화학요법에 의한 병력은 제외)
- 3) 골수 기능이 손상된 환자
- 4) 알코올 및 다른 중독성 정신질환, 약물중독, 혼수상태 환자
- 5) 모든 형태의 순환성 부전 및 중추신경억제 환자
- 6) 중증의 신장, 심장 질환(예, 심근경색)
- 7) 난치성 간질 환자
- 8) 구역, 식욕감퇴 또는 황달과 관련된 활동성 간질환 환자 : 진행성 간질환, 간기능 부전 환자
- 9) 정기적인 혈액 검사가 불가능한 환자
- 10) 마비성 장폐색 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 1) 1차 골수기능이상의 병력을 가진 환자
- 2) 경련의 병력이 있는 환자
- 3) 경증에서 중증도의 신장, 심혈관계 장애 환자(중증의 신장, 심장 장애환자는 금기 참고)
- 4) 벤조디아제핀이나 다른 항정신병 약물을 복용하는 환자
- 5) 흡연(담배/카복스내장 환자)
- 6) 고령자
- 7) 중증 뇌기능장애 환자
- 8) 전립선비대 환자

4. 이상반응

- 1) 안전성 프로파일 요약 클로자핀의 이상반응은 무과립구증을 제외하고는 그 악리작용에 근거, 대부분 예측 가능하다. 이 약과 관련된 대부분의 중대한 이상 반응은 무과립구증, 발작, 심혈관계 영향과 발열이었다. 가장 흔한 이상 반응은 졸림/진전, 어지러움, 빈맥, 변비 및 과다 점액분비였다. 이상반응은 다음과 같이 정의된 빈도에 따라 나열되었다; 매우 자주(≥1/10), 자주 (≥1/100, <1/10), 때때로 (≥1/1,000, <1/100), 드물게(≥1/10,000, <1/1,000), 매우 드물게(<1/10,000), 및 빈도 불명, 각 빈도군 내에서 이상반응은 중증도가 낮아지는 순서로 정렬되었다.

《표1. 자발보고 및 임상시험에서 보고된 치료관련 이상반응》

혈액계	자주	백혈구 감소증/백혈구수 감소/호중구 감소증, 호산구 증가증, 백혈구 증가증
때때로	무과립구증	
드물게	빈혈	
매우 드물게	혈소판 감소증, 혈소판 증가증	
대사 및 영양	자주	체중 증가
자주	체중 증가	
드물게	당뇨병 악화, 당내성 저하, 당뇨병의 발병	
매우 드물게	케톤산증, 고삼투양성 혼수, 중증의 고혈당, 고콜레스테롤혈증, 고중성지방혈증	
정신계	자주	구음장애(dysarthria)
때때로	망상(환각)(dysphemia)	
드물게	초조, 안절부절	
신경계	매우 자주	졸음/진전, 어지러움
자주	발작/경련/간대상 근경련, 추체외로 증상, 정좌불능, 진전, 강직, 두통, 수면장애/악몽, 불면, 운동과다증, 불보명발음	
때때로	신경/관절/자극성중추근(NMS)	
드물게	혼중, 헛소리(delirium)	
매우 드물게	지연 이상 운동, 강박박동성 증상	
눈	자주	시야 흐림

심장계	
매우 자주	빈맥
자주	심전도 변화, 흉통/협심증, ECG변화
드물게	순환기계 허탈, 부정맥, 심근염, 심장약염/심장심술
매우 드물게	심근병증, 심장정지
혈관계	
자주	심신, 기립성 저혈압, 고혈압
드물게	혈전색전증(폐색전증과 심부정맥혈전증 포함)
호흡기계	
드물게	섭취한 음식의 폐흡입, 폐렴과 치명적일 수 있는 하기도 감염
매우 드물게	호흡억제, 호흡정지
위장관계	
매우 자주	변비, 과다침분비
자주	구역, 구토, 구강건조, 식욕부진, 설사
드물게	심장 관련
매우 드물게	장폐쇄증/장폐색/대변 막힘, 이하선 비대
간·담도계	
자주	간효소 수치 증가
드물게	혈장장애, 간염, 담낭염/담낭염
매우 드물게	전격성 간괴사
피부 및 피하조직	
자주	발진
매우 드물게	피부 반응
신장 및 비뇨기계	
자주	노 지류, 요실금
매우 드물게	사이질 신장염
생식기계	
매우 드물게	자숙 발기증
일반적장애	
자주	양성 고열, 발한/제온 조절의 이상, 피로, 열
매우 드물게	설명되지 않은 갑작스러운 사망
검사치에 대한 영향	
매우 드물게	Creatine Phosphokinase 수치 증가

Torsades De Pointes와 연관된 것으로 보이는 심실성빈맥, 심장정지, QT 간격연장이 매우 드물게 관찰되었으나, 이 약과의 결정적인 인과관계를 나타내지 않았다.

2) 자발보고 및 문헌에서 보고된 이상 반응 (빈도 불명)

이상 염거면 이상 반응은 이 약의 시판 후 임상 경험, 즉 자발보고 및 문헌 보고로부터 얻어진 것이며 MedDRA 시스템 기관계에 따라 분류되었다. 이 반응들은 불확실한 표본수의 인구집단으로부터 자발적으로 얻어졌으며 교란 인자를 포함할 수 있으므로 빈도를 추정할 근거가 충분하지 않아, 그 발생 빈도는 '불명'으로 처리되었다. 이상 반응은 중증도가 감소하는 순서로 열거되었다.

《표2. 자발보고 및 문헌보고에서 얻어진 이상 반응(빈도 불명)》

면역계	혈관부종, 백혈구파괴혈관염
신경계	골관절 증추근, EEG 변화
심장계	치명적일 수 있는 심근경색, 흉통/ 협심증
호흡기계	비흡입
위장관계	설사, 복부 불편감/ 가슴쓰림/ 소화불량, 대장염
간, 담도계	간 지방증, 간괴사, 간독성, 간섬유증, 간경화증, 간 손상/간, 담즙 정체성, 그리고 이들이 혼합된과 같이 생명을 위협하는 결과를 초래하는 간질환을 포함하는 간장애, 치명적이고 간이사의 대상이 되는 간부전
피부 및 피하조직	색소침착 장애
근골격계 및 결합조직	근육 약화, 근육 연축, 근육통, 전신홍반루프스(SLE)
신장 또는 비뇨기계	신부전, 아노증

- 3) 국내 시판 후 조사결과(총증례수 : 609례) 보고된 이상반응
 - ① 국내 시판 후 조사결과와 보고된 이상반응은 다음과 같으며, 이 약과의 관련 여부는 확실하지 않다. 감각감퇴증, 구음장애, 발기불능, 발진, 배뇨곤란, 병혈구감소증, 불면, 설사, 성기능부전, 소화불량증, 신장관기능, 신경증(강박병), 신장항진, 얼굴홍조, 안구운동발작(oculogyric crisis)
 - ② 의약품 이상반응력이 있는 환자군에서의 타액증가 등 이상반응 발현율이 의약품 이상반응 반응력이 없는 환자군에서 보다 통계적으로 유의하게 높게 나타났다.

5. 일반적 주의

- 1) 호산구 증가가 나타나고 호산구의 수치가 3,000/mm³ 이상이면 투약을 중단하고, 1,000/mm³ 이하가 된 후에 재투약을 하는 것이 권장된다.
- 2) 혈소판 감소증의 경우, 혈소판이 50,000/mm³ 이하가 되면 이 약의 투여 중단이 권장된다.
- 3) 심신을 동반하거나 동반하지 않는 기립성 저혈압이 발생할 수 있다. 드물게 이 약을 투여 받은 약 3,000명 중 1명) 허탈이 심할 수 있고 심장박동 정지나 호흡 정지가 동반될 수 있다. 이런 현상은 벤조디아제핀이나 다른 정신작용 약물을 함께 투여 할 때와 이 약의 빠른 용량 증가와 관련하여 초기 용량 조절 중에 잘 발생한다. 아주 드문 경우지만, 이런 현상이 1회 투약 후에 발생할 수도 있다. 그러므로 이 약의 투여를 시작하는 환자에 대해 면밀한 의료 감독이 요구된다. 파킨슨병 환자에게 이약을 투여하는 첫투여는 서있는 상태 및 바로 누운 상태에서의 혈압 관찰이 필요하다.
- 4) 심근경색 : 이 약 시판 후에 치명적일 수 있는 심근 경색이 보고되었다. 중대한 심장 기저질환 및 가능한 다른 요인 때문에 대부분의 경우 인과관계 평가는 어려웠다.
- 5) 육식 종에도 빈맥이 계속될 수 있으며, 부정맥, 승가률, 심부전의 증상이나 징후를 동반한다. 이런 현상은 투약 첫 달에는 드물게 나타나나 그 후에는 매우 드물게 나타난다. 이런 증상은나 심후가 발생한다. 재발의 심근경의 여부를 진단할 필요가 있다(특히 용량 조절 시기동안). 만일 심근경 진단이 확실하다면 이 약은 투여가 중단되어야 한다. 치료 후에, 같은 증상과 징후가 아주 드물게 발생할 수 있고 이것은 심근병증과 관련이 있을 수 있다. 추가의 조사가 수행되어야 하고, 만일 이것이 확인된 경우 치료상의 유의성이 위험성을 상회하는 것이 확실한 경우를 제외하고는 치료를 중단하여야 한다.

6) 안정적인 기존의 간경 이상 질환 환자는 이 약을 투여할 수 있다. 그러나 정기적인 간 기능 이상 검사가 필요하다. 이런 환자가 이 약을 복용하는 동안 구역, 구토, 식욕감퇴와 같이 간기능 이상의 증상이 발생하는 경우는 즉시 간 기능 검사가 행해져야 한다. 만일 이런 검사결과 수치가 임상적으로 유의한 수준까지 증가한다면거나 황달 증상이 나타나면 즉시 투약을 중단해야 한다. 간 기능 검사치가 정상 값으로 회복되어야만 치료가 다시 시작될 수 있다. 이런 경우에는 간 기능은 약을 새로 투여하기 시작한 후에 정상하게 모니터링 되어야 한다.

7) 이 약은 항콜린성 작용이 있으므로 몸매 이상반응이 나타날 수 있다. 전립선 비대, 좁은알부각각노성인 나타날 경우 신장한 의로 감독이 요구된다. 다양한 정도와 전연동장애(변비, 장폐쇄, 대변 막힘, 마비성장폐쇄)가 이 약과 관련되어 있다. 이런 이상반응은 아마도 이 약의 항콜린성 성질 때문에 나타나는 것 같다(이상반응형), 또는 경구투약. 이런 경우가 치명적인 경우도 있다. 결장직장의 병력을 갖고 있거나 아랫배에 수습 받은 적이 있는 환자과, 변비 유발 작용을 갖고 있는 약물(특히, 신경이완제, 우울증 치료제 및 파킨슨병치료제 등과 같은 항콜린성 작용약물)을 투여받고 있는 환자는 이 상황하 이 약복할 수 있으므로 특히 더 주의를 기울일 필요가 있다. 변비를 확인하고 적극적으로 치료를 하는 것이 중요하다.

8) 이 약을 투여 받는 환자는 특히 초기 3주 동안, 가장 높은 빈도로 38℃ 이상 일시적인 체온상승이 나타날 수 있다. 이것은 일반적으로 양호한 편이다. 때때로 이 증상은 백혈구의 증가과 관련이 있을 수 있으므로 열이 있는 환자는 감염 가능성이나 무과립구증의 발생 가능성을 배제하기 위해 신중하게 평가되어야 한다. 고열이 나 는 경우에는 신경이완제 약성종후군(NMS) 의 가능성도 고려되어야 한다. 신경이완제 약성종후군(NMS)으로 진단되면 이 약은 즉시 중단되어야 하며 적절한 의학적 방법이 적용되어야 한다.

9) 대사 변화 : 이 약을 포함한 비정형 항정신병약은 심혈관계/뇌혈관계 위험을 증가시킬 수 있는 대사 변화와 연관 되어 있다. 이러한 대사 변화는 고혈당, 이상지질혈증, 체중 증가를 포함할 수 있다. 비정형 항정신병약이 대사성증을 유발할 수 있지만, 이 계열의 각 약물 은 각각의 특이적인 위험성 프로파일을 가진다.

10)드문 경우로 고혈당 병력이 없던 환자에서 이 약을 투약하는 동안 중증의 고혈당 증상이기(극은 케토산증/고당투발성 혼수로 발전되다) 해발고된 적이 있다. 이 약의 사용과 인과관계가 명확하지 않지만, 이 약을 중단한 많은 환자에서라도 포도당의 농도가 정상으로 돌아왔고, 몇몇 환자에게서는 이 약의 재투여 후, 고혈당증이 다시 발생하였다. 당뇨병 환자의 당대사에 대한 클로자핀의 영향은 연구된 바 없다. 고혈당 병력이 있는 환자들에게서 내당능 장애, 중증의 고혈당증, 케톤산증 및 심무압성 혼수가 보고된 적이 있다. 당뇨병으로 진단받은 환자의 경우 비정형 항정신병약의 투여를 시작 시 혈당 조절 능력이 악화되지 않는지를 정기적으로 모니터링 해야 한다. 비정형 항정신병약을 투약하기 시작한 환자 중 당뇨병의 위험 인자를 가진 환자에 : 비만, 당뇨병의 가족력은 투여 시작 시점과 투여 중 정기적으로 공복 혈당 검사를 받아야 한다. 당뇨, 다뇨, 다식, 무력감 같은 고혈당증의 증상을 나타내는 투약환자에서는 약화 가능성이 고려되어야 한다. 비정형 항정신병약의 투여 중 고혈당 증상이 발생한 환자에서는 공복 혈당이 측정되어야 한다. 어떤 경우에는 비정형 항정신병 약의 투여 중단 시 고혈당이 소실되는 경우도 있지만 일부 환자에서는 의심되는 약물의 투여를 중단하였음에도 당뇨병 치료를 지속해야할 수도 있다. 약의 투여에 의해 유발성 있는 정도도 고혈당이 발생하는 환자는 이 약의 투여 중단이 고려되어야 한다. 다른 균형을 변화시켜 당 항상성을 약간 저해하거나 당뇨병전증을 드러내거나 기존의 당뇨병을 악화시킬 가능성 있다.

11) 지질이상 : 바람직하지 않은 지질 변화가 이 약을 포함한 비정형 항정신병약을 투여 받은 환자에서 관찰되었다. 이 약을 투여 받는 환자에게 투여 시작 시점과 투여 중

정기적으로 지질에 대한 임상 모니터링을 받을 것이 권장된다.

12) 이 약은 진정, 체중 증가를 일으킬 수 있고, 이로 인해 혈전색전증의 위험도가 증가할 수 있기 때문에 환자를 고정시켜두는 것은 피해야 한다.

13) 이 약은 진정작용과 간질발작의 역치를 낮추는 작용이 있기 때문에 운전이나 기계 조작은 피해야 하며 특히 투약 첫 몇 주에는 주의를 요한다.

14)몇몇 비정형 항정신병약제를 복용한 치매환자 군에서 뇌혈관 부작용의 위험 증가가 나타났다. 위험 증가의 메커니즘은 알려지지 않았다. 다른 항정신병약제나 다른 질병군 환자에서의 위험 증가가 배제되는 것은 아니다. 이 약을 투여할 때 뇌졸중의 위험 증가에 대해 주의해야 한다.

15) 이 약의 투여를 갑자기 중단한 후 급성 금단 증상이 보고된 바 있으므로 점진적으로 중단을 하는 것이 권고 된다. 갑작스런 치료 중단이 필요한 경우에(백혈구 감소증)는 환자에 대해 정신 질환 재발 및 심한 망, 두통, 구역, 구토 및 설사 등과 같은 불만성 반응으로 인한 금단증상의 출현을 주의 깊게 관찰해야 한다.

16)다른 항정신병 약제와 같이, 알려진 심혈관계 질환을 가지고 있거나 QT 간격 연장 의 가족력을 가진 환자에서 주의가 요구된다. 또한 다른 항정신병 약제와 같이, QTc간격을 증가시키는 것으로 알려진 약물과의 병용투여 시 주의가 요구된다.

6. 상호작용

- 골수 기능을 저하시킬 수 있는 소제가 있는 약물과의 병용되어서는 안된다.
- 이 약은 알코올, MAO 억제제의 중추제 및 마취제, 항히스타민제, 벤조디아제핀류와 같은 CNS 억제제의 중추에 대한 효과를 증강시킬 수 있다.
- 벤조디아제핀이나 다른 정신병 치료제를 병용하는 환자(최근에 이 약물들을 투여 받은 환자) 에서 이 약을 개시할 때 순환계부전의 위험이 증가하며 드로 경우로 심박동 정지나 호흡정지가 유발될 수도 있으므로 특별한 주의가 요구된다.
- 상가 작용의 가능성 때문에 항콜린성 약물, 혈압강화제, 호흡억제성 약물과의 병용 투여시에는 주의가 요구된다.
- 리튬이나 다른 중추신경계에 작용하는 약과의 병용투여는 신경이완제 약성종후군(NMS)의 발병 위험을 증가시킬 수 있다.
- anti-α-adrenergic 성질 때문에 이 약은 노르에피네프린 또는 주로 다른 α-adrenergic 약물의 혈압증가 작용을 감소시키거나, 에피네프린의 혈압상승을 약행시킬 수도 있다.

7) 비간질 환자에게서 간질발작을 시작시키는 것을 포함하는 그런 간질 발작에 대한 심각한 보고가 드물게 보고되고, 발프로산과 같이 이 약을 병용투여한 환자에게서 드물게 헛소리 증상이 보고된 바 있다. 이런 보고는 약력학적인 상호작용에서 기인했을 가능성이 있으며, 이 메커니즘은 아직 확인되지 않았다.

8) 다른 항정신병약제에서와 같이, QTc 간격을 증가시키거나 전해질 불균형을 야기시키는 것으로 알려진 약물과의 병용투여 시 주의가 요구된다.

9) 이 약은 많은 CYP450 동위효소(특히 1A2, 3A4)의 기질이다. 그러므로 개개의 동위 효소에 대한 효과에 의해 발생하는 대사적인 상호작용에 대한 위험은 감소된다. 그럼에도 불구하고, 다른 효소의 억제제나 유도제인 약물을 환자에게 병용투여 하는 것은 주의가 요구된다.

10)CYP450 2D6에 결합하는 것으로 알려진 심한계 항우울제, 페노치아진, lc 타입의 항부정맥제에서는 임상적으로 연관된 상호작용이 지금까지 밝혀진 바가 없다.

11) CYP450 3A4를 유도하는 것으로 알려진 약물과의 병용투여는 이 약의 혈장 중 농도를 감소시킬 수 있다.

① 3A4를 유도하는 것으로 알려진 약물(카르바마제핀, 페니토인, 리팜핀) : 이 약과의 상호작용이 보고되었다.

② 1A2의 유도제로 알려진 약물(오메프라졸, 흡연) : 흡연을 갑자기 중단하면, 혈장 중의 이 약물의 농도가 상승할 수 있고, 이로 인하여 이상 반응이 증가할 수 있다. 12)CYP450 동위효소의 작용을 억제하는 것으로 알려진 약물과의 병용투여는 이 약의 혈장 중 농도를 감소시킬 수 있다.

③ 이 약의 대사에 관련된 주 동위 효소를 억제하는 것으로 알려진 약물(시메티딘, 에리스로마시나신(3A4), 플루복사민과 시프로플록사신(1A2))

② 아졸계와 항진균제, 프로테아제 억제제 같은 CYP3A4의 강력한 억제제는 이 약의 혈장 중 농도를 또한 많이 상승시킬 수 있다. 그러나 상호작용은 아직까지 보고된 바 없다.

③ 카페인(1A2) 섭취에 의해 약의 혈장 중 농도가 상승할 수 있고, 연이어 5일간 카페인을 섭취하지 않으면 거의 50%까지는 감소한다. 그러므로 카페인 섭취 습관이 바뀌면 이 약의 용량 조절이 필요할 수 있다.

④ 파록세틴(1A2), 설프릴린, 플루옥세틴, 시탈로프람 같은 선택적인 세로토닌 재흡수 억제제를 병용 투여한 환자에게서 이 약의 혈장 중에서의 농도 상승이 보고된 바 있다.

⑤ 높은 단백질 결합을 갖고 있는 약물(예를 들어 파르핀 및 다국신)은 혈장 단백질로부터 이동을 하기 때문에 클로자핀은 이러한 약물의 혈장 대 회랑을 더 높일 수 있다. 필요 시 단백질 결합이 높은 약물의 투여 용량을 조절해야 한다.

7. 소아 및 청소년에 대한 투여

소아를 대상으로 한 임상 시험은 실시되지 않았다. 18세 미만 소아 및 청소년에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

8. 고령자에 대한 투여

① 치료 개시시 낮은 용량(제1일에 12.5mg, 1회)으로 투여하고, 연이어 중량은 1일 25mg을 초과하지 않는 것이 권고된다.

2) 이 약의 임상시험은 65세 이상에 대해서는, 그들의 약에 대한 반응이 나이가 더 적은 피험자들의 반응과 같은지의 여부를 판단 할 만큼 충분한 수의 피험자 수를 포함하지 않았다.

3) 이 약의 투여로 인해 기립성 저혈압이 나타날 수 있으며, 이 약을 투여 받은 환자 중에는 빈맥도 드물게 보고된 바 있으며 이것은 지속적일 수도 있다. 특히 심혈관계 기능이 손상된 고령자가 이런 영향을 더 쉽게 받을 수 있다.

4) 고령자에서는 특히 노약자나 변비같은 이 약의 항콜린 작용이 쉽게 나타날 수 있다.

5) 치매 관련 정신병인 고령 환자에서 이 약의 유효성 및 안전성에 대한 연구를 진행하지 않았다. 관찰 연구에서 항정신병약제로 치료한 치매 관련 정신병 고령 환자에서 사망이 증가하는 것으로 나타났다. 발표된 논문에 따르면 항정신병약제 치매에 따른 진전이 나타나거나, 심장이상(예, 심부정맥) 또는 폐이상에, 흡연이 있거나 없는 경우의 폐렴이 있을 때 치료한 경우 이 환자군에서 사망의 위험이 증가하는 경향이 있을 수 있다. 고령의 치매 환자군에 이 약 투여 시 주의해야 한다.

9. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성에게는 투여하지 않는다. 동물실험(설치류에서, 대량투여로 태자사망, 유산, 조산 등의 태자독성이 보고되었다. 또, 다른 페노티아진계(클로로프로마진의 일부 투여에서 신생아 진전 등이 나타났다)는 보고가 있다.

2) 임신 3기에 항정신병약을 복용한 임부로부터 출생한 신생아는 추체외로장애 및/또는 금단 증상이 나타날 위험성이 있다. 이러한 신생아에게 초조, 근육긴장완진,

근육긴장저하, 진전, 졸음, 호흡곤란, 섭식장애가 보고되었으며, 이러한 증상은 그 중증도에 있어서 다양했다. 일부 경우 이러한 증상들은 스스로 조절되었으나 다른 경우의 신생아들은 장기 입원 및 중환자실에서의 치료를 요하였다.

3) 동물에 대한 생식 독성 시험에서 이 약은 수태장애 또는 태아에 대한 유해성을 시사하지는 않았다. 그러나 임부에 대한 이 약 사용의 안전성은 확립되어 있지 않으므로, 이 약은 치료상의 유익성이 위험성을 상회하는 경우에만 임부에 투여하도록 한다.

4) 클로자핀 및 다른 항정신병 약물로 치료 받고 있는 환자는 무월경이 될 수 있다. 다른 항정신병 약물에서 클로자핀으로 전환할 경우, 정상 월경이 돌아올 수 있다. 그러므로 임신의 가능성이 있는 여성의 경우 적절한 피임 조치를 취해야 한다.

5) 동물에 대한 시험에서 이 약은 모유를 통해 분비된다는 것이 밝혀졌으므로 이 약 투여 중인 수유부는 수유를 중지해야 한다.

10. 과량 투여시의 처리

우발적이든 고의적이든 간에 과량 복용은 치사율이 12%에 이른다. 대부분의 치사는 심방비행 또는 폐출입에 의한 폐렴과 관련되어 나타나며, 이런 치사는 2,000mg 이상을 복용한 경우에 나타났다. 10,000mg 이상을 투여 받고서도 회복한 환자에 대한 보고도 있다. 그러나 주로 이전에 이 약을 복용한 적이 없는 몇몇 성인 중에는 400mg의 낮은 용량을 투여 받고서도 생명을 위협하는 혼수상태에 빠진 환자가 있으며, 그 중 한 명은 사망하였다. 어떤 환자의 경우 50mg에서 200mg까지의 투여에 의해서도 심한 진정 또는 치사하지 않는 혼수상태가 초래되었다.

1) 증상 또는 징후 : 졸음, 무기력, 무반응성, 혼수상태, 혼란, 환각, 격앙, 헛소리, 추체외로계 증상, 과도한 반사적응, 경련, 타액분비과다, 동공신대, 시야동통, 열민감성(심한체온저하를 야기할 수 있음), 저혈압, 허탈, 빈맥, 심부정맥, 폐출입성 폐렴, 호흡곤란, 호흡억제 또는 호흡중지

2) 처리

이 약에 특이적인 해독제는 없다.

- 복용 첫 6시간 내에 위세척과 활성탄 투여를 행한다(복약 투석과 혈액 투석은 효과가 없는 것 같다. 심장 모니터링, 호흡 관찰, 전해질과 산전기 평형 모니터링을 계속하면서 대증 요법을 행한다. 에피네프린을 사용하는 것은 에피네프린 반응 효과의 가능성 때문에 저혈압에 대한 치료요에서 제외해야 한다.
- 지연성 반응이 일어날 가능성이 있으므로 최소 5일 동안의 면밀한 의료감독이 필요하다.

11. 적응상의 주의(특별예방대책)

이 약과 무과립구증과의 연관 때문에 다음의 예방적 측정이 필수적이다.

- 골수 기능을 저하시키는 작용을 가진 약물들이 이 약과 같이 투여해서는 안된다. 작용 시간이 긴 속작용 정신병 치료제와의 병용을 피해야 한다. 병용은 잠재적으로 골수 억제 작용이 있을 수 있고, 이들 약물은 필요한 경우(과립구 감소증) 시제로부터 신중하게 제거하는 것이 불가피하기 때문이다.
- 1차 골수 기능 이상의 병력을 가진 환자는 이 약의 사용으로 얻는 유익성이 위험성을 상회할 때만 사용되어야 한다. 이런 환자는 이 약을 투여하기 전에 혈액학자에 의해 주로 깊게 관찰되어야 한다.
- 양성의 민중성 호중구 감소증 때문에 낮은 백혈구 수치를 나타내는 환자는 특별히 주의 깊게 관찰되어야 하며, 혈액학자의 동의하에 이 약을 투여하여야 한다.
- 백혈구수치와 호중구 수치(ANC)가 정상인 환자에게만 이 약이 투여 될 수 있게 하기 위하여 이 약을 투여 개시하기 전 10일 내에 총 백혈구 수치와 감별혈액수 검사

이투여져야 한다(백혈구 3,500/mm³이상, ANC 2,000/mm³ 이상). 이 약을 투여한 후, 백혈구 수치(가능하다면, ANC도 같이)는 18주 동안은 매주 모니터링 되어야 하고, 전체 투여기간동안은 적어도 4주에 한 번씩은 모니터링 되어야 한다. 이 약의 복용이 완전히 중지된 후, 4주 동안은 모니터링 되어야 한다. 어떤 환자 상당 때마다 환자에게 감염, 열, 복 따가움, 그 외 다른 감기 증상 이 나타나는 경우 즉시 담당하고 있는 의사에게 연락하라는 사실을 상기시켜야 하다. 어떤 감염의 증상이나 징후가 나타나는 경우에는 즉각 감별혈액수치검사가 이루어져야 한다.

5) 이 약을 투여한 후 첫 18주 동안 백혈구가 3,500/mm³에서 3,000/mm³ 사이, ANC이 2,000/mm³에서 1,500/mm³ 사이로 떨어지게 되면 적어도 일주일에 2회 이상 혈액학적 평가가 필요하다. 18주 후에는 백혈구가 3,000/mm³에서 2,500/mm³사이, ANC이 1,500/mm³에서 1,000/mm³으로 떨어지게 되면 일주일에 2회 이상 혈액학적 평가가 필요하다.

6) 이 약을 투여하는 동안 백혈구 수치 7기본값에서 많이 떨어진 경우에는 백혈구와 각각의 감별 혈액수치를 한 번 더 측정해야 한다. 백혈구 수치가 많이 떨어진것다는 표현은 백혈구가 한번에 3,000/mm³ 이상 떨어지거나, 3주 동안에 전체 감소한 합이 3,000/mm³ 이상임을 의미한다.

7) 만일 첫 투여 후 18주 동안 백혈구가 3,000/mm³, ANC이 1,500/mm³이하로 감소하거나, 18주 후에 백혈구가 2,500/mm³, ANC 1,000/mm³이하로 내려가면 즉각 투여정지가 이루어져야 한다. 이후 백혈구와 감별 혈액수치를 매일 측정해야 하며, 환자는 감기 유사 증상이나 다른 감염을 암시하는 증상이 나타나는지 주로 깊게 모니터링 되어야 한다. 이 약을 투여 중지한 후에도 혈액학적인 회복이 될 때까지 혈액학적 평가가 요구된다.

8) 이 약을 투여 중단한 후에도 백혈구 수치가 2,000/mm³, 호중구 수치(ANC)가 1,000/mm³ 이하로 감소하게 되면 이런 상황은 숙련된 혈액학자에 의해 관리되어야 한다. 가능 하다면, 이런 환자는 특수 혈액기관에 입원시켜 예방적 격리를 시키고, GM-CSF 또는 G-CSF의 투여를 지시할 수 있다. 호중구 수치가 1,000/mm³ 이상으로 회복 되면 이런 CSF 치료 중단이 권장된다.

9) 백혈구 감소에 의한 결과로 이 약을 투여 중단한 환자는 이 약에 다시 노출되어서는 안된다.

10)혈액학적인 값의 확인은 이를 연속된 날에, 2개의 혈액 수치를 측정하는 방법이 권장된다. 그러나 첫 번째 혈액수치 측정 후에 약의 투여는 중단되어야 한다.

11)18주 이상동안 이 약을 투여 받은 환자로써, 3일 이상 4주 이상의 기간동안 투약을 중단했던 환자도 백혈구 수치를 측정해야 하며 ANC도 매주 1회씩 6주 동안은 주기로 모니터링 되어야 한다. 만일 혈액학적인 이상이 발생하지 않으면 4주를 넘지 않는 간격으로 모니터링 한다. 다시 시작될 수 있다. 만일 이 약의 복용이 4주 이상 중단되었다면, 다음에 투약하는 18주 동안 매주 1회의 모니터링이 필요하다.

(표 1) 첫 투여 후 18주간 동안의 혈액 모니터링

혈구수치 측정		필요한 조치
백혈구 수치/mm ³ (L)	ANC/mm ³ (L)	
≥3,500(>3.5x10 ⁹)	≥2,000(>2.0x10 ⁹)	이 약의 투여를 지속한다.
3,000 – 3,500 (3.0x10 ⁹ – 3.5x10 ⁹)	1,500 – 2,000 (1.5x10 ⁹ – 2.0x10 ⁹)	이 약의 투여를 지속하되, 혈구수치가 안정화하거나 증가할 때까지 1주에 2회씩 혈액검사를 시행한다.
<3,000 (<3.0x10 ⁹)	<1,500 (<1.5x10 ⁹)	즉각 이 약의 투여를 중단하고 혈액학적 이상이 정상화될 때까지 매일 혈액검사를 시행하고 감염 여부를 모니터링한다. 환자에게 이 약을 다시 투약하지 않는다.

(표 2) 첫 투여 18주 이후의 혈액 모니터링

혈구수치 측정		필요한 조치
백혈구 수치/mm ³ (L)	ANC/mm ³ (L)	
≥3,000(>3.0x10 ⁹)	≥1,500(>1.5x10 ⁹)	이 약 투여를 지속한다.
2,500 – 3,000 (2.5x10 ⁹ – 3.0x10 ⁹)	1,000 – 1,500 (1.0x10 ⁹ – 1.5x10 ⁹)	이 약 투여를 지속하되, 혈구수치가 안정화하거나 증가할 때까지 1주에 2회씩 혈액검사를 시행한다.
<2,500 (<2.5x10 ⁹)	<1,000 (<1.0x10 ⁹)	즉각 이 약 투여를 중단하고 혈액학적 이상이 정상화될 때까지 매일 혈액검사를 시행하고 감염 여부를 모니터링한다. 환자에게 이 약을 다시 투약하지 않는다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항

- 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
- 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 물질 유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.

[저장방법] 기밀용기, 실온(1~30℃)보관

[포장단위] 50정, 날알모음포장

※ 최종재정년월일 : 2014년 5월 20일

※ 본 의약품은 엄격한 품질관리를 필한 제품입니다. 만약 사용기한 또는 유통기한이 경과되었거나 유통과정 중 변질·변태 또는 소손된 제품을 구입하였을 때에는 약국, 도매상, 병·의원 등을 통하여 즉시 교환하여 드립니다. 기타 자세한 문의사항은 당사 Customer Service Center(고객센터, Tel: 080-768-0800)로 문의하여 주시기 바랍니다.

※ 본 첨부문서 작성일자 2014년 5월 20일 이후 변경된 내용은 한국노바티스 홈페이지(<http://www.novartis.co.kr>) 또는 전화 080-768-0800을 통해 확인하실 수 있습니다. ※ 자세한 의약품 정보는 식품의약품안전처 온라인약도서관(<http://drug.mfds.go.kr>)을 참조하십시오. ※ 첨부문서에 기재되지 않은 부작용이 나타날 경우 의사나 약사 또는 한국약약품 안전관리원(www.drugsafe.or.kr)에 알려주시기 바랍니다.

제조의회사

Novartis Pharma Schweiz AG.
Möhlwilstrasse 118 3007
Bern, Switzerland

수입판매자

한국노바티스주식회사
서울시 중구 동일로 10 연세재단
세브란스빌딩 18층
Tel.080-768-0800