전문의약품
수입완제품

클로자릴®정 25mg 100mg

클로자핀

■원료약품의 분량 : 1정 중
- 클로자릴정 25mg :
  - 유효성분 : 클로자핀(EP) ································ 25.0mg
  - 첨가제(동물유래) : 유당수화물(소, 우유)
  - 기타 첨가제 : 스테아르산마그네슘, 옥수수전분, 콜로이드성이산화규소, 탤크, 포비돈
- 클로자릴정 100mg :
  - 유효성분 : 클로자핀(EP) ································ 100.0mg
  - 첨가제(동물유래) : 유당수화물(소, 우유)
  - 기타 첨가제 : 스테아르산마그네슘, 옥수수전분, 콜로이드성이산화규소, 탤크, 포비돈

■성상
- 클로자릴정 25mg : 황색의 원형 정제
- 클로자릴정 100mg : 황색의 원형 정제

■효능 · 효과
1. 약제내성 조현병 환자 또는 심한 추체외로계 이상반응(특히, 지연이상운동)을 일으키는 조현병 환자의 치료
2. 병력과 최근 임상 상태로 미루어 보아, 자살 행동 위험이 있는 조현병 또는 분열정동장애 환자의 자살 행동 위험 감소

■용법 · 용량 :

이 약의 치료용량은 환자의 임상 상태에 따라 조절 되어져야 하며, 가능한 최소유효량을 투여해야 합니다. 저혈압, 발작 또는 진정의 위험을 최소화하기 위해서는 신중한 용량 조절과 복용법의 분할이 필요합니다. 권장용량은 아래와 같습니다 :

1. 성인

① 초기 용량 : 제 1일에는 12.5mg(25mg 정제1/2)을 1회 혹은 2회 투여한 다음, 제 2일에는 25mg정제 1정을 1회 혹은 2회 투여합니다. 내약성이 좋은 경우에는 매일 25~50mg씩 증량하여 2~3주째에 1일 300mg까지 투여할 수 있습니다. 그런 다음, 필요한 경우에는 주 1회 또는 2회(주 1회 증량이 바람직함)로 1일 용량을 50mg 내지 100mg 씩 더 증량할 수 있습니다.

② 유효 용량 범위 : 대부분의 환자에서는 200mg~450mg을 1일 2~4회 분할 투여하여 항정신병 효과를 기대할 수 있으나 어떤 환자들은 1일 용량 600mg까지 요구되기도 합니다. 1일 총투여량이 균등하게 나누어지지 않을 경우에는 취침 시에 최대량을 복용하도록 합니다.

③ 최대 용량 : 어떤 경우에는 적정 효과를 얻기 위해 1일 900mg까지 용량을 증가시켜야만 할 경우도 있는데 이때 최대 개인별 증량은 100mg으로 합니다(1일 용량이 450mg을 초과하는 경우에는 이들 용량에서 발생할 수 있는 부작용, 특히 발작 증가의 가능성이 반드시 고려되어야 합니다.).

④ 유지 용량 : 최고 치료효과를 달성한 후 대부분의 환자들은 좀 더 낮은 용량으로 치료를 계속할 수 있고, 1일 용량 150mg~300mg이 되도록 조심스럽게 감량해야 합니다. 치료는 최소한 6개월 동안 계속되어야 합니다. 1일 용량이 200mg을 초과하지 않는다면, 저녁시간에 1회 투여하는 것도 가능합니다.

⑤ 치료 종료 : 클로자릴 치료를 끝내려는 경우에는 1~2주에 걸쳐서 점진적으로 감량해야 합니다. 갑작스러운 치료 중단이 필요한 경우에는(예: 백혈구 감소증), 환자의 정신상태와 금단증상(정신병 증상의 재발 및 콜린성 반동 증상)에 대해 세심하게 관찰되어야 합니다.

⑥ 클로자릴로 치료 재개 : 이전의 이 약 투여 이래 그 기간이 2일 이상 경과되었다면, 제 1일에 12.5mg(25mg 정제1/2)을 1회 혹은 2회 투여하면서 치료가 재개 되어야 합니다. 이 용량에서 내약성이 좋은 경우에는 초기 치료 시에 권장되었던 것보다 더 빠르게 치료용량까지 조정하는 것이 가능합니다. 하지만, 처음 사용 시에 호흡정지나 심박동정지를 일으켰던 환자들에게는 비록 이들이 지속적이고 성공적으로 관리되고 있다 하더라도 상당한 주의가 요구됩니다.

⑦ 기존의 항정신병약제에서 클로자릴로의 전환
일반적으로 클로자릴은 기존의 항정신병약제와 병용투여 되어서는 안 됩니다. 현재 다른 경구용 항정신병약제 치료 중인 환자에게 클로자릴 치료를 개시해야 할 경우에는, 다른 항정신병약제를 감량하거나 서서히 감량하여 중단해야 합니다. 임상상황에 따라 의사는 클로자릴 투여를 개시하기 전에 다른 항정신병약제 투여를 중단할 것인지 그렇지 않을지를 판단하도록 합니다.

2. 특이집단에서의 투여

1) 고령자
고령자에 대한 치료는 특히 저용량(제 1일에 이 약으로서 12.5mg)으로 시작되어야 하고 그 후 용량은 1일 25mg을 초과해서는 안 됩니다.

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 12.5mg 으로 1회 투여하고, 소량씩 서서히 증량해야 합니다.

3) 간장애 환자
간장애 환자에게는 낮은 초기용량과 느린 용량조정이 추천됩니다.

4) 소아 및 청소년
소아를 대상으로 한 임상시험은 실시되지 않았습니다. 18세 미만 소아 및 청소년에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았습니다.

■사용상의 주의사항

1. 경고

1) 무과립구증
이 약은 생명을 위협하는 과립구감소증/무과립구증을 일으킬 수 있습니다. 그러므로 처방하는 의사, 지명된 약사 및 환자들은 반드시 CPMS (Clozapine Patient Monitoring System)에 등록해야 합니다. 이 약은 다음의 조건을 만족하는 조현병 환자에게만 제한되어 사용되어야 합니다.
(1) 표준 항정신병약물요법에 반응이 없거나 불내성인 환자
(2) 자살행동을 다시 일으킬 위험이 있다고 판단되는 조현병 또는 분열정동장애 환자
(3) 이 약 투여 전에 백혈구와 감별 백혈구 측정에서 정상(3,500/mm^3 이상)이며 호중구 수치가 정상(2,000/mm^3 이상)인 환자.
(4) 치료 전기간 동안 정기적인 백혈구수와 호중구 수치 측정이 가능한 환자여야 합니다(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 합니다. 매 검진 때마다 환자들은 발생하는 모든 종류의 감염에 대해 발생 즉시 담당의사에게 알려야 함을 주지시켜야 합니다. 특히 인후통이나 발열같은 독감 유사증상이나 그 외 감염의 증상에 대해서는 특히 주의를 기울여야 합니다. 이런 증상은 호중구 감소증을 나타내는 증상일 수도 있습니다.

2) 발작
이 약은 발작과 연관성이 있습니다. 용량은 발작을 예측하는 중요한 인자로 보이며 용량이 높을수록 더 많이 나타날 수 있습니다. 발작의 경험이 있거나 발작을 일으킬 다른 소인이 있는 환자에게 이 약을 투여할 때 주의해야 합니다. 의식을 잃었을 때 환자 자신이나 타인에게 중대한 위험을 야기시킬 수 있는 활동에 참여하지 않도록 환자를 지도해야 합니다.

3) 심근염
시판 후 안전성 자료 분석결과에 따르면 이 약은 치명적인 심근염 위험 증가와 관련이 있으며 한정되지는 않지만 특히 치료 후 첫 1개월 동안에 그러하였습니다. 심근염이 의심되는 환자에서 이 약의 사용은 즉시 중단되어야 합니다.

4) 기타 심혈관계 및 호흡기계 이상반응
실신이 나타나거나 나타나지 않는 기립성 저혈압이 발생할 수 있습니다. 드물게, 허탈이 심해질 수 있으며 호흡 및/또는 심정지가 동반될 수 있습니다. 기립성 저혈압은 빠른 증량과 연관된 초기 용량적정 기간 동안 발생하는 경향이 있습니다. 마지막 투여 이후 짧게 투약을 중단한 환자(예: 2일 이상)는 12.5mg 1일 1회 또는 1일 2회로 투여를 시작해야 합니다. 투여 초기에 허탈, 호흡정지 및 심장정지가 벤조디아제핀 또는 다른 항정신병 약물을 투여받고 있는 환자에서 발생하였기 때문에 벤조디아제핀이나 다른 항정신병 약물을 복용하는 환자에게 이 약의 투여를 시작할 때 주의해야 합니다.

5) 치매 연관 정신질환 동반 고령 환자에서의 사망률 증가
비정형 항정신병 약물을 복용하고 있는 치매 연관 정신질환 동반 고령 환자에서 이 약은 위약대비 사망위험을 증가시킵니다. 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 높았습니다. 10주 동안 진행된 이들 임상시험기간 동안, 이 약 투여 환자군에서의 사망률은 약 4.5%였고 위약 투여 환자군에서는 약 2.6%였습니다. 사망 원인은 다양하였지만 사실상 대부분은 심혈관계(예: 심장발작, 급사)나 감염(예: 폐렴)인 것으로 나타났습니다. 이 약은 치매 연관 정신병 치료제로 사용승인 받지 않았습니다.

6) 정맥혈전증 위험
항정신병 약물 사용 시 이상반응으로 정맥혈전증이 보고된 바 있습니다. 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 합니다.

2. 다음 환자에는 투여하지 마십시오.
1) 이 약 및 이 약의 구성성분에 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: 심근염)
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
11) 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 됩니다.

3. 다음 환자에는 신중히 투여하십시오.
1) 1차 골수기능이상의 병력을 가진 환자
2) 경련의 병력이 있는 환자
3) 경증에서 중등도의 신장, 심혈관계 장애 환자(중증의 신장, 심장 장애환자는 금기 참고)
4) 벤조디아제핀이나 다른 항정신병 약물을 복용하는 환자
5) 좁은앞방각녹내장 환자
6) 고령자
7) 중증 뇌기능장애 환자
8) 전립선비대 환자

4. 이상반응

1) 안전성 프로파일 요약
클로자핀의 이상반응은 무과립구증을 제외하고는 그 약리작용에 근거, 대부분 예측가능합니다. 이 약과 관련된 대부분의 중대한 이상반응은 무과립구증, 발작, 심혈관계 영향과 발열이었습니다. 가장 흔한 이상반응은 졸림/진정, 어지러움, 빈맥, 변비 및 과다침분비였습니다.
이상반응은 다음과 같이 정의된 빈도에 따라 나열되었습니다 ; 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 빈도불명 각 빈도군 내에서 이상반응은 중증도가 낮아지는 순서로 정렬되었습니다.

〈표1. 자발보고 및 임상시험에서 보고된 치료관련 이상반응〉

혈액계	자주	백혈구감소증/백혈구수감소/호중구감소증, 호산구증가증, 백혈구증가증
	때때로	무과립구증
	드물게	빈혈
	매우 드물게	혈소판 감소증, 혈소판 증가증
대사 및 영양	자주	체중 증가
	드물게	당뇨병 악화, 당내성 저하, 당뇨병의 발병
	매우 드물게	케톤산증, 고삼투압성 혼수, 중증의 고혈당, 고콜레스테롤혈증, 고중성지방혈증
정신계	자주	구음장애(dysarthria)
	때때로	말더듬증(dysphemia)
	드물게	초조, 안절부절
신경계	매우 자주	졸음/진정, 어지러움
	자주	발작/경련/간대성 근경련, 추체외로 증상, 정좌불능, 진전, 강직, 두통, 수면장애/악몽, 불면, 운동과다증, 불분명발음
	때때로	신경이완제악성증후군(NMS)
	드물게	혼동, 헛소리(delirium)
	매우 드물게	지연 이상 운동, 강박반응성 증상
눈	자주	시야 흐림
심장계	매우 자주	빈맥
	자주	심전도 변화, 흉통/협심증, ECG변화
	드물게	순환기계 허탈, 부정맥, 심근염, 심장막염/심낭삼출
	매우 드물게	심근병증, 심장정지
혈관계	자주	실신, 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	삼킴 곤란
	매우 드물게	장폐쇄증/장폐색/대변 막힘, 이하선 비대
간 · 담도계	자주	간효소 수치 증가
	드물게	췌장염, 간염, 담즙울체성 황달
	매우 드물게	전격성 간괴사
피부 및 피하조직	자주	발진
	매우 드물게	피부 반응
신장 및 비뇨기계	자주	뇨 저류, 요실금
	매우 드물게	사이질 신장염
생식기계	매우 드물게	지속 발기증
일반적장애	자주	양성 고열, 발한/체온 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 않았습니다.

2) 자발보고 및 문헌에서 보고된 이상반응(빈도 불명)
다음 열거된 이상반응은 이 약의 시판 후 임상 경험, 즉 자발보고 및 문헌 보고로부터 얻어진 것이며 MedDRA 시스템 기관계에 따라 분류되었습니다. 이 반응들은 불확실한 표본수의 인구집단으로부터 자발적으로 얻어졌으며 교란 인자를 포함할 수 있으므로 빈도를 추정할 근거가 충분하지 않아, 그 발생 빈도는 '불명'으로 처리되었습니다. 이상반응은 중증도가 감소하는 순서로 열거되었습니다.

〈표2. 자발보고 및 문헌보고에서 얻어진 이상반응(빈도 불명)〉

감염	패혈증
면역계	DRESS 증후군(호산구증가와 전신증상을 동반한 약물반응), 혈관부종, 백혈구파괴혈관염
내분비계	가성크롬친화세포종(Pseudophaeochromocytoma)
대사 및 영양계	비만
신경계	콜린성 증후군, EEG 변화, 흉막경직(Pleurothotonus), 하지불안증후군
심장계	치명적일 수 있는 심근경색, 치명적일 수 있는 심근염, 흉통/ 협심증, 심계항진(두근거림), 심방세동, 클로자핀에 의한 심근병과 관련된 승모판 기능부전
혈관계	저혈압
호흡기계, 흉부 및 종격동	흉막삼출, 수면 무호흡, 비충혈
위장관계	거대결장*, 장경색 및 장허혈*, 장괴사*, 장궤양*, 장천공*, 설사, 복부 불편감/ 가슴쓰림/ 소화불량, 대장염
간, 담도계	간 지방증, 간괴사, 간독성, 간섬유증, 간경화증, 간손상(간, 담즙정체성, 그리고 이들이 혼합된)과 같이 생명을 위협하는 결과를 초래하는 간질환을 포함하는 간장애, 치명적이고 간이식의 대상이 되는 간부전
피부 및 피하조직	색소침착 장애
근골격계 및 결합조직	횡문근 융해증, 근육 약화, 근육 연축, 근육통, 전신홍반루프스(SLE)
신장 또는 비뇨기계	신부전, 야뇨증
생식기계 및 유방	역행 사정
일반적 이상반응 및 투여부위	다발성 장막염
부상, 중독, 및 시술 후 합병증	낙상(클로자핀에 의한 발작, 졸음, 기립성 저혈압, 운동 및 감각 불안정과 연관이 있는)

* 때때로 치명적일 수 있는 이상반응

3) 국내 시판 후 조사결과(총 증례수: 609 례) 보고된 이상반응
① 국내 시판 후 조사결과 보고된 이상반응 다음과 같으며, 이 약과의 관련 여부는 확실하지 않습니다. 감각감퇴증, 구음장해, 발기불능, 발진, 배뇨곤란, 범혈구감소증, 불면, 설사, 성기능부전, 소화불량증, 신경과민증, 신경증(강박반응), 심계항진, 얼굴홍조, 안구운동발작(oculogyric crisis)
② 의약품 이상반응력이 있는 환자군에서의 타액증가 등 이상반응 발현율이 의약품 이상반응 반응력이 없는 환자군에서 보다 통계적으로 유의하게 높게 나타났습니다.

5. 일반적 주의

1) 호산구 증가가 나타나고 호산구의 수치가 3,000/mm^3 이상이면 투약을 중단하고, 1,000/mm^3 이하가 된 후에 재투약을 하는 것이 권장됩니다.

2) 혈소판 감소증의 경우, 혈소판이 50,000/mm^3 이하가 되면 이 약의 투여 중단이 권장됩니다.

3) 실신을 동반하거나 동반하지 않는 기립성 저혈압이 발생할 수 있습니다. 드물게(이 약을 투여 받은 약 3,000명 중 1명) 허탈이 심할 수 있고 심장박동 정지나 호흡 정지가 동반될 수 있습니다. 이런 현상들은 벤조디아제핀이나 다른 정신작용 약물을 함께 투여 할 때와 이 약의 빠른 용량 증가와 관련하여 초기 용량 조절 중에 잘 발생합니다. 아주 드문 경우지만, 이런 현상이 1회 투약 후에 발생할 수도 있습니다. 그러므로 이 약의 투여를 시작하는 환자에 대해 면밀한 의료 감독이 요구됩니다.

4) 휴식 중에도 빈맥이 계속될 수 있으며, 부정맥, 숨가쁨, 심부전의 증상이나 징후를 동반합니다. 이런 현상은 투약 첫 달에는 드물게 나타나며 그 후에는 매우 드물게 나타납니다. 이런 증상이나 징후가 발생하면, 재빨리 심근염의 여부를 진단할 필요가 있습니다(특히 용량 조절 시기동안). 만일 심근염 진단이 확실하다면 이 약은 투여가 중단되어야 합니다. 시판 후 조사에서 치명적인 경우를 포함한 심근염이 보고되었습니다. 치료 후에, 같은 증상과 징후가 아주 드물게 발생할 수 있고 이것은 심근병증과 관련이 있을 수 있습니다. 추가의 조사가 수행되어야 하고, 만일 진단이 확인된 경우 치료상의 유익성이 위험성을 상회하는 것이 확실한 경우를 제외하고는 치료를 중단하여야 합니다.
이 약의 치료 중에 심근병증 진단 받은 환자들은 승모판 기능부전이 발병될 가능성이 있습니다. 승모판 기능부전은 이 약의 치료와 관련 있는 심근병증의 사례에서 보고되었습니다. 이러한 승모판 기능부전의 사례들은 2차원 심초음파(2DECho)에서 경증 또는 중등도의 승모판 역류로 보고되었습니다.
파킨슨병 환자에게 이 약을 투여하는 첫 주에는 서있는 상태 및 바로 누운 상태에서의 혈압 관찰이 필요합니다.

5) 심근경색 : 이 약 시판 후에 치명적인 경우를 포함한 심근 경색이 보고되었습니다. 중대한 심장 기저질환 및 가능한 다른 요인 때문에 대부분의 경우 인과관계 평가는 어려웠습니다.

6) 다른 항정신병 약제와 같이, 알려진 심혈관계 질환을 가지고 있거나 QT 간격 연장의 가족력을 가진 환자에서 주의가 요구됩니다. 또한 다른 항정신병 약제와 같이, QTc간격을 증가시키는 것으로 알려진 약물과의 병용투여 시 주의가 요구됩니다.

7) 몇몇 비정형 항정신병약제를 복용한 치매환자 군에서 뇌혈관 부작용의 위험 증가가 나타났습니다. 위험 증가의 메커니즘은 알려지지 않았습니다. 다른 항정신병약제나 다른 질병군 환자에서의 위험 증가가 배제되는 것은 아닙니다. 이 약을 투여할 때 뇌졸중의 위험증가에 대해 주의해야 합니다.

8) 안정적인 기존의 간장 이상 질환 환자는 이 약을 투여 받을 수 있습니다. 그러나 정기적인 간 기능 이상 검사가 필요합니다. 이런 환자가 이 약을 복용하는 동안 구역, 구토, 식욕감퇴와 같이 간기능 이상의 증상이 발생하는 경우는 즉시 간 기능 검사가 행해져야 합니다. 만일 이런 검사값의 수치가 임상적으로 유의한 수준까지 증가한다거나 황달 증상이 나타나면 즉시 투약을 중단해야 합니다. 간 기능 검사치가 정상 값으로 회복되어야만 치료가 다시 시작될 수 있습니다. 이런 경우에는 간 기능은 약을 새로 투여 받기 시작한 후에 세심하게 모니터링 되어야 합니다.

9) 이 약은 항콜린성 작용이 있으므로 몸에 이상반응이 나타날 수 있습니다. 전립선 비대, 좁은앞방각녹내장이 나타날 경우 신중한 의료 감독이 요구됩니다. 다양한 정도의 장연동장애(변비, 장폐쇄, 대변 막힘, 마비성장폐색, 거대결장, 장경색 및 장허혈)가 이 약이 관련되어 있었고, 이런 이상반응은 아마도 이 약의 항콜린성 성질 때문에 나타나는 것 같습니다('4. 이상반응'항 참조). 드문 경우지만, 이런 경우가 치명적인 경우도 있었습니다. 변비로 인한 합병증을 예방하기 위해서는 환자에게 배변습관을 물어보는 등 변비에 대한 모니터링을 하여 변비를 조기에 발견하고 적극적으로 치료(적절한 수분공급 및 팽창설사제 같은 보조요법 사용 등)를 하는 것이 중요합니다.
결장질환의 병력을 갖고 있거나 아랫배에 수술 받은 적이 있는 환자와, 변비 유발 작용을 갖고 있는 약물(특히, 신경이완제, 우울증 치료제 및 파킨슨병치료제 등과 같은 항콜린성 작용약물)을 투여 받고 있는 환자는 이 상황이 더 악화될 수 있으므로 특히 더 주의를 기울일 필요가 있습니다. 변비를 확인하고 적극적 치료를 하는 것이 중요합니다.

10) 이 약을 투여 받는 환자는 특히 초기 3주 동안, 가장 높은 빈도로 38℃ 이상 일시적인 체온상승이 나타날 수 있습니다. 이것은 일반적으로 양호한 편입니다. 때때로 이 증상은 백혈구의 증감과 관련이 있을 수 있으므로 열이 있는 환자는 감염 가능성이나 무과립구증의 발생 가능성을 배제하기 위해 신중하게 평가되어야 합니다. 고열이 나는 경우에는 신경이완제악성증후군(NMS)의 가능성도 고려되어야 합니다. 신경이완제악성증후군(NMS)으로 진단되면 이 약은 즉시 중단되어야 하며 적절한 의학적 방법이 적용되어야 합니다.

11) 대사 변화 : 이 약을 포함한 비정형 항정신병약은 심혈관계/뇌혈관계 위험을 증가시킬 수 있는 대사 변화와 연관 되어 있습니다. 이러한 대사 변화는 고혈당, 이상지질혈증, 체중 증가를 포함할 수 있습니다. 비정형 항정신병약이 대사이상을 유발할 수 있지만, 이 계열의 각 약물은 각각의 특이적인 위험성 프로파일을 가집니다.

12) 드문 경우로 고혈당 병력이 없던 환자에게 이 약을 투약하는 동안 중증의 고혈당 증상이(가끔은 케토산증/고삼투압성 혼수로 발전되기도 함) 보고된 적이 있습니다. 이 약의 사용과 인과관계가 명확하지 않지만, 이 약을 중단한 많은 환자에게서 포도당의 농도가 정상으로 돌아왔고, 몇몇 환자에게서는 이 약의 재투여 후, 고혈당증이 다시 발생하였습니다. 당뇨병 환자의 당대사에 대한 클로자핀의 영향은 연구된 바 없습니다. 고혈당 병력이 없는 환자들에서 내당능 장애, 중증의 고혈당증, 케톤산증 및 삼투압성 혼수가 보고된 적이 있습니다. 당뇨병으로 진단받은 환자의 경우 비정형 항정신병약의 투여를 시작 시 혈당 조절 능력이 악화되지 않는지를 정기적으로 모니터링 해야 합니다. 비정형 항정신병약을 투약하기 시작한 환자 중 당뇨병의 위험 인자를 가진 환자(예: 비만, 당뇨병의 가족력)는 투여 시작 시점과 투여 중 정기적으로 공복 혈당 검사를 받아야 합니다. 다음, 다뇨, 다식, 무력감 같은 고혈당증의 증상을 나타내는 투약환자에서는 악화 가능성이 고려되어야 합니다. 비정형 항정신병약의 투여 중 고혈당 증상이 발생한 환자에서는 공복 혈당이 측정되어야 합니다. 어떤 경우에는 비정형 항정신병약의 투여 중단 시 고혈당이 소실되는 경우도 있지만 일부 환자에서는 의심되는 약물의 투여를 중단하였음에도 항당뇨 치료를 지속해야할 수도 있습니다. 약의 투여에 의해 유의성 있는 정도로 고혈당이 발생하는 환자는 이 약의 투여 중단이 고려되어야 합니다. 대사 균형을 변화시켜 당 항상성을 약간 저해하거나 당뇨병전증을 드러내거나 기존의 당뇨병을 악화시킬 가능성이 있습니다.

13) 지질이상 : 바람직하지 않은 지질 변화가 이 약을 포함한 비정형 항정신병약을 투여 받은 환자에서 관찰되었습니다. 이 약을 투여 받는 환자에게 투여 시작 시점과 투여 중 정기적으로 지질에 대한 임상 모니터링을 받을 것이 권장됩니다.

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

15) 이 약은 진정작용과 간질발작의 역치를 낮추는 작용이 있기 때문에 운전이나 기계 조작은 피해야 하며 특히 투약 첫 몇 주간은 주의를 요합니다.

16) 이 약의 투여를 갑자기 중단한 후 급성 금단 증상이 보고된 바 있으므로 점진적으로 중단을 하는 것이 권고 됩니다. 갑작스런 치료 중단이 필요한 경우(예: 백혈구 감소증)는 환자에 대해 정신 질환 재발 및 심한 땀, 두통, 구역, 구토 및 설사 등과 같은 콜린성 반동으로 인한 금단증상의 출현을 주의 깊게 관찰해야 합니다.

17) 이 약은 발작, 졸음, 기립성 저혈압, 운동 및 감각 불안정을 유발할 수 있으며, 이는 낙상, 그리고 결과적으로 골절 또는 다른 부상으로 이어질 수 있습니다. 이러한 효과를 악화시킬 수 있는 질병, 환자상태 또는 그러한 약물을 복용하는 환자들에게는 항정신병약 치료를 시작할 때에 낙상에 대한 위험성 평가가 완료되어야 합니다. 또한 장기간 항정신병약을 복용하는 환자에서도 주기적으로 평가가 이루어져야 합니다.

6. 상호작용

1) 골수 기능을 저하시킬 수 있는 소지가 있는 약물과는 병용되어서는 안 됩니다.

2) 이 약은 알코올, MAO 억제제의 중추효과 및 마취제, 항히스타민제, 벤조디아제핀 류와 같은 CNS 억제제의 중추에 대한 효과를 증강시킬 수 있습니다.

3) 벤조디아제핀이나 다른 정신병 치료제를 병용하는 환자(최근에 이 약물들을 투여받은 환자)에서 이 약을 개시할 때 순환계부전의 위험이 증가하며 드문 경우로 심박동 정지나 호흡정지가 유발될 수도 있으므로 특별한 주의가 요구됩니다.

4) 상가 작용의 가능성 때문에 항콜린성 약물, 혈압강하제, 호흡억제성 약물과의 병용투여 시에는 주의가 요구됩니다.

5) 리튬이나 다른 중추신경계에 작용하는 약과의 병용투여는 신경이완제 악성증후군(NMS)의 발병 위험을 증가 시킬 수 있습니다.

6) anti-α-adrenergic 성질 때문에 이 약은 노르에피네프린 또는 주로 다른 α-adrenergic 약물의 혈압증가 작용을 감소시키거나, 에피네프린의 혈압상승을 역행시킬 수도 있습니다.

7) 비간질 환자에게서 간질발작을 시작시키는 것을 포함하는 그런 간질 발작에 대한 심각한 보고가 드물게 있었고, 발프론산과 같이 이 약을 병용투여한 환자에게서 드물게 헛소리 증상이 보고된 바 있습니다. 이런 효과는 약력학적인 상호작용에서 기인했을 가능성이 있으며, 이 메커니즘은 아직 밝혀지지 않았습니다.

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

9) 이 약은 많은 CYP450 동위효소(특히 1A2, 3A4)의 기질입니다. 그러므로 개개의 동위효소에 대한 효과에 의해 발생하는 대사적인 상호작용에 대한 위험은 감소됩니다. 그럼에도 불구하고 이런 효소의 억제제나 유도제인 약물을 환자에게 병용투여 하는 것은 주의가 요구됩니다.

10) CYP450 2D6에 결합하는 것으로 알려진 삼환계 항우울제, 페노티아진, Ic 타입의 항부정맥제에서는 임상적으로 연관된 상호작용이 지금까지 밝혀진 바가 없습니다.

11) CYP450 효소를 유도하는 것으로 알려진 약물과의 병용투여는 이 약의 혈장 중 농도를 감소시킬 수 있습니다.
① 3A4를 유도하는 것으로 알려진 약물(카르바마제핀, 페니토인, 리팜피신) : 이 약과의 상호작용이 보고되었습니다.
② 1A2의 유도체로 알려진 약물(오메프라졸, 흡연) : 흡연을 갑자기 중단하면, 혈장 중의 이 약물의 농도가 상승할 수 있고, 이로 인하여 이상반응이 증가할 수 있습니다.

12) CYP450 동위효소의 작용을 억제하는 것으로 알려진 약물과의 병용투여는 이 약의 혈장 중 농도를 상승시킬 수 있습니다.
① 이 약의 대사에 연관된 주 동위 효소를 억제하는 것으로 알려진 약물(시메티딘, 에리트로마이신(3A4), 플루복사민(1A2), 페라진(1A2), 시프로플록사신(1A2), 경구피임제(1A2, 3A4, 2C19))
② 아졸계의 항진균제, 프로테아제 억제제 같은 CYP3A의 강력한 억제제는 이 약의 혈장 중 농도를 또한 많이 상승시킬 수 있습니다. 그러나 상호작용은 아직까지 보고된 바 없습니다.
③ 카페인(1A2) 섭취에 의해 약의 혈장 중 농도가 상승할 수 있고, 연이어 5일간 카페인을 섭취하지 않으면 거의 50%까지는 감소합니다. 그러므로 카페인 섭취습관이 바뀌면 이 약의 용량 조절이 필요할 수 있습니다.
④ 파록세틴(1A2), 설트랄린, 플루옥세틴, 시탈로프람 같은 선택적인 세로토닌 재흡수 억제제를 병용 투여한 환자에게서와 이 약의 혈장 중에서의 농도 상승이 보고된 바 있습니다.
⑤ 높은 단백질 결합을 갖고 있는 약물(예를 들어 와파린 및 디곡신)은 혈장 단백질로부터 이동을 하기 때문에 클로자핀은 이러한 약물의 혈장 내 함량을 더 높일 수 있습니다. 필요시 단백질 결합이 높은 약물의 투여 용량을 조절해야 합니다.

7. 소아 및 청소년에 대한 투여

소아를 대상으로 한 임상시험은 실시되지 않았습니다. 18세 미만 소아 및 청소년에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았습니다.

8. 고령자에 대한 투여

1) 치료 개시 시 낮은 용량(제 1일에 12.5mg, 1회)으로 투여하고, 연이은 증량은 1일 25mg을 초과하지 않는 것이 권고됩니다.

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 않았습니다.

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

4) 고령자에서는 특히 뇨저류나 변비같은 이 약의 항콜린 작용이 쉽게 나타날 수 있습니다.

5) 치매 관련 정신병인 고령 환자에서 이 약의 유효성 및 안전성에 대한 연구를 진행하지 않았습니다. 관찰 연구에서 항정신병약제로 치료한 치매 관련 정신병 고령 환자에서 사망이 증가하는 것으로 나타났습니다. 발표된 논문에 따르면 항정신병약제 치료에 따른 진정이 나타나거나, 심장이상(예: 심부정맥) 또는 폐이상(예: 흡인이 있거나 없는 경우의 폐렴)이 있을 때 치료한 경우 이 환자군에서 사망의 위험이 증가하는 경향이 있을 수 있습니다. 고령의 치매 환자군에 이 약 투여 시 주의해야 합니다.

9. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성에게는 투여하지 않습니다. 동물실험(설치류)에서, 대량투여로 태자사망, 유산, 조산 등의 태자독성이 보고되었습니다. 또, 다른 페노티아진계(클로르프로마진)의 임부 투여에서 신생아 진전 등이 나타났다는 보고가 있습니다.

2) 임신 3기에 항정신병약을 복용한 임부로부터 출생한 신생아는 추체외로장애 및/또는 금단 증상이 나타날 위험성이 있습니다. 이러한 신생아에게 초조, 근육긴장항진, 근육긴장저하, 진전, 졸음, 호흡곤란, 섭식장애가 보고되었으며, 이러한 증상은 그 중증도에 있어서 다양했습니다. 일부 경우 이러한 증상들은 스스로 조절되었으나 다른 경우의 신생아들은 장기 입원 및 중환자실에서의 치료를 요하였습니다.

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

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

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

10. 과량 투여시의 처치

우발적이든 고의적이든 간에 과량 복용은 치사율이 12%에 이릅니다. 대부분의 치사는 심장마비 또는 폐흡입에 의한 폐렴과 관련되어 나타나며, 이런 치사는 2,000mg 이상을 복용한 경우에 나타났습니다. 10,000mg 이상을 투여 받고서도 회복한 환자에 대한 보고도 있습니다. 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 사망하였습니다. 어린 환자의 경우 50mg에서 200mg까지의 투여에 의해서도 심한 진정 또는 치사하지 않는 혼수상태가 초래되었습니다.

1) 증상 또는 징후 : 졸음, 무기력, 무반응증, 혼수상태, 혼란, 환각, 격앙, 헛소리, 추체외로계 증상, 과도한 반사작용, 경련, 타액분비과다, 동공산대, 시야몽롱, 열민감성(심한체온저하를 야기할 수 있습니다.) 저혈압, 허탈, 빈맥, 심부정맥, 폐흡입성 폐렴, 호흡곤란, 호흡억제 또는 호흡중지

2) 처치
이 약에 특이적인 해독제는 없습니다.
① 복용 첫 6시간 내에 위세척과 약용탄 투여를 행합니다(복막 투석과 혈액투석은 효과가 없는 것 같습니다). 심장 모니터링, 호흡 관찰, 전해질과 산염기 평형 모니터링을 계속하면서 대증 요법을 행합니다. 에피네프린을 사용하는 것은 에피네프린 반동 효과의 가능성 때문에 저혈압에 대한 처치요법에서 제외해야 합니다.
② 지연성 반응이 일어날 가능성이 있으므로 최소 5일 동안의 면밀한 의료감독이 필요합니다.

11. 적용상의 주의(특별예방대책)

이 약과 무과립구증과의 연관 때문에 다음의 예방적 측정이 필수적입니다.

1) 골수 기능을 저하시키는 작용을 가진 약물을 이 약과 같이 투여해서는 안 됩니다. 작용시간이 긴 축적형 정신병 치료제와의 병용을 피해야 합니다. 병용은 잠재적으로 골수억제 작용이 있을 수 있고, 이들 약물은 필요한 경우(과립구 감소증) 신체로부터 신속하게 제거하는 것이 불가능하기 때문입니다.

2) 1차 골수 기능 이상의 병력을 가진 환자는 이 약의 사용으로 얻는 유익성이 위험성을 상회할 때만 사용되어져야 합니다. 이런 환자는 이 약을 투여하기 전에 혈액학자에 의해 주의 깊게 관찰되어야 합니다.

3) 양성의 민족성 호중구 감소증 때문에 낮은 백혈구 수치를 나타내는 환자는 특별히 주의 깊게 관찰되어야 하며, 혈액학자의 동의하에 이 약을 투여하여야 합니다.

4) 백혈구 수치와 호중구 수치(ANC)가 정상인 환자에게만 이 약이 투여 될 수 있게 하기 위하여 이 약을 투여 개시하기 전 10일 내에 총 백혈구 수치와 감별혈액수치 검사가 이루어져야 합니다(백혈구 3,500/mm^3 이상, ANC 2,000/mm^3 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 합니다. 이 약의 복용이 완전히 중지된 후, 4주 동안은 모니터링 되어야 합니다. 매번 환자 상담 때마다 환자에게 감염, 열, 목 따가움, 그 외 다른 감기 유사 증상이 나타나는 경우 즉시 담당하고 있는 의사에게 연락하라는 사실을 상기시켜야 합니다. 어떤 감염의 증상이나 징후가 나타나는 경우에는 즉각 감별혈액수치 검사가 이루어져야 합니다.

5) 이 약을 투여한 후 첫 18주 동안 백혈구가 3,500/mm^{3}에서 3,000/mm^3 사이, ANC이 2,000/mm^3 에서 1,500/mm^3 사이로 떨어지게 되면 적어도 일주일에 2회 이상 혈액학적 평가가 필요합니다. 18주 후에는 백혈구가 3,000/mm^{3}에서 2,500/mm^3 사이, ANC이 1,500/mm^{3}에서 1,000/mm^3 으로 떨어지게 되면 일주일에 2회 이상 혈액학적 평가가 필요합니다.

6) 이 약을 투여하는 동안 백혈구 수치가 기본값에서 많이 떨어진 경우에는 백혈구와 각각의 감별 혈액수치를 한 번 더 측정해야 합니다. 백혈구 수치가 많이 떨어졌다는 표현은 백혈구가 한번에 3,000/mm^3 이상 떨어지거나, 3주 동안에 전체 감소한 합이 3,000/mm^3 이상임을 의미합니다.

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

8) 이 약을 투여 중단한 후에도 백혈구 수치가 2,000/mm^3, 호중구 수치(ANC)가 1,000/mm^3 이하로 감소하게 되면 이런 상황은 숙련된 혈액학자에 의해 관리되어야 합니다. 가능하다면, 이런 환자는 특수 혈액기관에 입원시켜 예방적 격리를 시키고, GM-CSF 또는 G-CSF의 투여를 지시할 수도 있습니다. 호중구 수치가 1,000/mm^3 이상으로 회복되면 이런 CSF 치료 중단 권장됩니다.

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

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

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

〈표 1〉 첫 투여 후 18주간 동안의 혈액 모니터링

혈구수치 측정		필요한 조치
백혈구 수치/mm^3(/L)	ANC/mm^3(/L)	
≥ 3,500(> 3.5×10^9)	≥ 2,000(> 2.0×10^9)	이 약의 투여를 지속합니다.
3,000~3,500 (3.0×10^9~3.5×10^9)	1,500~2,000 (1.5×10^9~2.0×10^9)	이 약의 투여를 지속하되, 혈구수치가 안정화하거나 증가할 때까지 1주에 2회씩 혈액검사를 시행합니다.
< 3,000 (< 3.0×10^9)	< 1,500 (< 1.5×10^9)	즉각 이 약의 투여를 중단하고 혈액학적 이상이 정상화될 때까지 매일 혈액검사를 시행하고 감염 여부를 모니터링합니다. 환자에게 이 약을 다시 투약하지 않습니다.

〈표 2〉 첫 투여 18주 이후의 혈액 모니터링

혈구수치 측정		필요한 조치
백혈구 수치/mm^3(/L)	ANC/mm^3(/L)	
≥ 3,000(> 3.0×10^9)	≥ 1,500(> 1.5×10^9)	이 약의 투여를 지속합니다.
2,500~3,000 (2.5×10^9~3.0×10^9)	1,000~1,500 (1.0×10^9~1.5×10^9)	이 약의 투여를 지속하되, 혈구수치가 안정화하거나 증가할 때까지 1주에 2회씩 혈액검사를 시행합니다.
< 2,500 (< 2.5×10^9)	< 1,000 (< 1.0×10^9)	즉각 이 약의 투여를 중단하고 혈액학적 이상이 정상화될 때까지 매일 혈액검사를 시행하고 감염 여부를 모니터링합니다. 환자에게 이 약을 다시 투약하지 않습니다.

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

■저장방법 : 기밀용기, 실온(1~30℃)보관

■포장단위
- 클로자릴정 25mg ············ 50정(10정/PTP포장×5)
- 클로자릴정 100mg ············ 50정(10정/PTP포장×5)

®=등록상표

■제품문의처 : 고객상담전화(080-405-1238)

약은 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관하십시오.

복용 시 주의사항 : PTP 포장의 약제는, PTP 은박을 잘못 먹게 되면 은박의 예리한 부분이 식도 점막을 손상시킬 수 있으므로, 약제 사용 시 반드시 PTP 은박을 잘 분리한 후 복용하시기 바랍니다.

※ 본 제품은 GMP규정에 따라 엄격한 품질관리를 필한 제품입니다. 사용기한의 경과, 변질, 변패, 오염되거나 손상된 제품은 약국개설자 및 의약품 판매업자를 통하여 교환하여 드립니다.

※ 의약품 부작용 신고 · 피해구제 상담 : 1644-6223, 피해구제 상담 전용 : 14-3330

※ 이 첨부문서 개정일자(2023년 9월 6일) 이후 변경된 내용은 www.whanin.com이나 고객상담전화(080-405-1238)에서 확인하실 수 있습니다.

문안최종개정일자 : 2023.09.06
수입완제품-3

■ 수입판매원 환인제약(주)
경기도 안성시 공단로 50

■ 제조자 **Madaus GmbH,**
Lütticher Straße 5, 53842 Troisdorf, Germany

VIATRIS

708096