사용상의주의사항

1. 경고

1) 혈전성혈소판감소성자반병, 무과립구증, 중증 간장애 등의 중대한 이상반응이 주로 투여 개시 2개월 이내에 발현하여 사망에 이른 예가 보고되어 있다.

(1) 투여 개시후 3개월간은 특히 상기 이상반응의 초기증상 발현에 충분히 유의하며 원칙적으로 2주에 1회 혈구측정, 간기능 검사를 실시하고, 상기 이상반응 발현이 인정되면 즉시 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다. 이 약의 투여중에는 정기적으로 혈액검사를 실시하며, 상기의 이상반응 발현에 주의한다.

(2) 이 약을 투여중인 환자에게서 혈전성혈소판감소성자반병, 과립구감소, 간장애의 발현 등이 의심되는 경우 투여를 중지하고 필요에 따라 혈액상 또는 간기능 검사를 실시하여 적절한 처치를 한다.

(3) 이 약의 투여에 앞서 환자에게 상기의 이상반응이 발생할 수 있다는 것과 이상반응을 시사하는 증상이 나타날 경우, 복용을 중지하고 즉시 의사 등에 연락하도록 지도한다.

2) 중증이고 때로는 치명적인 결과를 초래할 수 있는 혈액학적 및 출혈성 이상반응이 관찰되었다. 이러한 이상반응은 다음과 같은 특별한 경우에서 때때로 나타난다.

(1) 부적절한 모니터링 및 이상반응에 대한 진단이 늦어진 경우, 이상반응에 대한 치료방법이 적당하지 않은 경우

(2) 항응고제 또는 아스피린 및 비스테로이드성 소염제 등의 항혈소판제와 병용투여하는 경우(다만, 스텐트 이식의 경우에는 이식후 약 1개월 동안 아스피린(1일 100~325mg)과 병용투여하여야 한다. 따라서 이 약에 대한 사용상의 주의사항 및 용법 · 용량을 엄격하게 준수하여야 한다.)

3) 혈소판 혈전의 색전으로 인한 일과성뇌허혈 환자중 아스피린의 치료로 효과적이지 못하거나 위장관 장애 또는 알레르기로 인해 아스피린을 복용할 수 없는 환자에게만 투여한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 출혈(혈우병, 모세혈관 취약증, 소화관궤양, 요로출혈, 객혈, 초자체출혈 등) 환자

2) 중증 간장애 환자

3) 백혈구감소증 환자

4) 백혈구감소증, 혈소판감소증, 무과립구증과 같은 조혈이상이나 혈전성혈소판감소성자반병, 재생불량성빈혈의 병력이 있는 환자

5) 이 약 또는 이 약의 구성성분에 과민반응의 병력이 있는 환자

6) 출혈하기 쉬운 병변이 있는 환자(활동성 위십이지장궤양 또는 급성기에 있는 출혈성뇌혈관질환 환자)

7) 출혈시간 연장의 증상을 포함하는 혈액질환 환자

8) 출혈경향 및 그 소인이 있는 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 월경기간 중인 환자

2) 항응고제, 항혈소판제(아스피린 등) 또는 혈전용해제를 투여중인 환자

3) 간장애 또는 그 병력이 있는 환자(간염 또는 황달이 발생할 경우 치료를 중단하여야 한다)

4) 수술이 예정되어 있는 환자

5) 외상 환자

6) 고혈압 환자

7) 고령자

4. 이상반응

1) 혈액계

(1) 혈전성혈소판감소성자반병(주증상 : 혈소판감소, 파쇄적혈구의 출현을 의미하는 용혈성빈혈, 정신ㆍ신경증상, 발열, 신기능 장애) : 혈전성혈소판감소성자반병이 나타날 수 있으므로(특히 투여 개시후 2개월 이내) 관찰을 충분히 하여 혈전성혈소판감소성자반병의 초기증상인 권태감, 식욕부진, 자색반 등의 출혈증상, 의식장애 등의 정신ㆍ 신경증상이 나타나는 경우에는 즉시 투여를 중지하고 혈액검사(총 적혈구, 파쇄적혈구의 동정을 포함)를 실시하며 필요에 따라 혈장교환 등 적절한 처치를 한다.

(2) 무과립구증 : 드물게 무과립구증이 나타날 수 있으므로(특히 투여 개시후 2개월 이내) 관찰을 충분히 하여 초기증상인 발열, 인두통, 권태감 등이 나타나는 경우에는 즉시 투여를 중지하고 혈액검사(혈구산정 등) 및 적절한 처치를 한다.

(3) 호중구감소증 : 뇌졸중 및 TIA 환자 2,048명을 대상으로 한 임상시험에서 전혈구수를 측정한 결과, 중증 호중구감소증을 포함하는 호중구감소증의 발현이 흔하게 보고되었다. 대부분의 중증 호중구감소증 또는 무과립구증이 이 약 투여 개시후 3개월 이내에 나타났으며(전혈구수 모니터링이 필요), 이 경우 전형적인 골수 전구체 감소현상이 나타났다.

(4) 적아구노(赤芽球癆), 드물게 골수형성부전, 범혈구감소증이 보고되었으므로 이러한 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.

(5) 드물게 혈소판감소증 또는 예외적으로 용혈성 빈혈이 동반되는 경우가 보고되었다.

(6) 출혈경향 : 때때로 출혈경향 또는 재생불량성빈혈, 빈혈, 출혈(뇌출혈 등의 두개내출혈(초기증상 : 두통, 의식장애, 반신불수 등), 소화관출혈 등의 중증 출혈), 잇몸출혈, 피하출혈, 혈뇨 등이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고, 이상이 나타나면 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다. 수술 전후 출혈, 좌상, 반상출혈, 비출혈, 점출혈, 결막출혈과 같은 일반적인 출혈성 합병증이 나타날 수 있다.

(7) 때때로 백혈구감소, 드물게 호산구증가증, 과립구감소, 백혈병, 혈소판증가증, 망상적혈구증가증을 동반한 용혈성빈혈, 면역혈소판감소증이 나타났다.

2) 과민반응 : 때때로 발진, 가려움증, 두드러기, 발열, 드물게 발적, 홍반, 부종 등이 나타날 수 있으므로 이러한 증상이 나타나는 경우에는 투여를 중지한다.

3) 간장 : 이 약 투여시 간효소의 증가가 동반되었다. 알칼리인산분해효소(ALP)와 아미노전이효소가 개별적으로 또는 함께 정상 상한의 두배 이상 증가하는 것이 티클로피딘 투여군과 위약 투여군 모두에서 관찰되었다. 또한 티클로피딘 투여군에서 빌리루빈이 경미하게 증가되었다.

투여 개시후 첫 번째 달에 담즙울체성 및/또는 세포용해성 간염이 드물게 보고되었다. 이런 증상은 투여중지 후 일반적으로 호전된다. 그러나 매우 드물게 치명적인 결과가 보고된 바 있다. 전격성 간염이 보고된바 있으며 때때로 간세포성 또는 담즙울체성 황달(가려움증, 구역, 구토, 식욕부진, 권태감 등이 먼저 나타나는 경우가 있다.) 또는 AST, ALT, γ-GTP ,ALP, 빌리루빈, 총 콜레스테롤의 상승, 간괴사, 간부전 등의 증상이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고, 이상이 나타나면 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다. 또한, LDH가 상승한다는 보고가 있다.

4) 소화기계 : 가장 빈번하게 보고된 이상반응은 설사였으며 그 다음을 구역이었다. 때때로 구토, 식욕부진, 위불쾌감 등의 위장장애가 나타날 수 있다. 설사는 보통 경미하고 일과성이며 주로 투여 개시 3개월 이내에 나타난다. 이러한 증상은 투여를 중단하지 않아도 보통 1～2주내에 완화된다. 매우 드물지만 대장염(림프구

성 대장염 포함)을 수반하는 중증 설사가 보고되었다. 이러한 이상반응이 지속될 경우, 투여를 중단해야 한다. 드물게 구내염, 복통, 소화성궤양, 소화불량, 미각장애, 췌장효소상승, 위장관통증, 복부팽만감, 위부포만감이 발생한다는 보고가 있다.

5) 신장 : 드물게 크레아티닌, BUN의 상승, 급성신부전, 신증후군 등이 나타날 수 있다.

6) 피부 : 피부발진(때때로 가려움증을 수반하는 반점구진 또는 두드러기)이 나타날 수 있다. 일반적으로 피부발진은 투여 개시후 3개월 이내에 나타나며 평균 증상 발현시기는 11일이다. 투여를 중단할 경우 증상은 수일 내에 소실된다. 피부발진은 전신화될 수 있다. 매우 드물게 다형홍반, 피부점막안증후군(스티븐스-존슨 증후군), 중독성 표피괴사증(리엘증후군), 홍피증, 박탈성 피부염, 자색반병의 발생이 보고되었다.

7) 알레르기 반응, 아나필락시 반응, quincke 부종, 관절통, 혈관염, 루푸스(낭창), 과민성 신병증, 알레르기성 폐병증, 호산구증가증 등 여러 증상을 수반하는 면역반응이 매우 드물게 보고된 바 있다.

8) 기타 : 때때로 두통, 피로감, 심계항진, 드물게 어지러움, 쉽게 피로를 느낌, 전신 권태감, 간질성폐렴, 가벼운 불쾌감, 마비, 이명, 신경과민, 불면, 발한, 불안감, 우울증, 인후염, 흑색변, 혈종, 저나트륨혈증, 혈관염, 패혈증, 말초신경병증, 혈청병, 관절병증, 근육염 등의 증상이 나타날 수 있다.

5. 일반적 주의

1) 이 약 투여중에는 정기적으로(특히 투여 개시후 3개월간) 혈액, 간기능 검사를 행하는 것이 바람직하다.

2) 혈액검사 : 전혈구수, 개개 혈구수, 혈소판 수에 대한 검사는 치료를 시작할 때 및 투여후 처음 3개월 동안 2주마다, 그리고 투여 개시 3개월 이내에 투여를 중단하면 투여중지 15일 이내에 실시한다. 더 빈번한 모니터링과 치료 첫 3개월 후의 모니터링은 혈액학적 이상반응 초기단계의 임상적 징후(예 : 감염의 증상이나 징후) 또는 실험실적 징후(예 : 호중구수가 기준수의 70% 이하, 적혈구용적률 또는 혈소판수의 감소)가 있는 환자에게만 필요하다.

호중구감소증(호중구수 1,500/㎣ 미만) 또는 혈소판감소증(혈소판수 100,000/㎣ 미만)이 나타날 경우에는 치료를 중단하고, 상기의 실시한 검사치가 정상으로 회복될 때까지 모니터링을 해야 한다.

3) 이 약 투여환자는 투여후 특히 첫 3개월동안 이상반응에 의한 임상적 증상 및 징후를 면밀하게 검사하여야 한다. 호중구감소증(발열, 오한, 인후통, 구강내 궤양), 혈소판감소증 또는 혈액응고 이상(출혈의 연장 또는 이상출혈, 좌상, 자색반, 흑색변), 간염(황달, 구역, 구토, 식욕부진, 권태감, 가려움증, 안구황변, 피부황변, 어두운색 뇨, 옅은색 변), 알레르기 반응 등과 관계되는 증상 및 징후는 환자에게 설명하여야 한다. 이상의 증상 및 징후가 나타날 경우에는 복용을 중단하고 즉시 의사와 상의하도록 환자에게 주의시킨다. 투여를 다시 시작해야 하는지에 대한 결정은 임상검사 및 병리검사 결과에 준하여야만 한다.

임상적으로 혈전성혈소판감소성자반병은 혈소판감소증, 용혈성빈혈, 신경학적 증상, 신기능 장애와 발열로 특징지어지며, 갑자기 발병할 수 있다. 대부분은 투여 개시 8주 이내에 보고되었다. 치명적인 결과를 유발할 수 있으므로 혈전성혈소판감소성자반병이 의심되는 경우 전문의와 상의해야 한다. 혈장분리반출술(Plasmapheresis)을 이용한 치료가 예후를 향상시킨다고 보고되었다. 혈소판 수혈은 이 약에 의해 혈전성혈소판감소성자반병이 유발되는 환자에게 혈전을 일으킬 수 있으므로 피해야 한다.

4) 두부 외상후 두개내출혈의 치명적인 보고가 있으므로 외상의 경우 비정상 출혈의 위험이 없어질 때까지 투여를 중단해야 한다.

5) 환자가 수술을 받을 예정이고, 항혈소판 효과가 필요치 않다면 적어도 수술(발치 포함) 10~14일전에 이 약의 투여를 중단해야 한다. 응급수술인 경우에는 다음 3가지 방법중 1가지를 선택하거나 복합 적용하여 출혈 시간의 연장 및 출혈의 위험을 피한다.

(1) 메틸프레드니솔론 0.5~1mg/kg을 정맥주사한다. 필요시 반복할 수 있다.

(2) 데스모프레신 0.2~0.4㎍/kg을 투여한다.

(3) 혈소판 수혈을 한다.

6) 이 약은 간에 의해 광범위하게 대사되므로 간기능이 손상된 환자에게 주의해서 투여하며, 간염이나 황달이 나타나는 경우에는 투여를 중지하고 간기능 검사를 실시한다.

7) 신장애 환자에는 제한된 사용경험이 있다. 통제된 임상시험에서 경증의 신장애 환자에 예상치 못한 문제는 일어나지 않았고, 중등도 이상의 신장애 환자에서도 용량조절의 경험이 없었다. 신부전 환자에서 혈장 청소율의 감소, AUC 수치의 증가, 출혈시간의 연장이 나타날 수 있으므로 출혈 또는 조혈의 문제가 나타나면 투여량을 줄이거나 투여의 중단이 필요할 수 있다. 중증 신장애 환자에게는 주의와 면밀한 모니터링이 요구된다.

8) 발생질환이 심장색전에 의한 것인지를 확인하고 이러한 경우에는 헤파린이나 와파린과 같은 항응고제로 치료한다.

9) 발생질환이 경동맥 분지의 심한 협착증으로 인한 동맥 색전에 기인한 것이라면 경동맥내막절제술을 시행할 경우 그 이전에 아세틸살리실산으로 치료한다.

10) 어떤 경우에서든지 고지혈증은 적절히 치료되어야 한다.

11) 위장관 장애로 인해 아세틸살리실산을 이 약으로 대체하기 전에 우선 아세틸살리실산의 위장관 장애를 개선하기 위해서 용량을 줄이고 식사와 함께 복용하도록 하며 장용성 아세틸살리실산을 복용하게 하는 등의 방법을 취해야 한다.

6. 상호작용

1) 다음 약물과 병용투여하지 않는다.

다음 약물과 병용투여가 필요한 경우에는 면밀한 임상적 및 생물학적 모니터링(출혈시간 포함)이 요구된다.

(1) 비스테로이드성 소염제 : 출혈의 위험성이 증가된다(혈소판응집억제작용과 비스테로이드성 소염제의 위십이지장 점막에 대한 자극효과가 상승작용을 나타낸다).

(2) 항혈소판제(아스피린 등) : 출혈의 위험성이 증가된다(혈소판응집억제작용이 상승된다).

(3) 경구용 항응고제(와파린 등) : 출혈의 위험성이 증가된다(항응고작용과 혈소판응집억제작용이 복합적으로 나타난다).

(4) 헤파린 : 출혈의 위험성이 증가된다(항응고작용과 혈소판응집억제작용이 복합적으로 나타난다).

(5) 살리실산 유도체 : 출혈의 위험성이 증가된다(혈소판응집억제작용과 살리실산 유도체의 위십이지장 점막에 대한 자극효과가 상승작용을 나타낸다).

(6) 혈전용해제(유로키나제, 알테플라제 등) : 출혈의 위험성이 증가된다.

(7) 잠재적으로 골수 독성이 있는 약물

2) 다음 약물과 병용투여시 특별한 주의를 요한다.

(1) 테오필린과 아미노필린 : 혈장 테오필린 농도가 상승하여 과량투여의 위험이 있다(테오필린의 반감기가 증가하고, 총 혈장 테오필린의 청소율이 감소한다). 임상적 모니터링이 요구되며 필요하다면 혈장 테오필린의 농도를 측정한다. 이 약 투여기간 및 투여 후에는 테오필린의 용량을 조절해야 한다.

(2) 디곡신 : 이 약과 디곡신을 병용투여하면 혈중 디곡신농도가 약간 저하된다(약 15%). 이러한 현상은 디곡신의 치료효과에 영향을 주지 않는다.

(3) 바르비탈산 유도체와 염산티자니딘 : 이 약은 이들 약물이 간에서 대사되는 것을 저해해 혈중농도를 상승시킴으로써 이들 약물의 작용을 증강시킬 수 있다.

(4) 페니토인과 포스페니토인 : 이 약이 페니토인의 혈중농도를 상승시킨다는 보고가 있으므로(페니토인의 신진대사 억제), 페니토인 중독증상(운동실조 등)이 나타날 우려가 있다. 병용 시 주의하고 페니토인의 농도를 재측정하는 것이 유용하다.

(5) 사이클로스포린 : 사이클로스포린의 혈중농도를 저하시켜서 작용을 감소시킬 수 있다.

(6) 제산제 : 제산제 투여후에 이 약을 투여했을 때 이 약의 혈장수치가 20% 저하되는 결과를 나타내었다.

(7) 시메티딘 : 시메티딘의 만성투여는 이 약 단회투여량의 50%까지 청소율을 감소시켜 이 약의 농도를 증가시킨다.

(8) 안티피린, 간의 미세소체효소에 의해 대사되는 약물 : 이 약의 상용량은 안티피린의 혈장내 반감기를 30% 증가시켰으며 유사하게 대사되는 약물에 대해서 유사체 효과를 나타낼 수 있다. 그러므로 간의 미세소체효소에 의해 대사되는 약물의 용량은 이 약과 병용요법을 시작 또는 중단할 때 적정 치료 혈액수치를 유지하기 위해 조절이 필요할 수 있다.

(9) 기타 : 임상시험에서 이 약과 베타차단제, 칼슘채널차단제와 이뇨제를 병용투여 했을 때 유의한 이상반응은 보고되지 않았다. In vitro 시험에서 이 약이 혈장단백과 가역적으로 결합(98%)한다는 것이 증명되었으나, 기본형태가 단백과 강하게 결합하는 프로프라놀롤과의 혈장 단백결합 상호작용은 없었다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부에 대한 안전성이 확립되어 있지 않다. 임신동물(랫트)에 의한 실험에서 모체에 출혈경향이 보고되었기 때문에 반드시 필요한 경우가 아니라면 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성에게는 투여하지 않는다.

2) 수유부에 대한 안전성이 확립되어 있지 않다. 동물실험(랫트)에서 모유중으로 이행하는 것이 보고되었으므로 절대적으로 필요한 경우가 아니라면 수유부에는 투여하지 않는다. 수유중인 여성은 이 약 투여중에 수유를 중지하도록 한다.

8. 소아에 대한 투여

소아에 대한 안전성 및 유효성이 확립되어 있지 않다.

9. 고령자에 대한 투여

고령자는 조혈기능, 대사기능이 저하된 경우가 많고, 체중이 적은 경향이 있으므로 소량으로 개시하는 등 환자의 상태를 관찰하면서 신중히 투여한다(고령자에서는 무과립구증 등의 이상반응이 발생하기 쉽다는 보고가 있다).

10. 임상검사치에의 영향

1) 혈액 : 호중구감소증, 단독 또는 예외적으로 용혈성빈혈을 수반하는 혈소판감소증 및 드물게 범혈구감소증이 나타났다.

2) 콜레스테롤: 이 약의 장기투여시 혈중 콜레스테롤과 트리글리세라이드의 증가와 관련이 있다.

혈중 콜레스테롤(혈청 HDL-C, LDL-C, VLDL-C) 및 트리글리세라이드의 혈중농도는 이 약 투여후 1~4개월에 8~10% 상승되었다. 지속적인 약물투여시 더이상 상승되지 않았으며 지단백 비율(특히 LDL에 대한 HDL의 비율)은 변화되지 않았다. 임상시험 결과 이 같은 효과는 나이, 성별, 알콜소비량, 당뇨병과 관련이 없고, 심혈관 위험에도 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다.

11. 과량투여시의 처치

1) 증상

이 약의 약력학적 특성에 의하여 출혈의 위험이 나타날 수 있다.

티클로피딘의 계획적인 과량투여의 1례가 외국의 시판후 조사 프로그램에서 보고되었다. 38세의 남성이 1회 티클로피딘 6,000mg을 복용했으며, 유일한 이상증상은 출혈시간의 증가와 ALT의 상승이었다. 특별한 치료도 받지 않고 환자는 후유증도 없이 회복되었다.

2) 처치

과량투여시에는 위세척, 코르티코스테로이드의 사용 및 기타 일반적인 대증요법을 실시하도록 한다.

출혈이 있는 경우에는 메틸프레드니솔론, 데스모프레신을 투여하거나 혈소판을 수혈함으로써 티클로피딘의 작용을 중지시킬 수 있다.