

- 면역회 모티브를해야 한다.
- 13) 유행성뇌막염 및 부증 : 이 역을 포함한 비스테로이드성 소염진통제를 복용하는 일부 환자에서 체액 지류 및 부 종기 관찰되었다. 이 약은 제약자류 또는 삼봉염이 있는 환자에서 신중히 투여해야 한다.
 - 14) 비스테로이드성 소염진통제의 경각기 복용시 신장유역과 신기 기장 손상시 알아낼 수 있다. 또한 신장기능을 유지하는데 프로스타글린딘의 역할이 중요하므로 삼봉이나 신장 기능이상 증상부터 삼봉, 삼봉 환자, 신기능 부전 환자, 기장부 부전 환자, 이색제나 ACE 제제를 복용하는 환자, 고령자 또는 신장외과 수술 직후 또는 어떤 원인으로 새로 유출의 고혈압이 있는 환자 등에서는 특별한 주기가 필요하다. 이런 경우에는 이 약을 사용할 때는 병행 치료로 신기능을 신중히 알아야 한다. 투약을 중단하면 대부분 치료된 상태로 회복된다.
 - 15) 진통제 신장질환 : 진통제 신장질환 환자에서 이 약 사용에 대한 통폐된 임상 시험은 실시된 바 없다. 따라서 진통제 신장질환 환자에 대해서는 이 약의 투여가 권장되지 않는다. 이 약의 투여를 계속하여 한다면, 환자의 신장 기능에 대해서 면밀히 관찰해야 한다.
 - 16) 이 약을 포함한 비스테로이드성 소염진통제의 투여로 기장기능의 상실이 나타날 수 있다. 이러한 비정상적인 기장기능은 치료에 지속될 때와 악화되기도 하며 변화가 없기도 할 수 있다. 또한 이 약을 포함한 비스테로이드성 소염진통제 투여로, 혈압, 체중적 신경계, 간기능, 기장전질투발는 처방정량을 포함한 중증의 간 관련 이상반응이 드물게 보고되었다.
 - 기장기능 이상을 일으키는 증상 및/또는 징후가 있는 환자에 있어서는 투여기간 동안 주기간에 기장기능의 악화 여부를 관찰하고 기장기능 저하 결과 비정상적이거나 악화될 경우 또는 간질환과 진통제 임상 증상이나 전신적인 징후에 호소하거나 발진, 발진이 발현되는 경우에는 이 약의 투여를 중지한다. 간염은 전구증상 없이도 발생할 수 있다.
 - 17) 이 약을 포함한 비스테로이드성 소염진통제의 투여로 나타날 수 있으므로 이 약의 장기 투여에 의해 인한 기장기능의 증가는 투여가 나타내는 경우에는 해당국지 또는 페도트크리트리치 지표를 해야 한다. 비스테로이드성 소염진통제는 혈소판 응집성을 억제하며, 일부 환자에서는 출혈 시간 연장시키는 것이 확인되었다. 이색제와 달리 이 약의 혈소판 기능에 대한 영향은 상대적으로 작고 지속기간이 짧으며 기억적이다. 지혈 효과에 결함이 있는 경우 관련 질환이 있거나 병용치료를 투여하고 있는 경우와 같이 혈소판 기능 병증에 의해 부수적인 영향을 받을 수 있는 환자는 이 약 투여시 신중히 고려할 필요가 있다.
 - 18) 이색제 투여시 부작용 : 눈물, 입술, 인두, 후두의 부종, 두드러기, 천식, 기장지정, 발열, 자외선 등의 이상반응이 발 생되는 약물에 노출된 경향이 있는 환자에서 드물게 나타날 수 있다. 이러한 복합 증상은 아스타미딘에 다른 비스테로이드성 소염진통제 투여 후 비록 발열을 동반하거나 동등하거나 또는 기장기능 또는 신장기능 이상반응의 중증의 기장지 경향을 나타내는 전신 환자에서 전중증으로 발생한다. 이러한 아스타미딘 반응이 나타나는 경우 응급치료를 실시하여야 한다.
 - 19) 피부부종 : 이 약은 탈락성 피부염, 스티븐스 증후군 증후군 및 독성 표피괴사 같은 중대한 피부 이상반응 일으킬 수 있으며, 이는 치명적일 수 있다. 이를 중대한 이상반응은 경증 증상 없이 발생할 수 있다. 대부분의 경우 이러한 이상반응은 두피 초1/1개월 이내에 발생하며, 환자는 중대한 피부 발현 증상 및 중증에 대해 말해 있어야 하며 피부 발현 또는 다른 비스테로이드성 소염진통제 복용 후 징후가 나타날 때 약물을 중단해야 한다.
 - 20) 천식 환자 중 일부는 아스타미딘에 민감하게 반응할 수 있다. 아스타미딘 민감성 천식 환자에게 아스타미딘을 사용한 는 경우 치명적일 수 있는 중증의 기장지경과 관련될 수 있다. 이러한 아스타미딘 민감성 환자에서 아스타미딘 대신 비스테로이드성 소염진통제 투여의 기장지경증을 포함한 는 고지환환이 보고되었다. 그러므로 이 약은 이 러한 아스타미딘 민감성 환자에서는 투여하지 않도록 하며, 천식 환자에서는 주기간에 사용해야 한다.
 - 21) 이 약은 코르티코이드 제제 대체하거나 코르티코이드 결핍증을 치료하기 위한 약물로 사용될 수 있다. 코르티코스테로이드의 갑작스러운 투여 중단은 코르티코스테로이드 - 반응성 질환의 악화를 초래할 수 있다. 장기간 코르티코스테로이드를 복용해 온 환자에서 이 약을 투여하고자 할 경우에는 사서하 용량을 감소시켜야 한다.
 - 22) 출혈, 저혈압이나 시각장애를 포함한 기장 증상증상경증 경향은 중증의 중증은 온으나 기장을 다루는 일은 피 한다.
 - 23) 신장질환과 관련하여 중요한 위험인자(예 고평압, 고지혈증, 당뇨병, 흡연을 가진 환자는 신장환 견토 후에 이 약으로 치료되어야 한다.
 - 24) 이 약의 신장기능 위험도는 복용량과 투여 기간에 따라 증가할 수 있으므로, 가능한 최단기간동안 최소사용용량으로 투여하여야 한다. 중증환자 및 치료반응에 대한 환의 의사는 정기적으로 재평가되어야 한다.

6. 상호작용

- 1) 다른 비스테로이드성 소염진통제(NSAIDs)와 병용할 경우 이상반응의 위험이 증가할 수 있으므로 병용하지 않는다.
- 2) 다국산 제제와 병용 투여시 그 작용을 중상시중으로 증가시킬 수 있으므로 경감하는 등 신중히 투여한다.
- 3) 부신기능저하증(아드레날 병용 투여시 상호 이상반응) 증가할 수 있다.
- 4) ACE 제제 : 비스테로이드성 소염진통제에 의해 ACE 제제에 항고혈압효과가 감소될 수 있다는 보고가 있으므로 이 약과 ACE 제제를 병용투여하는 경우 이러한 상호작용을 염두에 두어야 한다.
- 5) 부로스테이드, 칼륨저류증 이색제 및 차지제에 의해
 - ① 일부는 비스테로이드성 소염진통제는 이색제 활성을 저해하는 경향이 있다. 임상시험 및 시판후 조사 결과 이 약의 신장기능에 프로스타글린딘 합성 억제에 의해 일부 환자에서 부로스테이드 및 차지제에 이색제 나트륨을 배설 효과가 감소할 수 있음이 확인되었다. 이들 약물과 비스테로이드성 소염진통제를 병용투여하는 동안 신 부전 징상을 면밀히 관찰해야 한다.
 - ② 차지제에 의해 칼륨 저류증 이색제와 병용시에도 혈청중 칼륨농도가 증가할 수 있으므로 혈청 칼륨 농도를 감시 하는 것이 필요하다.
- 6) 차지제에 이색제와 병용투여시 상호 작용이 감소될 수 있다.
- 6) 아스타미딘
 - ① 아스타미딘의 병용이 비스테로이드성 소염진통제의 사용과 관련된 중대한 심혈관계 합병증의 위험을 감소 시킬 수 있다는 일관된 보고는 없다. 다른 비스테로이드성 소염진통제와 마찬가지로 이 약과 아스타미딘 병용 에 의해 중증의 위장장애 이상반응의 발생 위험이 증가될 수 있으므로 두 약물의 병용은 일반적으로 권장되지 않는다.
 - ② 아스타미딘의 병용투여시 상호 그 작용이 감소할 수 있다.
- 7) 리튬 : 비스테로이드성 소염진통제는 신장에서의 프로스타글린딘 합성 억제에 의해 혈청 리튬 농도를 증가시키고 리튬의 신장/자여관성을 감소시켜 리튬의 작용을 중상시중시킬 수 있다. 따라서 비스테로이드성 소염진통제와 리튬의 병용 투여시 리튬의 독성 징후를 주기간에 관찰하고 필요시 경감하는 등 신중히 투여한다.
- 8) 메토트렉세이트 : 비스테로이드성 소염진통제(NSAIDs)와 병용투여로 신산제에서 메토트렉세이트의 배설이 지연되면 메토트렉세이트의 혈액학적 독성이 증가될 수 있으므로 항암요법으로 사용되는 고용량의 메토트렉세이트에서는 병용투여하지 않으며, 저용량의 메토트렉세이트와 병용투여시 신중히 투여하여야 한다.
- 9) 마취제 : 항고지환(제이딘 등)
 - ① 디플루페논이 항고지환의 효과에 어떤 영향을 주는지와 관련 임상적 관찰이 없으나, 위장장애 출혈에 대 하여 위장장애 비스테로이드성 소염진통제는 삼상작용을 나타낼 수 있다. 두 약물을 함께 사용하는 환자는 단 독으로 투여하는 경우에 비해 출혈 위험성이 높아질 수 있으므로 병용투여시 혈액 응고 검사 등 관찰을 중 점한다.
 - ② 다른 비스테로이드성 소염진통제와 마찬가지로, 고용량(200mg)에서 디플루페논은 일시적으로 혈소판 응고를 저해할 수 있다.
- 10) 디플루페논은 경구 혈당강화제와 병용시 경구 혈당강화제와 임상적 효과에 영향을 주지 않는다는 임상결과가 있으나, 이 약의 효과에 저혈당과 고혈당 효과에 드물게 보고되었으며, 저혈당역의 영향을 조망해야 한다.
- 11) 비스테로이드성 소염진통제 신프로스타글린딘에 대한 효과로 인해 신프로스타글린딘의 독성이(증가)할 수 있다.
- 12) 퀵를로제 혈관제와 비스테로이드성 소염진통제의 병용으로 인한 것으로 추정되는 경련 발작의 예가 매우 드물게 보고된 바 있다.
- 13) 트라마돌과 병용에 의해 급성 신부전이 나타나는 보고가 있다.

7. 임상에 대한 투여

- 1) 이 약을 임상에 투여한 임상자료는 없다. 임신 말기에 이 약을 투여시 지극대마치 약한 지극증상을 억제할 수 있다. 태아의 동맥관의 조기 폐쇄, 태산환(지극증)PCPC) 등이 일어날 수 있으므로 이 약은 임부투여 임신 말기 에게 투여를 피해야 한다.
- 2) 임신 말기의 환자에 투여한 임상시험 데이터의 독맥관 수축이 보고되어 있다.
- 3) 젖먹이 : 대한 임상시험에 비스테로이드성 소염진통제는 프로스타글린딘 합성 억제에 다른 약물과 마찬가지로 신 신의 발달 빈도를 증가시키고, 분변을 지각자(자)와 세균의 독물질을 감소시킨다.
- 4) 임부에 대한 안전성 : 혈액되어 있지 않으므로 임신하고 있을 가능성이 있는 부인에는 지극증의 유익성이 위험성 을 상충한다(과) 판단되는 경우 저투여용량으로 투여한다.
8. 수유부에 대한 투여
 - ① 모유중으로의 이행이 보고되어 있으므로, 이로 인해 영아에게 심각한 이상반응의 발생이 우려되므로, 수유부에 대한 약물 투여의 중요성을 고려하여 수유를 중단하거나 이 약을 투여를 중단해야 한다.
9. 신자에 대한 투여
 - ① 비스테로이드성 소염진통제, 인돌류제 등)의 환자에게는 부득이한 경우에 한하여 필요한 최소량으로 신중히 투여하고, 이상반응의 발생에 특히 주의하는 등 투 후 환자의 상태를 충분히 관찰한다.
 - ② 신장이 및 위기는 일반적으로 체중 증가가 불완전하여 투여에 의해 과도한 체중이 나타날 가능성이 있 으므로 신장과 위기의 예는 과도한 관찰을 충분히 하면서 신중히 투여하여야 한다.
10. 고령자나노에 대한 투여
 - ① 고령자에 투여하는 경우에는 이상반응이 나타나기 쉬우므로 이상반응의 발생에 특히 주의하고, 원칙적으로 성인 용 량의 최소량부터 투약을 개시하여 관찰을 충분히 하면서 신중히 투여하여야 한다.

11. 과다투여시의 처리

- 1) 중증의 증상 : 과다 투여에 대한 정보가 부족하여 전형적인 임상 증상은 확인되지 있지 않다.
- 2) 처치 : 비스테로이드성 소염진통제 과다 투여에 의해 임상 독성에는 근본적으로 보조적이며 대증적인 치료를 실시한다. 보통 대증과 같은 처치를 한다.
 - ① 구토, 위장장애의 흡인, 위세척, 활성탄 등 필요에 따라 영양성 해제를 투여한다.
 - ② 지혈질, 신부전, 관련 위장장애, 호흡장애는 대증요법을 실시한다. 경제나노, 혈액투석같은 특별한 치료는 비스테로이드성 소염진통제에는 다른 단백질결합과 경향(반대) 대사로 인해 디플루페논의 제거에 유용하지 않다.

12. 적응증상의 주의

- ① 신도에 정맥주사하여 신도배양을 일으킬 수 있으므로 다량의 물과 함께 투여하며 특히 취침 직전의 투여에 주의 한다. 이 약은 신기능에 독성이 없으므로, 신장에 투여하는 것이 바람직하다.

13. 약역동/동상학적 정보

- (전문가별 참조 정보)
- 가. 시험약 다극성정디플루페논나트륨(지혈제마주)와 대조약 디극성정디플루페논나트륨(통경약마주)을 2:2 가 시험으로 각 17건의 임상시험에 공복 시 단회 경구 투여하여 26명의 혈중 디플루페논을 측정한 결과, 비 고혈압약(지혈제, AUC₀₋₂₄)를 로그변환하여 통계처리 하였을 때, 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log0.8에서 log1.25 이내에서 생물학적으로 동등함을 입증하였다.

구분	비교약/시험약		참고약/시험약	
	AUC ₀₋₂₄ (μg · hr/mL)	C _{max} (μg/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
대조약 (디플루페논나트륨) 통경약(지혈제)	1.92±0.60	1.34±0.45	2.00 (1.00 ~ 4.0)	1.52±0.57
시험약 (디플루페논나트륨) 지혈제(마주)	1.89±0.62	1.39±0.47	2.00 (1.00 ~ 4.0)	1.44±0.5
90% 신뢰구간 (기증: log 0.8 ~ log 1.25)	log 0.9230~ 1.0651	log 0.9177~ 1.1753	-	-

(AUC, C_{max}, t_{1/2} : 평균값 ± 표준편차; T_{max} : 중앙값(범위), n=26)
 AUC : 투약시간부터 최종측정중심 지점까지 17건의 혈중중심-시간곡선하면적
 C_{max} : 최고혈중중심
 T_{max} : 최고혈중중심 도달시간
 t_{1/2} : 말단 반감기
 * 비교약/시험약측정 방법: 로그변환한 평균치 차의 90%신뢰구간

- 나. 약역동/동상학적시험(기증 제제제제에 따라, 시험약 다극성정디플루페논나트륨(지혈제마주)을 대조 약 다극성정디플루페논나트륨(지혈제마주)와 비교용량시험자료를 제출하였으며, 대조약과 용량상성이 동등 하였다. 이에 따라 해당 자료로서 생물학적으로 동등함을 입증하였다.

14. 기타

- ① 이 약의 투여에 의해 의해 또는 MCT(혼합성결합조제) 등의 환자에 무경증 수맥역의 증상이 나타났다는 보고 가 있다.
- ② 간경포도피진증 환자에 투여하는 경우, 급성 복통, 사자비, 의식장애 등의 급성증상이 나타날 수 있다는 보고가 있다.

15. 보관 및 취급상의 주의사항

- ① 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관할 것
- ② 다른 용기에 바꾸어 넣지 않는 것은 약원이 바뀌어 품질유리 면에서 배양적이지 않으므로 이를 주의할 것

[포장단위] 1000정/병

[저장방법] 밀폐용기, 실온(1~30°C)보관

[사용법] 외부 포장 참조

- ◆ 사용기간이 경과한 제품은 복용하지 마시기 바랍니다.
- ◆ 의약품용 어린이의 손이 닿지 않게 보관하여 주시기 바랍니다.
- ◆ 의약품의 용량/사용 및 기타 자세한 의약품 정보는 의약품통합정보시스템(<https://nedrug.mfds.go.kr>)을 참조하 시기 바랍니다.
- ◆ 최신의 정보로 변경된 내용은 지혈제(마주) 홈페이지(<https://www.gpharma.co.kr>)나 개발혁신센터(080-850-3922)에서 확인할 수 있습니다.
- ◆ 본 의약품은 약학적 품질관리(QMP)를 필한 제품입니다. 만약 구입 시 유효기간이 경과하였거나 변질 또는 손상 된 제품이 발견될 경우에는 구입한 약국을 통하여 교환여 드십시오.
- ◆ 부작용 보고 및 피해구제 신청 : 한국약리학회안전관리(1644-6223), 피해구제 제도 전용 상담번호(14-3330)

첨부 문서 작성일자 : 2021년 08월 25일