

알피 클로피아정

CLOPIA Tab.

사용전에 사용설명서를 주의깊게 읽어 보십시오. 사용설명서를 반드시 제품과 함께 보관하십시오.

【원료약품 및 분량】 1정(262.5 mg) 중

클로피도그렐 황산염(USP) 97.875 mg

첨가제(식약처 인정 타르색소) : 적색 40호, 황색 5호

【성 상】 분홍색의 원형 필름코팅제

【효능·효과】

- 1) 허혈뇌졸중, 심근경색 또는 말초동맥질환이 있는 성인 환자에서 죽상동맥경화성 증상의 개선
- 2) 급성관상동맥증후군(불안정형 협심증 또는 비Q파 심근경색 환자)에 있어서 약물치료 또는 관상동맥재술(PCI) 수술을 하거나 하지않은 경우) 및 관상동맥회로우회술(CABG)을 받았거나 받을 환자를 포함)이 있는 성인 환자에서 죽상동맥 경화성 증상(심혈관계 이상으로 인한 사망, 심근경색 뇌졸중 또는 불응성 허혈)의 개선
- 3) 한 가지 이상의 혈관성 위험인자를 가지고 있고, 비타민 K 길항제(VKA) 투여가 적합하지 않으며, 출혈 위험이 낮은 심부생동 성인 환자에서 뇌졸중을 포함한 죽상질환 및 혈전색전증의 위험성 감소

【용법·용량】

- 성인
- 1) 허혈뇌졸중, 심근경색 또는 말초동맥질환이 있는 환자에는 클로피도그렐로서 1일 1회 75 mg을 경구투여한다.
- 2) 급성관상동맥증후군(불안정형 협심증 또는 비Q파 심근경색)이 있는 환자에는 이 약 투여개시 시점에 이 약으로서 1일 1회 300 mg을 부하용량(loading dose)으로 시작하고 이후에 1일 1회 75 mg을 유지용량으로 경구투여한다. 이 때 아스피린 75 ~ 325 mg을 1일 1회 이 약과 병용투여하여야 한다.
- 3) 심방세동 환자에는 이 약으로서 1일 1회 75 mg을 경구투여한다. 이 때 아스피린 75 ~ 100 mg을 1일 1회 이 약과 병용투여 하여야 한다.
- 신장애 환자 : 신장애에 관하여 치료 경험은 제한적이다.
- 간장애 환자 : 출혈 제제의 중독도 간장애 환자에서 치료경험은 제한적이다.
- 이 약은 음식물의 섭취와 상관없이 투여할 수 있다.

【사용상의 주의사항】

1. 경고 :
유전적으로 CYP2C19의 기능이 저하된 환자 : 유전적으로 CYP2C19의 기능이 저하된 환자는 정상 CYP2C19 기능을 가진 환자들에 비하여 이 약의 활성 대사체의 전신노출이 적어 항혈소판 반응이 감소되어 일반적인 심근경색 이후 심혈 관계 사건이 발생할 확률이 높으므로 CYP2C19의 기능이 저하된 환자로 확인된 경우 치료방법 또는 대체제에 고려하여야 한다.
2. 다른 약제와의 투여하지 말 것
1) 이 약 또는 이 약의 구성성분에 과민반응이 있는 환자
- 2) 출혈이 있는 환자(소화성궤양, 두개내 출혈, 혈우병, 소화관 출혈, 요로 출혈, 기혈, 류마제 출혈 등)
- 3) 중증의 간 손상 환자
- 4) 수술부
- 5) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당 - 갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose maldabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안된다. (유당 함유제에 한함)
3. 다른 약제와의 상호작용에 대하여
1) 출혈 및 출혈성 이상반응의 위험이 있으므로, 치료 중에 이런 임상적인 증상이 의심될 때에야 신속하게 혈구수 측정 또는 다른 적절한 검사가 고려되어야 한다. 이 약은 출혈시각을 연장시키므로 출혈이 생길 수 있는 변변을 가진 환자(예, 위장관 및 안구내 병변)에게는 주의하여 투여하여야 한다. 또한 다른 항혈소판제와 마찬가지로, 이 약은 위산, 수산 또는 다른 병리상태에, 신진적 또는 후천적 응고 인자, 혈소판감소증 또는 기능적인 혈소판 결손, 활성 혈관성 위장관 질환, 최근의 생전, 세균성 신낭막염 등) 인해 출혈위험이 증가한 환자에게는 신중하게 투여하여야 한다. 환자가 수술을 받기로 예정되어 있으며 항혈소판 효과가 바람직하지 않은 경우에는 수술 5일 내지 7일전까지 이 약의 투여를 중단하여야 한다. 이 약을 복용하는 환자는 위장관내 병변을 야기할 수 있는 약물(아스피린과 그 외 비스테로이드소염진통제(NSAID)), 해파린, 당단백 IIb / IIIa 저해제 또는 혈전용해제 등과 병용시 주의하여야 한다. 특히, 투여 첫째 주 및 그 후는 침상성 심장 지체 또는 수술이후에 잠재출혈을 포함한 모든 출혈증상에 대하여 환자를 주의해서 관찰하여야 한다. 허혈성 사건의 재발 위험이 높은 일과성 허혈 발작 또는 뇌졸중 환자의 경우, 이 약을 아스피린과 병용하였을 때 주요한 출혈이 증가하는 것으로 나타났다. 그러므로 이러한 환자에서는 병용투여의 이익/위험이 확실할 경우에 병용이 신중하게 고려되어야 한다(예, 심호작용 항 진정).
2) 간질환 환자 : 출혈성 소인이 있는 중증의 간질환 환자에게는 이 약의 사용 경험이 제한적이다. 이런 환자에게는 이 약은 신중하게 투여하여야 한다.
3) 신장애 환자 : 중증의 신장애 환자에 대한 이 약의 사용 경험이 제한적이므로 이런 환자에는 이 약은 신중하게 투여하여야 한다.
4) 급성 뇌졸중 환자(예, 이색) 관련 자료가 부족하므로 투여를 권장하지 않는다.)
5) CYP2C9저해제를 투여중인 환자(예, 심호작용 항 진정)
6) 고혈압이 지속되는 환자
7) 고지혈증
8) 저체중 환자
9) 이 약은 황색소(산황색)로 FCF, Sunset Yellow FCF를 함유하고 있으므로 이 성분에 과민하거나 알레르기 병역이 있는 환자에는 신중히 투여한다. (황색소 함유제에 한함).
4. 이상반응
이 약의 안전성은 이 약을 1년 이상 투여한 12,000명을 포함한 44,000명 이상의 환자를 대상으로 평가되었다. 이 약의 전반적인 내역성은 연령, 성별, 인종과 관계없이 아스피린과 비슷하였다. 이상반응 발현으로 투여를 중단한 환자는 대략 아스피린과 같은 빈도(3%)다. CAPRIE, CURE, CLARITY, COMMIT, ACTIVE-A, ACTIVE-W 연구에서 관찰된 임상적으로 중요한 이상반응은 아래와 같다.
1) 출혈경향
- CAPRIE 연구에서, 이 약과 아스피린 투여군에서 전반적인 출혈의 발생빈도는 동일하였다(0.3%). 중증의 출혈 발생빈도는 이 약 투여군에서 1.4%, 아스피린 투여군에서 1.6%로 각각 나타났다. 구체적으로 살펴보면 전반적인 위장관 출혈(0.1% 대 0.1%)은 이 약 투여군에서 2.0%였고, 이 중 0.7%가 인원을 필요로 하였다. 반면, 아스피린을 투여한 환자군에서는 위장관 출혈의 경우, 위장관 출혈(0.2%)이 인원을 필요로 하는 경우(1%)였다. 그 외에 기타 출혈의 발생빈도는 이 약 투여군에서 7.3%로, 아스피린(6.5%)의 경우보다 높았다. 그러나 이 중에서 중증의 출혈 발생빈도는 두 치료군에서 유사한 것으로 나타났다(0.6% 대 0.4%). 또한 자반/진창/혈종(ecchymosis/bruising/haematoma)과 비출혈(epistaxis)이 가장 빈번하게 발생되었으며, 혈종, 혈도, 안구내출혈(주로 결막 부위)은 덜 빈번하게 보고되었다. 두개내 출혈은 아스피린의 경우 0.5%이고 이 약은 0.4%였다.
- CURE 연구에서 위약과 아스피린을 투여받은 환자군에서보다 이 약과 아스피린을 병용투여한 환자군에서 주요한 출혈 및 경미한 출혈이 증가되었다(주요한 출혈의 발생빈도 2.7% 대 3.7%, 경미한 출혈의 발생빈도 2.4% 대 5%). 주요한 출혈이 주로 발생되는 위장은 위장관계 및 천자(pericardial) 부위 등이었다. 위약과 아스피린을 병용투여한 환자군과 비교하여 이 약과 아스피린을 병용투여 받은 환자군에서 생명을 위협하는 출혈의 발생빈도는 증가하는 통계적으로 유의하게 없었다(1.8% 대 2.2%). 두 치료군에서 치명적인 출혈의 발생빈도는 차이가 없었다(두 군 모두 0.2%). 생명을 위협하지 않는 주요한 출혈의 발생빈도는 위약과 아스피린 투여군에 비해 이 약과 아스피린 투여군에서 유의하게 높았으며(1.9% 대 1.6%), 두 치료군에서 두개내 출혈률은 0.1%로 동일하였다.
- CURE 연구에서, 이 약과 아스피린의 병용투여군에서의 출혈률은 아래와 같이 같다(%)한다.

중 상	클로피도그렐 (+ 아스피린) (n = 6,259)	위 약 (+ 아스피린)* (n = 6,303)	P-Value
주요한 출혈	3.7** (a)	2.7** (b)	0.001
■ 생명을 위협하는 출혈	2.2	1.8	0.13
- 치명적	0.2	0.2	
- 5 g/d, 헤모글로빈 저하	0.9	0.9	
- 수술적 중재가 요구	0.7	0.7	
- 출혈성 뇌졸중	0.1	0.1	
- 변태적 사상이 요구	0.5	0.5	
- 수술을 요구 (>4 units)	1.2	1.0	
■ 기타 주요한 출혈	1.6	1.0	0.005
- 성당인 정도의 기능병	0.4	0.3	
- 성당인 시력 손실을 동반한 안구내 출혈	0.05	0.03	
- >3 units의 수술을 요구	1.3	0.9	
경미한 출혈	5.1	2.4	<0.001

- CURE 연구에서, 대상 환자의 92%가 해파린 및 저분자량 해파린을 투여 받았으며 이들 환자의 출혈률은 이 약의 전반적인 결과와 유사하였다. 최소한 수술 5일 전부터 이 약의 투여를 중지한 환자에서서 관상동맥회로우회술 이후 7일 이내에 주요한 출혈이 추가로 관찰되지 않았다(이 약과 아스피린 투여군에서 4.4%, 위약과 아스피린 투여군에서 5.3%, 관상동맥회로우회술 5일 이내에 이 약을 투여 받은 환자에서서, 출혈성 증상의 발현률은 이 약과 아스피린 투여군에서 9.6%, 위약과 아스피린 투여군에서 6.3%였다).
- CLARITY 연구에서 주요한 출혈(예, 내 출혈 또는 헤모글로빈 5 g/dL 이상 감소)하는 것과 관련된 출혈의 발생은 두 투여군에서 유사하게 나타났다(아스피린 투여군과 위약+아스피린 투여군에서 각각 1.3% vs 1.1%) 이는 가벼운 두통과 심부전성 소음에 의한 해파린 요법에 따른 환자 서브그룹에서 일관되었다. 치명적인 출혈의 발생 (이 약+아스피린 투여군과 위약+아스피린 투여군에서 각각 0.8% vs 0.6% 그리고 두개 내 출혈(각각 0.5% vs 0.7%)은 두 그룹에서 낮고 비슷하게 나타났다.
- COMMIT 연구에서 뇌 이외의 주요한 출혈 또는 뇌에서의 출혈은 위 약과 아스피린과 같이 두 그룹에서 보고 비슷하게 나타났다. COMMIT 연구에서 출혈이 발생한 환자(%)는 다음과 같다.

출 혈	클로피도그렐 (+아스피린) (N=22,961)	위 약 (+아스피린) (N=22,891)	P-Value
주요한* 뇌 이외의 출혈 또는 뇌에서의 출혈**	134 (0.6 %)	125 (0.5 %)	0.59
주요한 뇌 이외의 출혈	82 (0.4 %)	73 (0.3 %)	0.48
치명적	36 (0.2 %)	37 (0.2 %)	0.90
출혈성 뇌졸중	55 (0.2 %)	56 (0.2 %)	0.91
치명적	39 (0.2 %)	41 (0.2 %)	0.81
다른 뇌 이외의 출혈 (주요하지 않은)	831 (3.6 %)	721 (3.1 %)	0.005
그 밖에 뇌 이외의 출혈	896 (3.6 %)	777 (3.4 %)	0.004

출 혈	발생 건수 (발생률 %)		Hazard Ratio(%) (95 % CI)	P-Value
	클로피도그렐 + 아스피린 (n = 3,772)	위 약 + 아스피린 (n = 3,782)		
주요한 출혈 ^{a,b}	251 (6.7)	162 (4.3)	1.6 (1.3 to 1.9)	<0.0001
중증의 출혈 ^{a,b}	190 (5.0)	122 (3.2)	1.6 (1.3 to 2.0)	<0.0001
치명적인 출혈	42 (1.1)	27 (0.7)	1.6 (1.0 to 2.5)	0.0690
두개내 출혈 ^{a,b}	54 (1.4)	29 (0.8)	1.9 (1.2 to 2.9)	0.0056
경미한 출혈	408 (10.8)	175 (4.6)	2.4 (2.0 to 2.9)	<0.0001
모든 출혈	1014 (26.9)	651 (17.2)	1.7 (1.5 to 1.8)	<0.0001

출 혈	발생 건수 (발생률 %)		Hazard Ratio(%) (95 % CI)	P-Value
	클로피도그렐 + 아스피린 (n = 3,335)	경구용 항응고제 (n = 3,371)		
주요한 출혈 ^a	101 (3.03)	93 (2.76)	1.09 (0.82 to 1.45)	0.5101
중증의 출혈 ^a	69 (2.07)	63 (1.87)	1.10 (0.78 to 1.55)	0.5554
치명적인 출혈	7 (0.21)	11 (0.33)	0.64 (0.25 to 1.65)	0.3569
두개내 출혈 ^a	13 (0.39)	23 (0.68)	0.52 (0.26 to 1.05)	0.1012
경미한 출혈	206 (6.24)	238 (7.06)	0.88 (0.73 to 1.06)	0.1761
모든 출혈	644 (19.31)	556 (16.49)	1.20 (1.07 to 1.34)	0.0026

- 2) 혈역학적 장애(동맥경화증/고혈압/고지혈증 등)
- CAPRIE 연구에서, 중증의 동맥경화증(0.450 G/L)이 6% 발생하였는데, 이중 이 약 투여군에서 4예(0.04 %), 아스피린 투여군에서 2예(0.02 %) 발생하였다. 이 약을 투여한 환자 9,599명 중 2명의 동맥경화증 수치가 0.01였으나, 아스피린을 투여한 9,586명의 환자에서는 이러한 증상이 나타나지 않았다. 이 약 투여군의 4명의 환자 중, 명은 세로토닌 수용체 항응고제를 받고 있었으며 다른 1명은 이 약의 일시적 중단 후 회복되어 임상시험에 복귀하였다.
* 이 약과 혈역적으로 유사한 티크로디딘에 의한 중증의 동맥경화증 발생률은 0.08%이었다(0.450 G/L). 재발성발생 빈도는 이 약 투여군에서 1예 발생하였다. 중증의 혈소판감소증(80G/L) 발생률은 이 약 투여군에서 0.2 %, 아스피린 투여군에서 0.1 %였으며, 혈소판수가 30 G/L 이하로 감소한 사례는 매우 드물게 보고되었다.
- CURE 연구에서, 혈소판감소증 발생률은 이 약과 아스피린 투여군에서 9명, 위약과 아스피린 투여군에서 24명, 두 치료군에서 발생률은 각각 3명(0.03%)로 유사하게 나타났다. 이 약의 골수독성 위험은 상당히 낮지만, 이 약을 투여한 환자에서 위 또는 다른 감염 증상이 나타날 경우에는 골수독성의 가능성을 고려해야 한다.
- 3) 위장관계 증상
- CAPRIE 연구에서, 전반적으로 이 약을 투여한 환자에서 위장관계 증상에, 복부통, 소화 불량, 위염증 또는 변비의 발생빈도는 27.1%인데 비해, 아스피린을 투여한 환자에서는 29.8%였다. CURE 연구에서의 위장관 증상의 발생빈도는 이 약과 아스피린 투여군에서 11.7 %, 위약과 아스피린 투여군에서 12.5%였다.
- CAPRIE 연구에서, 소화성위 또는 십이지장 궤양의 발생빈도는 이 약 투여군은 0.7 %, 아스피린 투여군은 1.2%이었다. CURE 연구에서는 소화성위 또는 십이지장 궤양의 발생빈도는 이 약과 아스피린 투여군에서 0.4%, 위약과 아스피린 투여군에서 0.3%였다.
- CAPRIE 연구에서, 설사는 아스피린 투여군에서 3.4%인데 비해 이 약 투여군에서는 환자의 4.5%에서 보고되었다. 하지만, 중증은 거의 나타나지 않았다(이 약 투여군 0.2 %, 아스피린 투여군 0.1%) CURE 연구에 의하면, 설사가 이 약과 아스피린 투여군에서 2.1 %, 위약과 아스피린 투여군에서 2.2 % 나타났다.
- CAPRIE 연구에서, 위장관계 이상반응으로 투여를 중단한 환자 빈도는 이 약 투여군에서 3.2 %, 아스피린 투여군에서는 4.0%였다. CURE 연구에 의하면 위장관계 이상반응으로 인해 투여가 중단된 환자의 빈도가 위약과 아스피린 투여군에서 0.8 % 인데 비해 이 약과 아스피린 투여군에서는 0.9%였다.

- 4) 발진 및 기타 피부 질환
- CAPRIE 연구에서, 이 약을 투여한 환자군 의 피부 및 피부 부속기에서 이상반응 발생빈도는 15.8%였고(중증 이상반응 0.7 %), 아스피린을 투여한 환자군 예서는 13.1%였다(중증 이상반응 0.5 %). CURE 연구에서의 피부 및 피부 부속기에서 이상반응 빈도는 이 약과 아스피린 투여군에서는 4.0 %, 위약과 아스피린 투여군에서는 3.5%였다.
- CAPRIE 연구에서, 피부 및 피부 부속기에서 이상반응으로 이 약의 투여를 중단한 환자의 전반적인 발생 빈도가 15.9%인 반면, 아스피린 투여군에서는 0.8%였다. CURE 연구에 의하면, 피부 및 피부 부속기에서 이상 반응으로 약의 투여를 중단한 환자의 발생 빈도가 이 약과 아스피린 투여군에서는 0.7 %, 위약과 아스피린 투여군에서는 0.3%였다.
5) CAPRIE의 임상 연구에서 이 약의 안전성과 관계없이 이 약을 투여받은 환자군에서 그 발현율이 2.5% 이상인 이상반응은 아래와 같다. 평균 치료기간은 20개월이었고, 최장 치료 기간은 360일였다.

* CAPRIE 연구에서, 이 약을 투여한 환자군에서 2.5% 이상 나타난 이상반응

중 상	%빈도(%중환)	
	클로피도그렐 (n = 9,599)	Aspirin (n = 9,586)
전신 홍종 사고성 상태 인물물열 유사질환 홍종 피로	8.3(0.2) 7.9(0.1) 7.5(0.1) 6.4(0.1) 3.9(0.1)	8.3(0.3) 7.3(0.1) 7.0(0.1) 6.3(0.1) 3.4(0.1)
심혈관계 부종 고혈압	4.1(0.1) 4.3(0.1)	4.5(0.1) 5.1(0.1)
중증 및 말초신경계 환기증	7.6(0.3) 6.2(0.2)	7.2(0.1) 6.7(0.3)
소화기계 복부통 소화불량 설사 구역	5.6(0.7) 5.2(0.6) 4.5(0.4) 3.4(0.5)	7.1(1.0) 6.1(0.7) 3.4(0.3) 3.8(0.4)
대사 및 영양 고콜레스테롤혈증	4.0(0.1)	4.4(0.1)
근육-골격기계 관절통 요통	6.3(0.1) 5.8(0.1)	6.2(0.1) 5.3(0.1)
혈소판, 출혈 및 응고 자반/진창 비출혈	5.3(0.3) 2.9(0.2)	3.7(0.1) 2.5(0.1)
전신계 두통	3.6(0.1)	3.9(0.2)

