

■ **원료약품 및 분량** : 1정 중 클로피도그렐황산염(USP)* 97.875mg(클로피도그렐로서 : 75mg) 정(가제(물용액) : 유당수화물(간질환 소의 경우)

■ **성상** : 분홍색의 원형 필름코팅정

■ **효능 · 효과**

1. 허혈뇌졸중, 심근경색 또는 말초동맥질환이 있는 성인 환자에서 죽상동맥경화성 증상의 개선

2. 급성관상동맥증후군(불안정성 협심증 또는 비Q파 심근경색 환자)에 있어서 약 물치로 또는 관상중재시술(PCI)시술을 하거나 하지 않은 경우) 및 관상동맥외로우회술(CABG)을 받았거나 받을 환자를 포함)이 있는 성인 환자에서 죽상동맥경화성 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 심방세동 성인 환자에서 뇌졸중을 포함한 죽상혈전증 및 혈전색전증의 위험성 감소

■ **용법 · 용량**

1. 성인

1) 허혈뇌졸중, 심근경색 또는 말초동맥성 질환이 있는 환자에는 클로피도그렐로서 1일 1회 75 mg을 경구투여한다.

2) 급성관상동맥증후군(불안정성 협심증 또는 비Q파 심근경색)이 있는 환자에는 이 약 투여개시일에 이 약으로서 1일 1회 300 mg을 부하용량(dose)으로 시작하고 이후에 1일 1회 75 mg을 유지용량으로 경구투여한다. 이 때 아스피린 75~325 mg을 1일 1회 이 약과 병용투여 하여야 한다.

3) 심방세동 환자에서는 이 약으로서 1일 1회 75 mg을 경구투여한다. 이 때 아스피린 75~100 mg을 1일 1회 이 약과 병용투여 하여야 한다.

2. 신장에 환자 : 신장에 환자에게 치료 경험은 제한적이다.

3. 간장애 환자 : 출혈 체질의 증등도 간질환 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 황산대사체의 전신 효과에 적어 항혈소판 반응이 감소되며 일반적으로 심근경색 이후 심혈관계 사건이 발생할 확률이 높으므로 CYP2C19의 기능이 저하된 환자로 확인된 경우 치료법전 또는 대체치료를 고려해야 한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것.
- 1) 이 약 또는 이 약의 구성성분에 과민반응이 있는 환자
- 2) 출혈이 있는 환자(뇌출혈, 두개내 출혈, 혈우병, 소화관 출혈, 요로 출혈, 자궁출, 유선출 출혈 등)
- 3) 중증의 간 손상 환자
- 4) 유아
- 5) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적 장애가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다.
3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.
- 1) 출혈 및 출혈성 이상반응의 위험이 있으므로, 치료 중에 이런 임상적인 증상이 의심될 때때로 신속하게 혈구 수 측정 또는 다른 적절한 검사가 고려되어야 한다. 이 약은 출혈 시간을 연장시키므로 출혈이 생길 수 있는 병변을 가진 환자(특히, 위장관 및 안구내 병변)에게는 주의하여 투여하여야 한다. 또한 다른 항혈소판제와 마찬가지로, 이 약은 외상, 수술 또는 다른 병리상태(예, 신전적 또는 후천적 응고 이상, 혈소판감소증 또는 기능성) 혈소판 결손, 활성 폐양성 위장관 질환, 최근의 생지, 세균성 심내막염 등)로 인해 출혈 위험이 증가한 환자에서는 신중하게 투여하여야 한다. 환자가 수술을 받기로 예정되어 있으며, 항혈소판 효과가 바람직하지 않은 경우에는 수술 5일 내지 7일전에 이 약의 투여를 중단하여야 한다. 이 약을 복용하는 환자는 위장관내 병변을 야기할 수 있는 약물(아스피린과 그 외 비스테로이드소염진통제(NSAD), 헤파린, 당단백질 b/a 저해제 또는 혈전용해제 등과 병용시 주의하여야 한다. 특히, 투여 첫째주 및/또는 침습성 심장 처치 또는 수술 이후에 잠재출혈을 포함한 모든 출혈증상에 대하여 환자를 주의해서 관찰하여야 한다. 허혈성 사건에 대한 위험이 높은 일차성 허혈발작 또는 뇌졸중 환자의 경우, 이 약을 아스피린과 병용하였을 때 주요한 출혈이 증가하는 것으로 나타났다. 그러므로 이러한 환자에서는 병용투여의 유익성이 확실할 경우에 병용이 신중하게 고려되어야 한다(6. 부작용항 항 참조).
- 2) 간질환 환자 : 출혈성 소인이 있는 중증의 간질환 환자에게는 이 약의 사용 경험이 제한적이다. 이런 환자에는 이 약은 신중하게 투여하여야 한다.
- 3) 신장애 환자 : 중증 신장애 환자에 대한 이 약의 사용 경험이 제한적임으로, 이런 환자에는 이 약은 신중하게 투여하여야 한다.
- 4) 급성 뇌졸중 환자(7일 이내)관련 자료가 부족하므로 투여를 권장하지 않는다.)
- 5) CYP2C19저해제를 투여중인 환자(6. 상호작용 항 참조)
- 6) 고혈압이 지속되는 환자
- 7) 고령자
- 8) 저체중 환자

4. 이상반응

이 약의 안전성연구는 이 약을 1년 이상을 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 %)였다. CAPRIE, CURE, CLARITY, COMMIT, ACTIVE-A, ACTIVE-W 연구에서 관찰된 임상적으로 중요한 이상반응은 아래와 같다.

1) 출혈성장애

— CAPRIE 연구에서, 이 약과 아스피린 투여군에서 전반적인 출혈의 발생빈도는 동일함(약9.3 %). 중증의 출혈 발생빈도는 이 약 투여군에서 1.4 %, 아스피린 투여군에서 1.6 %로 각각 나타났다.

구체적으로 살펴보면, 전반적인 위장관 출혈률이 이 약 투여군에서 2.0 %이었고, 이 중 0.7 %가 입원을 필요로 하였다. 반면, 아스피린을 투여한 환자군의 경우, 위장관 출혈률이 2.7 %이었고 입원이 필요한 경우는 1.1 %였다. 그 외에 기타 출혈의 발생빈도는 이 약 투여군에서 7.3 %로서, 아스피린(6.5 %)의 경우보다 높았다. 그러나 이 중에서 중증의 출혈 발생빈도는 두 치료군에서 유사한 것으로 나타났다(0.6 % 대 0.4 %). 또한, 자반/좌상/혈종(purpura/bruising/ haematoma)과 비출혈(epistaxis)이 가장 빈번하게 발생되었으며, 혈종, 혈노, 안구내출혈(주로 결막부위)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 5.1 %). 주요한 출혈이 주로 발생하는 위치는 위장관계 및 천자(puncture) 부위 등이었다. 위약과 아스피린을 투여받은 환자군과 비교하여 이 약과 아스피린을 병용투여 받은 환자군에서 생명을 위협하는 출혈의 발생빈도 증가는 통계적으로 유의하지 않았(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 높았고(1.0 % 대 1.6 %), 두 치료군에서 두개내 출혈률은 0.1 %로 동일하였다.

— CURE 연구에서, 이 약과 아스피린의 병용투여군에서의 출혈률은 아래의 표와 같다(%)한다.

증상	클로피도그렐 (+ 아스피린)* (n = 6,259)	위 약 (+ 아스피린)* (n = 6,303)	P-value
주요한 출혈	3.7** ¹	2.7** ²	0.001
• 생명을 위협하는 출혈	2.2	1.8	0.13
• 치명적	0.2	0.2	
• 5 g/dL 헤모글로빈 저하	0.9	0.9	
• 수술적 중재가 요구	0.7	0.7	
• 출혈성 뇌졸중	0.1	0.1	
• 변태적 사용이 요구	0.5	0.5	
• 수술을 요구 (>4 units)	12	12	
• 기타 주요한 출혈	1.6	1.0	0.005
• 상당한 정도의 기능부전	0.4	0.3	
• 상당한 시력 손실을 동반한 안구내 출혈	0.05	0.03	
• 2~3 units의 수혈을 요구	13	0.9	
경미한 출혈***	5.1	2.4	<0.001

* 적당히 다른 표준오류범자에 치료중 사용되었다.

**¹ 클로피도그렐 + 아스피린에 의한 주요한 출혈 증상의 발현율은 아스피린에 대해 응상 비례적이었다(<100 mg : 2.6 % ; 100~200 mg : 3.5 % ; >200 mg : 4.9 %).

**² 위 약 + 아스피린에 의한 주요한 출혈 증상의 발현율은 아스피린에 대해 응상 비례적이었다(<100 mg : 2.0 % ; 100~200 mg : 2.3 % ; >200 mg : 4.0 %).

*** 이로 인해, 약물의 투여가 중지되었다.

— CURE 연구에서, 대상 환자의 92 %가 헤파린 및 저분자량 헤파린을 투여 받았으며 이들 환자의 출혈률은 이 약의 전반적인 결과와 유사하였다. 최소한 수술 5일 전부터 이 약의 투여를 중지한 환자에서는 관상동맥혈로우회술 이후 7일 이내에 주요한 출혈이 추가로 관찰되지 않았다(이 약과 아스피린 투여군에서 4.4 %, 위약과 아스피린 투여군에서 5.3 %).

관상동맥혈로우회술 이전 5일 이내에 이 약을 투여 받은 환자군에서, 출혈성 증상의 발현율은 이 약과 아스피린 투여군에서 9.8 %, 위약과 아스피린 투여군에서 6.3 %였다.

— CLARITY 연구에서 주요한 출혈(두개 내 출혈 또는 헤모글로빈이 5 g/dL 이상 감소하는 것과 관련된 출혈)의 발생은 두 투여군에서 유사하게 나타났다(이 약+아스피린 투여군과 위약+아스피린 투여군에서 각각 1.3 % vs 1.1 %). 이는 기본적인 특징과 섬유소 용해제의 유형 또는 하파린 요법에 따른 환자 서브그룹에서 일관되었다. 치명적인 출혈의 발생이 아스피린 투여군과 위약+아스피린 투여군에서 각각 0.5 % vs 0.6 %이고 두개 내 출혈(각각 0.5 %

vs 0.7 %)은 두 그룹에서 낮고 비슷하게 나타났다.

— COMMIT연구에서 뇌 이외의 주요한 출혈 또는 뇌에서의 출혈은 위 표에서와 같이 두 그룹에서 낮고 비슷하게 나타났다. COMMIT연구에서 출혈이 발생한 환자(%)는 다음과 같다.

출혈	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

* 주요한 출혈은 뇌에서의 출혈 또는 뇌 이외의 출혈로 사망에 이르게 하거나 또는 수술을 요하는 정도를 말함.

** 주요한 뇌 이외의 또는 뇌에서의 출혈의 상관비율은 연령과 무관하였다. 연령에 따른 이 약 + 아스피린 투여군의 발생률은 60세 미만 = 0.3 %, 60~70세 = 0.7 %, 70세 이상 = 0.8 %로 나타났다. 위약 + 아스피린 투여군에서는 60세 미만 = 0.4 %, 60~70세 = 0.6 %, 70세 이상 = 0.7 %로 나타났다.

— ACTIVE-A 연구에서 주요한 출혈의 발생률은 이 약과 아스피린 병용투여군 이 약과 아스피린 투여군보다 낮았으며(6.7 % 대 4.3 %). 주요한 출혈은 대부분 두개의 출혈이었고(5.3% 대 3.5%) 주로 위장관 출혈이었다(3.5 % 대 1.8 %). 두개내 출혈의 발생률은 이 약과 아스피린 투여군에서 두 높았다(1.4 % 대 0.8 %). 치명적인 출혈 및 출혈성 뇌졸중의 발생률은 두 군 사이에 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(치명적인 출혈 : 1.1 % 대 0.7 %, 출혈성 뇌졸중 : 0.8 % 대 0.6 %).

출혈	발생 건수 (발생률 %)	Hazard Ratio(%) (95 % CI)	P-value
주요한 출혈**	251 (6.7)	1.62 (4.3)	1.6 (1.3 to 1.9)
중증의 출혈**	190 (5.0)	1.22 (3.2)	1.6 (1.3 to 2.0)
치명적인 출혈	42 (1.1)	1.27 (0.7)	1.6 (1.0 to 2.5)
두개내 출혈**	54 (1.4)	29 (0.8)	1.9 (1.2 to 2.9)
경미한 출혈	408 (10.8)	1.75 (4.6)	2.4 (2.0 to 2.9)
모든 출혈	1014 (26.9)	651 (17.2)	1.7 (1.5 to 1.8)

- a : 판정된 사례
- b : 출혈은 아니었으나 출혈성 뇌졸중으로 판단된 환자 1명 포함
- c : 클로피도그렐 + 아스피린 군에서 연령에 따른 주요한 출혈의 발생률 : 65세 미만 = 3.3 %, 65~75세 = 7.1 %, 75세 이상 = 8.3 %. 아스피린 단독 군에서의 연령에 따른 주요한 출혈의 발생률 : 65세 미만 = 1.9 %, 65~75세 = 3.9 %, 75세 이상 = 6.0 %.
- * : 출혈성 뇌졸중과 경막하 혈종을 포함하는 두개내 출혈
- ACTIVE-W 연구에서, 주요한 출혈의 발생은 이 약과 아스피린 병용투여군과 경구용 항응고제 투여군 간에 유의한 차이가 없었다. 치명적인 출혈은 두 군에서 모두 낮게 보고되었다(0.2% 대 0.33 %). 출혈의 총 발생률은 경구용 항응고제 투여군에 비해 이 약과 아스피린 병용투여군에서 유의하게 높게 나타났다.

출혈	발생 건수 (발생률 %)	Hazard Ratio(%) (95 % CI)	P-value
주요한 출혈	101 (3.03)	93 (2.76)	1.09 (0.82 to 1.45)
중증의 출혈	69 (2.07)	63 (1.87)	1.10 (0.78 to 1.55)
치명적인 출혈	7 (0.21)	11 (0.33)	0.64 (0.25 to 1.65)
두개내 출혈**	13 (3.31)	23 (0.68)	0.52 (0.26 to 1.05)
경미한 출혈	208 (6.24)	238 (7.06)	0.88 (0.73 to 1.06)
모든 출혈	644(10.31)	556 (16.49)	1.20 (1.07 to 1.34)

- a : 판정된 사례
- b : 출혈은 아니었으나 출혈성 뇌졸중으로 판단된 환자 1명 포함
- ACTIVE-A 연구와 ACTIVE-W 연구는 각각 ACTIVE 프로그램에 속한 개별 연구로서, 한 가지 이상의 혈관성 사건의 위험인자를 가지고 있는 생체내 환자를 대상으로 하였다. 이들 환자 중, 피험자 등록 기준에 근거하여, Vitamin K 길항제(비타민 K 길항제)를 투여 받기에 적합한 환자는 ACTIVE-W 연구에 배정되었고, Vitamin K 길항제를 투여 받기에 적합하지 않은 환자(Vitamin K 길항제를 투여 받을 수 없거나 환자가 한하지 않는 경우는) ACTIVE-A 연구에 배정되었다.
- ACTIVE-W 연구 결과, Vitamin K 길항제와 이 약과 아스피린 병용투여군에 비해 더 효과가 높았다.
- 2) 혈액응고 장애(호중구감소증/무과립구증 등)
- CAPRIE 연구에서, 중증의 호중구감소증(<0.450 G/L)이 6례 발생하였는데, 이 약 및 투여군에서 4례(0.04 %), 아스피린 투여군에서 2례(0.02 %) 발생하였다.

이 약을 투여한 환자 9,599명중 2명의 호중구 수치가 0이었으나, 아스피린을 투여한 9,586명의 환자에서는 이러한 증상이 나타나지 않았다. 이 약 투여군의 4명의 환자 중, 1명은 세포독성 화학요법을 받고 있었으며 다른 1명은 이 약의 일차적 중단 후 회복되어 임상시험에 복귀하였다.

* 이 약과 화학적으로 유사한 티롤로피딘에 의한 중증의 호중구감소증 발생률은 0.8 %이었다(<0.450 G/L).

자생골광성 빈혈이 이 약 투여군에서 1례 발생하였다. 중증의 혈소판감소증(<80 G/L) 발생률은 이 약 투여군에서 0.2 %, 아스피린 투여군에서 0.1 %이었으며, 혈소판 수 30/G/L 이하로 감소한 사례는 매우 드물게 보고되었다.

— CURE 연구에서, 혈소판감소증 발생률은 이 약과 아스피린 투여군에서 19명, 위약과 아스피린 투여군에서 24명, 무과립구증 발생률은 각각 3명씩으로 유사하게 나타났다.

이 약의 골수독성 위험은 상당히 낮지만, 이 약을 투여한 환자에서 열 또는 다른 감염 증상이 나타날 경우에는 골수독성의 가능성을 고려해야한다.

3) 위장관계 증상

CAPRIE 연구에서, 전반적으로 이 약을 투여한 환자에서 위장관계 증상에, 복부통, 소화 불량, 위염 또는 변비)의 발생빈도는 27.1 %인데 비해, 아스피린을 투여한 환자에서는 29.8 %였다. CURE 연구에서 위장관 증상의 발생빈도는 이 약과 아스피린 투여군에서 11.7 %, 위약과 아스피린 투여군에서 12.5 %였다.

— CAPRIE 연구에서, 소화성(위 또는 십이지장) 궤양의 발생빈도는 이 약 투여군은 0.7 %, 아스피린 투여군은 1.2 %이었다. CURE 연구에서는 소화성(위 또는 십이지장) 궤양의 발생빈도는 이 약과 아스피린 투여군에서 0.4%, 위약과 아스피린 투여군에서 0.3 %였다.

— CAPRIE 연구에서, 십이는 아스피린 투여군에서 3.4 %인데 비해 이 약 투여군에서는 환자의 4.5 %에서 보고되었다. 하지만 중증은 거의 나타나지 않았으며 이 약과 아스피린 투여군에서 2.1 %, 위약과 아스피린 투여군에서 2.2 % 나타났다.

— CAPRIE 연구에서, 위장관계 이상반응으로 투여를 중단한 환자의 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 환자군의 피부 및 피부 부속기관에서 이 상반을 발생빈도는 15.8 %였고(중증 이상반응 0.7 %), 아스피린을 투여한 환자에서는 13.1 %였다(중증 이상반응 0.5 %). CURE 연구에서의 피부 및 피부 부속기관의 이상발생 빈도는 이 약과 아스피린 투여군에서는 4.0 %, 위약과 아스피린 투여군에서는 3.5 %였다.
- CAPRIE 연구에서, 피부 및 피부 부속기관의 이상반응으로 이 약의 투여를 중단한 환자의 전반적인 발생 빈도가 1.5 %인 반면 아스피린 투여군에서는 0.8 %였다. CURE 연구에 의하면, 피부 및 피부 부속기관의 이상반응으로 약의 투여를 중단한 환자의 발생 빈도가 이 약과 아스피린 투여군에서는 0.7 %, 위약과 아스피린 투여군에서는 0.3 %였다.
- 5) CAPRIE의 임상 연구에서 이 약과의 관련성과 관계없이 이 약을 투여받은 환자에서 그 발현율이 25 % 이상인 이상반응은 아래와 같다. 평균 치료 기간은 20개월이었고, 최장 치료기간은 3년이였다.

증상	클로피도그렐 (n = 9,599)	Aspirin (n = 9,586)
전신		
• 통풍	8.3(0.2)	8.3(0.3)
• 사교성 상태	7.9(0.1)	7.3(0.1)
• 인공관절염 유사질환	7.5(<0.1)	7.0(<0.1)
• 통풍	6.4(0.1)	6.3(0.1)
• 피부	3.3(0.1)	3.4(0.1)
심혈관계		
• 부정 고혈압	4.1(<0.1)	4.5(<0.1)
• 고혈압	4.3(<0.1)	5.1(<0.1)
중증 및 말초신경계		
• 통풍	7.6(0.3)	7.2(0.1)
• 원기증	6.2(0.2)	6.7(0.3)
소화기계		
• 복부통	5.6(0.7)	7.1(0.1)
• 소화불량	5.2(0.6)	6.1(0.7)
• 설사	4.5(0.4)	3.4(0.3)
• 구역	3.4(0.5)	3.8(0.4)
대사 및 영양		
• 고콜레스테롤혈증	4.0(0.1)	4.4(<0.1)

