

클로피도그렐정

(클로피도그렐황산염)

- **성분 및 분량** : 1정 중
클로피도그렐황산염(USP)(클로피도그렐로서75밀리그램) 100mg
첨가제(동물유래) : 유당수화물(소의우유)
첨가제(타르색소) : 황색5호
- **성 상** : 분홍색의 원형 필름코팅정제
- **효능·효과**
1. 허혈뇌졸중, 심근경색 또는 말초동맥성질환이 있는 성인 환자에서 죽상동맥경화성 증상의 개선
2. 급성관상동맥중추군(불안정성 협심증 또는 비Q파 심근경색)이 있는 환자에는 이 약 투여개시일에 이 약으로서 1일 1회 300 mg을 부하용량(loading dose)으로 시작하고 이후에 1일 1회 75 mg을 유지용량으로 경구투여합니다. 이 때 아스피린 75 ~ 325 mg을 1일 1회 이 약과 병용투여하여야 합니다.
3. 심방세동 환자에는 이 약으로서 1일 1회 75 mg을 경구투여합니다. 이 때 아스피린 75 ~ 100 mg을 1일 1회 이 약과 병용투여하여야 합니다.
○ 신장애 환자: 신장애 환자에서 치료 경험은 제한적입니다. ○ 간장애 환자: 출혈 체질의 중등도 간질환 환자에서 치료경험은 제한적입니다.
이 약은 음식물의 섭취와 상관없이 투여할 수 있습니다.
- **사용상의 주의사항**
1. 경고
유전적으로 CYP2C19의 기능이 저하된 환자 : 유전적으로 CYP2C19의 기능이 저하된 환자는 정상 CYP2C19 기능을 가진 환자들에 비하여, 이 약의 활성 대사체의 전신 노출이 적어 항혈소판 반응이 감소되며 일반적으로 심근경색 이후 심혈관계 사건이 발생할 확률이 높으므로 CYP2C19의 기능이 저하된 환자로서 확인된 경우 치료방법 또는 대체치료를 고려해야 합니다.
2. 다음 환자에는 투여하지 마십시오.
1) 이 약 또는 이 약의 구성성분에 과민반응이 있는 환자
2) 출혈이 있는 환자(소화성궤양, 두개내 출혈, 혈우병, 소화관 출혈, 요로 출혈, 각혈, 유리체 출혈 등) 3) 중증의 간 손상 환자 4) 수유부
5) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactose deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 됩니다.(유당불내제제에 한함)
3. 다음 환자에는 신중히 투여하십시오.
1) 출혈 및 출혈성 이상반응의 위험이 있으므로, 치료 중에 이런 임상적인 증상이 의심될 때마다 신중하게 혈구수 측정 또는 다른 적절한 검사가 고려되어야 합니다. 이 약은 출혈 시간을 연장시키므로 출혈이 생길 수 있는 병변을 가진 환자(특히, 위장관 및 안구내 병변)에게는 주의하여 투여하여야 합니다. 또한 다른 항혈소판제와 마찬가지로, 이 약은 외상, 수술 또는 다른 병리상태(예, 선천적 또는 후천적 응고 이상, 혈소판감소증 또는 기능성 혈소판 결손, 활성 궤양성 위장관 질환, 최근의 생검, 세균성 심내막염 등)로 인해 출혈 위험이 증가한 환자에게는 신중하게 투여하여야 합니다. 환자가 수술을 받기로 예정되어 있으며, 항혈소판 효과가 바람직하지 않은 경우에는 수술 5일 내지 7일전에 이 약의 투여를 중단하여야 합니다. 이 약을 복용하는 환자는 위장관내 병변을 야기할 수 있는 약물(아스피린과 그 외 비스테로이드소염진통제(NSAID)), 헤파린, 당단백 IIb/IIIa 저해제 또는 혈전용해제 등과 병용시 주의하여야 합니다. 특히, 투여 첫째 주 및/또는 침습성 심장 처치 또는 수술 이후에 잠재출혈을 포함한 모든 출혈증상에 대하여 환자를 주의해서 관찰하여야 합니다.
허혈성 사건의 재발 위험이 높은 일과성 허혈발작 또는 뇌졸중 환자의 경우, 이 약을 아스피린과 병용하였을 때 주요한 출혈이 증가하는 것으로 나타났습니다. 그러므로 이러한 환자에서는 병용투여의 유익성이 확실할 경우에 병용이 신중하게 고려되어야 합니다(6. 상호작용 항 참조).
- 2) 간질환 환자
출혈성 소인이 있는 중증의 간질환 환자에게는 이 약의 사용 경험이 제한적입니다. 이런 환자에게 이 약은 신중하게 투여하여야 합니다.
3) 신장애 환자: 중증 신장애 환자에 대한 이 약의 사용 경험이 제한적입니다. 이런 환자에게 이 약은 신중하게 투여하여야 합니다.
4) 급성 뇌졸중 환자(7일 이내)(관련 자료가 부족하므로 투여를 권장하지 않습니다.)
5) CYP2C19저해제를 투여중인 환자(6. 상호작용 항 참조) 6) 고혈압이 지속되는 환자 7) 고령자 8) 체체중 환자
9) 이 약은 황색5호(셋셋옐로우 FCF, Sunset Yellow FCF)를 함유하고 있으므로 이 성분에 과민하거나 알레르기 병력이 있는 환자에는 신중히 투여합니다(황색5호 함유제제에 한함.).
4. 이상반응
이 약의 안전성은 이 약을 1년 이상을 투여한 12,000명을 포함한 44,000명 이상의 환자를 대상으로 평가되었습니다. 이 약의 전반적인 내약성은 연령, 성별, 인종과 관계없이 아스피린과 비슷하였습니다. 이상반응 발생으로 투여를 중단한 환자는 대략 아스피린과 같은 빈도(13 %)였습니다. CAPRIE, CURE, CLARITY, COMMIT, ACTIVE-A, ACTIVE-W 연구에서 관찰된 임상적으로 중요한 이상반응은 아래와 같습니다.

1. 사용상의 주의사항

1. 경고
유전적으로 CYP2C19의 기능이 저하된 환자 : 유전적으로 CYP2C19의 기능이 저하된 환자는 정상 CYP2C19 기능을 가진 환자들에 비하여, 이 약의 활성 대사체의 전신 노출이 적어 항혈소판 반응이 감소되며 일반적으로 심근경색 이후 심혈관계 사건이 발생할 확률이 높으므로 CYP2C19의 기능이 저하된 환자로 확인된 경우 치료방법 또는 대체치료를 고려해야 합니다.

2. 다음 환자에는 투여하지 마십시오.
1) 이 약 또는 이 약의 구성성분에 과민반응이 있는 환자
2) 출혈 또는 혈소판 생성장애, 두개내 출혈, 혈우병, 소화관 출혈, 요로 출혈, 각혈, 유리체 출혈 등) 3) 중증의 간 손상 환자 4) 수유부
5) 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. (유당함유제제에 한함)

3. 다음 환자에는 신중히 투여하십시오.
1) 출혈 및 출혈성 이상반응의 위험이 있으므로, 치료 중에 이런 임상적인 증상이 의심될 때마다 신속하게 혈구수 측정 또는 다른 적절한 검사를 고려하여야 합니다. 이 약을 출혈 시간을 연장시키므로 출혈이 생길 수 있는 병변을 가진 환자(특히, 위장관 및 안구내 병변)에게는 주의하여 투여하여야 합니다. 또한 다른 항혈소판제와 마찬가지로, 이 약은 위상, 수술 또는 다른 병리상태(예, 선천적 또는 후천적 응고 이상, 혈소판감소증 또는 기능적인 혈소판 결손, 활성 계상성 위장관 질환, 최근의 생검, 세균성 심내막염 등)로 인해 출혈 위험이 증가한 환자에서는 신중하게 투여하여야 합니다. 환자가 수술을 받기로 예정되어 있으며, 항혈소판 효과가 바람직하지 않은 경우에는 수술 5일 내지 7일전에 이 약의 투여를 중단하여야 합니다. 이 약을 복용하는 환자는 위장관계 병변을 야기할 수 있는 약물(아스피린과 그 외 비스테로이드염증통제제(NSAID)), 해파린, 당단백 Ilb/IIla 저해제 또는 혈전형용해제 등과 병용시 주의하여야 합니다. 특히, 투여 첫째 주 및/또는 침습성 심장 처치 또는 수술 이후에 잠재출혈을 포함한 모든 출혈증상에 대하여 환자를 주의해서 관찰하여야 합니다.
하혈성 사건의 재발 위험이 높은 일차성 허혈발작 또는 뇌졸중 환자의 경우, 이 약을 아스피린과 병용하였을 때 주요한 출혈이 증가하는 것으로 나타났습니다. 이 때문에 이러한 환자에서는 병용투여의 유익성이 확실할 경우에 병용이 신중하게 고려되어야 합니다. (상호작용 항 참조).

4. 간질환자
출혈성 소인이 있는 중증의 간질환 환자에게는 이 약의 사용 경험이 제한적입니다. 이런 환자에게는 이 약은 신중하게 투여하여야 합니다.
5. 신장애 환자 : 중증 신장애에 대해 이 약의 사용 경험이 제한적이며, 이런 환자에게는 이 약은 신중하게 투여하여야 합니다.
6. 신장애 뇌졸중 환자(7일 이내)(관련 자료) 복용을 권장하지 않습니다.
7) CYP2C19저해제를 투여중인 환자(6. 상호작용 항 참조) 8) 고혈압이 지속되는 환자 9) 고령자 10) 체중증 환자
이 약을 황색5호(선셋옐로우 FCF, Sunset Yellow FCF)를 함유하고 있으므로 이 성분에 과민하거나 알레르기 병역이 있는 환자에는 신중히 투여합니다(황색5호 함유제제에 한함).

4. 이상반응
이 약의 안전성은 이 약을 1년 이상을 투여한 12,000명을 포함한 44,000명 이상의 환자를 대상으로 평가되었습니다. 이 약의 전반적인 내약성은 연령, 성별, 인종과 관계없이 아스피린과 비슷하였습니다. 이상반응 발현으로 투여를 중단한 환자는 대략 아스피린과 같은 빈도(13 %)였습니다. CAPRIE, CURE, CLARITY, COMMIT, ACTIVE -A, ACTIVE -W 연구에서 관찰된 임상적으로 중요한 이상반응은 아래와 같습니다.

1) 출혈장애
- CAPRIE 연구에서, 이 약과 아스피린 투여군에서 전반적인 출혈의 발생빈도는 동일했으며(9.3 %), 중증의 출혈 발생빈도는 이 약 투여군에서 1.4 %, 아스피린 투여군에서 1.6 %로 각각 나타났습니다.
구체적으로 살펴보면, 전반적인 위장관 출혈률이 이 약 투여군에서 2.0 %이었고, 이 중 0.7 %가 입원을 필요로 하였습니다. 반면, 아스피린을 투여한 환자군의 경우, 위장관 출혈률이 2.7 %이었고 입원이 필요한 경우는 1.1 %였습니다. 그 외에 기타 출혈의 발생빈도는 이 약 투여군에서 7.3 %로서, 아스피린(6.5 %)의 경우보다 높았습니다. 그러나 이 중에서 중증의 출혈 발생빈도는 두 치료군에서 유사한 것으로 나타났습니다(0.6 % 대 0.4 %). 또한, 자반/좌상/혈종(purpura/bruising/ haematoma)과 비출혈(epistaxis)이 가장 빈번하게 발생되었으며, 혈종, 혈뇨, 안구내출혈(주요 결막 부위)은 덜 빈번하게 보고되었습니다. 두개내 출혈률은 아스피린의 경우 0.5 %이고 이 약은 0.4 %였습니다.
- CURE 연구에서 위약과 아스피린을 투여받은 환자군에서보다 이약과 아스피린을 병용투여한 환자군에서 주요한 출혈 및 경미한 출혈이 증가되었습니다(주요한 출혈의 발생빈도 2.7 % 대 3.7 %, 경미한 출혈의 발생빈도 2.4 % 대 5.1 %). 주요한 출혈이 주로 발생되는 위치는 위장관계 및 천자(puncture) 부위 등이었습니다. 위약과 아스피린을 투여받은 환자군과 비교하여 이 약과 아스피린을 병용투여 받은 환자군에서 생명을 위협하는 출혈의 발생빈도 증가는 통계적으로 유의하지 않았으나(1.8 % 대 2.2 %). 두 치료군에서 치명적인 출혈의 발생빈도는 차이가 없었습니다(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 동일하였습니다.
- CURE 연구에서, 이 약과 아스피린의 병용투여군에서의 출혈률은 아래의 표와 같습니다(%환자).

- *적당한 다른 표준요법제가 치료중 사용되었습니다.
** (a) 클로피도그렐 + 아스피린에 의한 주요한 출혈 증상의 발현율은 아스피린에 대해 용량 비례적이었습니다(< 100 mg = 2.6 %; 100 ~ 200 mg = 3.5 %; > 200 mg = 4.9 %).
*** (b) 위 약 + 아스피린에 의한 주요한 출혈 증상의 발현율은 아스피린에 대해 용량 비례적이었습니다(< 100 mg = 2.0 %; 100 ~ 200 mg = 2.3 %; > 200 mg = 4.0 %).
- 이로 인해, 약물의 투여가 중지되었습니다.
- CURE 연구에서, 대상 환자의 92 %가 헤파린 및 저분자량 헤파린을 투여 받았으며 이들 환자의 출혈률은 이 약의 전반적인 결과와 유사하였습니다. 최신의 수술 5일 전부터 이 약의 투여를 중지한 환자에서서 관상동맥회로우회술 이후 7일 이내에 주요한 출혈이 추가로 관찰되지 않았으나(이 약과 아스피린 투여군에서 4.4 %, 위약과 아스피린 투여군에서 5.3 %). 관상동맥회로우회술 이전 5일 이내에 이 약을 투여 받은 환자군에서, 출혈성 증상의 발현율은 이 약과 아스피린 투여군에서 9.6 %, 위약과 아스피린 투여군에서 6.3 %였습니다.
- CLARITY연구에서 주요한 출혈(두개 내 출혈 또는 헤모글로빈이 5g/dL 이상 감소하는 것과 관련된 출혈)의 발생은 두 투여군에서 유사하게 나타났습니다(이약+아스피린 투여군과 위약+아스피린 투여군에서 각각 1.3 % vs 1.1 %). 이는 기본적인 출혈과 섬유소 용해제의 유형 또는 헤파린 용법에 따른 약자 서브그룹에서 일관되었습니다. 치명적인 출혈의 발생 (이 약+아스피린 투여군과 위약+아스피린 투여군에서 각각 0.8 % vs 0.6 %)과 두개 내 출혈(각각 0.5 % vs 0.7 %)은 두 그룹에서 낮고 비슷하게 나타났습니다.
- COMMIT연구에서 뇌 이외의 주요한 출혈 또는 뇌에서의 출혈은 위 표에서의 값이 두 그룹에서 낮고 비슷하게 나타났습니다. COMMIT연구에서 출혈이 발생한 환자수(%)는 다음과 같습니다.

출혈	클로피도그렐 (+아스피린)(N=22,961)	위약 (+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 이르거나 또는 수혈을 요하는 정도를 말함
** 주요한 뇌 이외의 또는 뇌에서의 출혈의 상관비율은 연령과 무관하였습니다. 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 나타났습니다.
- ACTIVE-A 연구에서 주요한 출혈의 발생률은 이 약과 아스피린 병용투여군과 위약과 아스피린 투여군보다 높았으며(6.7 % 대 4.3 %). 주요한 출혈은 대부분 두개 외 출혈이었으며(5.3 % 대 3.5 %). 주로 위장관 출혈이었으나(3.5 % 대 1.8 %). 두개내 출혈의 발생률은 이 약과 아스피린 투여군에서 더 높았습니다(1.4 % 대 0.8 %). 치명적인 출혈 및 출혈성 뇌졸중의 발생률은 두 군 사이에 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았으나(치명적인 출혈: 1.1 % 대 0.7 %, 출혈성 뇌졸중: 0.8 % 대 0.6 %).

출혈	발생 건수 (발생률 %) ^c		Hazard Ratio(%) (95 % CI)	p-Value
	클로피도그렐+아스피린(n = 3,772)	위약+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)	0.0680
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 ^a	1014 (26.9)	651 (17.2)	1.7 (1.5 to 1.8)	<0.0001

- 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 없었습니다. 치명적인 출혈은 두 군에서 모두 낮게 보고되었습니다(0.21 % 대 0.33 %). 출혈의 총 발생률은 경구용 항응고제 투여군에 비해 이 약과 아스피린 병용 투여군에서 유의하게 높게 나타났다.

출혈	발생 건수 (발생률 %)		Hazard Ratio(%) (95 % CI)	p-Value
	클로피도그렐+아스피린(n = 3,333)	경구용항응고제(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,b}	13 (0.39)	23 (0.68)	0.52 (0.26 to 1.05)	0.1012
경미한 출혈	208 (6.24)	238 (7.06)	0.88 (0.73 to 1.06)	0.1761
모든 출혈	644(19.31)	556 (16.49)	1.22 (1.07 to 1.34)	0.0026

- 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 심방세동 환자를 대상으로 하였습니다. 이들 환자 중, 피험자 등록 기준에 근거하여, Vitamin K 길항약(와르파린 등)을 투여 받기에 적합한 환자는 ACTIVE-W 연구에 배정되었고, Vitamin K 길항약을 투여 받기에 적합하지 않은 환자(Vitamin K 길항약을 투여 받을 수 없거나 환자가 원하지 않는 경우)는 ACTIVE-A 연구에 배정되었습니다.
ACTIVE-W 연구 결과, Vitamin K 길항약이 이 약과 아스피린 병용투여군에 비해 더 효과가 높았습니다.
- 2) 혈액학적 장애(호중구감소증/무과립구증 등)
- CAPRIE 연구에서, 중증의 호중구감소증(<0.450 G/L)이 6례 발생하였는데, 이중 이 약 투여군에서 4례(0.04 %), 아스피린 투여군에서 2례(0.02 %) 발생하였습니다.
이 약을 투여한 환자 9,599명중 2명의 호중구 수치가 0이었으나, 아스피린을 투여한 9,586명의 환자에서는 이러한 증상이 나타나지 않았으나, 이 약 투여군의 4명의 환자 중, 1명은 세포독성 화학요법을 받고 있었으며 다른 1명은 이 약의 일시적 중단 후 회복되어 임상시험에 복귀하였습니다.
- * 이 약과 화학적으로 유사한 티클로피딘에 의한 중증의 호중구감소증 발생률은 0.8 %이었습니다(<0.450 G/L). 재생불량성 빈혈이 이 약 투여군에서 1례 발생하였는데, 중증의 혈소판감소증(<80 G/L) 발생률은 이 약 투여군에서 0.2 %, 아스피린 투여군에서 0.1 %였으며, 혈소판 수가 30 G/L 이하로 감소한 사례는 매우 드물게 보고되었습니다.
- CURE 연구에서, 혈소판감소증 발생률은 이 약과 아스피린 투여군에서 19명, 위약과 아스피린 투여군에서 24명, 무과립구증 발생률은 각각 3명 씩으로 유사하게 나타났습니다.
이 약의 골수독성 위험은 상당히 낮지만, 이 약을 투여한 환자에서 몇 또는 다른 감염 증상이 나타날 경우에는 골수독성의 가능성을 고려해야 합니다.
- 3) 위장관계 증상
CAPRIE 연구에서, 전반적으로 이 약을 투여한 환자에서 위장관계 증상에 복부통, 소화 불량, 위장염 또는 변비의 발생빈도는 27.1 %인데 비해, 아스피린을 투여한 환자에서는 29.8 %였습니다. CURE 연구에서의 위장관 증상의 발생빈도는 이 약과 아스피린 투여군에서 11.7 %, 위약과 아스피린 투여군에서 12.5 %였습니다.
- CAPRIE 연구에서, 소화성(위 또는 십이지장) 궤양의 발생빈도는 이 약 투여군에서 0.7 %, 아스피린 투여군에서 1.2 %이었습니다. CURE 연구에서는 소화성(위 또는 십이지장) 궤양의 발생빈도는 이 약과 아스피린 투여군에서 0.4 %, 위약과 아스피린 투여군에서 0.3 %였습니다.
- CAPRIE 연구에서, 설사는 아스피린 투여군에서 3.4 %인데 비해 이 약 투여군에서는 환자의 4.5 %에서 보고되었습니다. 하지만, 중증은 거의 나타나지 않았으나(이 약 투여군 0.2 %, 아스피린 투여군 0.1 %). CURE 연구에 의하면, 설사가 이 약과 아스피린 투여군에서 2.1 %, 위약과 아스피린 투여군에서 2.2 % 나타났습니다.
- CAPRIE 연구에서, 위장관계 이상반응으로 투여를 중단한 환자의 빈도는 이 약 투여군에서 3.2 %, 아스피린 투여군에서는 4.0 %였습니다. CURE 연구에 의하면, 위장관계 이상반응으로 인해 투여가 중단된 환자의 빈도가 위약과 아스피린 투여군에서 0.8 %인데 비해서 이 약과 아스피린 투여군에서는 0.9 %였습니다.
- 4) 발진 및 기타 피부 질환
- CAPRIE 연구에서, 이 약을 투여한 환자군의 피부 및 피부 부속기관에서 이상반응 발생빈도는 15.8 %였고(중증 이상반응 0.7 %). 아스피린을 투여한 환자군에서는 13.1 %였습니다(중증 이상반응 0.5 %). CURE 연구에서의 피부 및 피부 부속기관의 이상발생 빈도는 이 약과 아스피린 투여군에서는 4.0 %, 위약과 아스피린 투여군에서는 3.5 %였습니다.
- CAPRIE 연구에서, 피부 및 피부 부속기관의 이상반응으로 이 약의 투여를 중단한 환자의 전반적인 발생 빈도가 1.5 %인 반면, 아스피린 투여군에서는 0.8 %였습니다. 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 %였습니다.
- 5) CAPRIE의 임상 연구에서 이 약과의 관련성과 관계없이 이 약을 투여받은 환자군에서 그 발현율이 2.5 % 이상인 이상반응은 아래표와 같았습니다. 평균 치료기간은 20개월이었고, 최종 치료기간은 3년이었습니다.
- * CAPRIE 연구에서, 이 약을 투여한 환자군에서 2.5 % 이상 나타난 이상반응

증상	%빈도(%중단)		비고
	클로피도그렐(n = 9,599)	Aspirin*(n = 9,586)	
전신	홍통	8.3(0.2)	8.3(0.3)
	사고성 상해	7.9(0.1)	7.3(0.1)
	인플루엔자 유사질환	7.5(<0.1)	7.0(<0.1)
	통증	6.4(0.1)	6.3(0.1)
	피로	3.3(0.1)	3.4(0.1)
심혈관계	부종	4.1(<0.1)	4.5(<0.1)
	고혈압	4.3(<0.1)	5.1(<0.1)
중추 및 말초신경계	두통	7.6(0.3)	7.2(0.1)
	현기증	6.2(0.2)	6.7(0.3)

	복부통	5.6(0.7)	7.1(1.0)
소화기계	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)
	고콜레스테롤혈증	4.0(0)	4.4(<0.1)
대사 및 영양	관절통	6.3(0.1)	6.2(0.1)
	요통	5.8(0.1)	5.3(<0.1)
근육-골격기계	자반/좌상	5.3(0.3)	3.7(0.1)
	비출혈	2.9(0.2)	2.5(0.1)
혈소판, 출혈 및 응고			
정신계	우울	3.6(0.1)	3.9(0.2)
	상부호흡기계 감염	8.7(<0.1)	8.3(<0.1)
호흡기계	호흡 곤란	4.5(0.1)	4.7(0.1)
	비염	4.2(0.1)	4.2(<0.1)
	기관지염	3.7(0.1)	3.7 (0)
	기침	3.1(<0.1)	2.7(<0.1)
피부 및 부속기관	발진	4.2(0.5)	3.5(0.2)
	소양증	3.3(0.3)	1.6(0.1)
비뇨기계	요로 감염	3.1(0)	3.5(0.1)

*적당한 다른 표준요법제가 치료중 사용되었다.

7) 그 외에, CAPRIE 또는 CURE 연구에서 이 약투여와 관련 없이 환자의 1 ~ 2.5%에서 나타난 발현 가능성이 있는 중요한 이상반응들은 다음과 같습니다. 일반적으로, 이 증상들의 빈도는 아스피린 투여군(CAPRIE 연구에서) 또는 위약과 아스피린 투여군(CURE 연구에서)과 유사하였습니다.

(1) 자율신경계: 심신, 심계항진 (2) 전신: 무력증, 발열, 헤르니아 (3) 심혈관계: 심부전, 심방세동

(4) 중추 및 말초 신경계: 다리 경련, 감각 감퇴증, 신경통, 감각이상증, 어지럼 (5) 소화기계: 변비, 구토

(6) 간담도계: 간효소의 증가 (7) 대사와 영양: 통풍, 고요산혈증, 비단백질성 질소(NPN)의 증가 (8) 근골격계: 관절염, 관절증

(9) 정신계: 불안, 불면증 (10) 혈액 및 림프계: 빈혈, 위장관 출혈, 혈종, 혈소판 감소 (11) 호흡기계: 폐렴, 부비동염

(12) 피부 및 피부 부속기관: 습진, 피부 궤양 (13) 비뇨기계: 방광염 (14) 눈: 백내장, 결막염

8) CAPRIE 또는 CURE 연구에서, 이 약 투여와 관련 없이 1 % 이하로 드물게 보고되었지만 임상적으로 중요하고 발현 가능성이 있는 중증의 이상 반응은 다음과 같습니다. 일반적으로 이들 증상의 빈도는 아스피린 투여군(CAPRIE 연구에서) 또는 위약과 아스피린 투여군(CURE 연구에서)과 유사하였습니다.

(1) 전신: 알레르기 증상, 허혈성 괴사 (2) 심혈관계: 전신 부종

(3) 소화기계: 위염, 출혈성 위장염, 심이차장 궤양, 위궤양, 천공성 위궤양, 상부 위장관 궤양 출혈, 고창

(4) 간담도계: 빌리루빈혈증, 감염성 간염, 지방간

(5) 소변, 출혈과 응고성 질환: 출혈성 관절증, 혈뇨증, 객혈, 두개내출혈, 후복막 출혈, 수술상처출혈, 안구출혈, 폐출혈, 자반 알레르기, 혈소판 감소증, 출혈시간 증가

(6) 혈액 및 림프계: 재생불량성 빈혈, 혈색소감소 빈혈, 무과립구증, 과립구감소증, 백혈병, 백혈구감소증, 호중구감소증, 호산구증가증

(7) 생식기계: 월경 과다 (8) 호흡기계: 혈흉증

(9) 피부 및 피부 부속기관: 대수포진, 홍반성 피진, 반점상구진, 두드러기 (10) 비뇨기계: 신기능 이상, 급성 신부전

9) 외국에서의 시판 후 사용을 통해 보고된 이상반응을 발현부위별로 구분하고, 다음의 정의에 따라 빈도별로 아래에 나타내었습니다. : 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)

(1) 혈액 및 림프계: - 매우 드물게,
① 중증의 출혈: 주로 피부(자반), 근골격계(출혈성 관절증, 혈종), 안구(결막, 안구내, 망막 부위) 및 기도 부위에서의 출혈(객혈, 폐출혈), 비출혈, 혈노 및 수술 상처의 출혈
② 치명적인 출혈(특히, 두개골내, 위장관계 및 후복막강 출혈)
- 매우 드물게 무과립구증, 재생불량성 빈혈/범혈구감소증 및 혈전성 혈소판감소성 자반증(TTP)(1/200,000 노출 환자), 중증의 혈소판감소증(혈소판 수치<30×10⁹/L)

(2) 면역계: 매우 드물게, 아나필락시스모양 반응, 혈청병 (3) 정신계: 매우 드물게, 혼돈, 환각 (4) 신경계: 매우 드물게, 마각 이상

(5) 혈관계: 매우 드물게, 혈관염, 저혈압 (6) 호흡기계: 매우 드물게, 기관지염, 간질성폐렴

(7) 소화기계: 매우 드물게, 대장염(궤양성 대장염 또는 림프구성 대장염 포함), 궤장염, 위염, 구내염

(8) 간담도계: 매우 드물게, 간염, 급성 간부전

(9) 피부 및 피부조직: 매우 드물게, 독성표피괴사증후군(리얼증후군) 등), 습진, 편평태선

(10) 근골격계: 매우 드물게, 관절통, 근육통 (11) 신장 및 비뇨기계: 매우 드물게, 사구체병증

(12) 전신 및 특약부위: 매우 드물게, 발열 (13) 검사치 이상: 매우 드물게, 간기능 수치 비정상, 혈액 크레아티닌 증가

(14) 국내 시판 후 조사결과

(1) 국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 4,295명을 대상으로 실시한 시판 후 조사결과와 이상반응의 발현증례율은 인과관계와 상관없이 9.7% (420례/4,295례)로 보고되었고, 이 중 이 약과 인과관계가 있는 것으로 조사된 것은 6.50 % (279례/4,295례)입니다. 현기증이 1.19 % (51례)로 가장 많았고, 그 다음은 소화불량 1.12 % (48례), 두통 1.07 % (46례)의 순으로 나타났습니다.

(2) 이 외에 1 % 미만으로 보고된 이상반응은 다음과 같습니다.

① 중추 및 말초신경계: 운동기능감소증, 진전, 음성장애, 비정상보행, 과운동증, 운동실조, 지각이상

② 소화기계: 변비, 구역, 설사, 궤양, 복통, 식욕부진, 구토, 딸꾹질, 구갈, 연하곤란, 혀질환

③ 전신: 통증, 체중감소, 체중증가, 안면홍조, 피부 무력, 경직, 얼굴부종, 실신

④ 혈액계: 자반병, 혈빈, 비출혈, 출혈, 비출혈, 혈종, 혈뇨증, 객혈, 근육출혈, 두개내출혈, 안구출혈, 치은출혈, 혈소판감소증, 빈혈

⑤ 호흡기계: 기침, 호흡곤란, 비염

⑥ 감각기관: 시각이상, 시야장애, 안구건조증, 일시적 실명, 충혈, 이명, 미각도착

⑦ 요로계: 배뇨장애, 빈뇨증, 비단백질소증, 요독증, 혈중요소질소 증가

⑧ 대사 및 영양: 저혈당증, 고요산혈증

⑨ 간담도계: 간효소 증가, ALT 상승, 간기능 이상

⑩ 심혈관계: 다리부종, 부종, 사맥, 심계항진

⑪ 피부 및 부속기관(투여부위 포함): 발진, 가려움, 접촉피부염

⑫ 생식기계: 여성형 유방, 전립선특이항원(PSA) 상승

(3) 이 중 시판 전 임상시험에서 나타나지 않았던 새로운 이상반응 중 약과의 인과관계를 배제할 수 없는 것으로 식욕부진, 체중감소 각 7건, 시각 이상 4건, 경면, 체중증가, 안면홍조 각 3건, 운동기능감소증, 구갈, 건망증, 사고이상, 빈뇨증, 부종, 맥 각 2건, 진전, 음성장애, 비정상보행, 과 운동증, 운동실조, 딸꾹질, 연하곤란, 혀질환, 비정상행동, 경직, 시야장애, 안구건조증, 일시적 실명, 충혈, 배뇨장애, 요독증, 저혈당증, 사맥, 이명, 접촉피부염, 여성형유방, PSA 상승 각 1건으로 보고되었습니다.

5. 일반적 주의

(1) 클로피도그렐은 전구약물(prodrug)이다. 클로피도그렐 혈소판 응집 억제제는 클로피도그렐의 활성대사체로 인한 것이므로 CYP2C19에서 유전적 변이 또는 CYP2C19를 감소하는 약물과의 병용에 의해 클로피도그렐의 활성 대사체로의 대사가 저해될 수 있습니다.

2) 이 약을 단독으로 또는 아스피린과 병용하여 투여시 출혈이 멈추는 데 걸리는 시간이 보통의 경우보다 오래 소요될 수 있음을 환자에게 알려주고, 출혈이상(출혈부위 또는 지속시간)이 발생할 경우 즉시 의사에게 보고하도록 지도합니다. 환자는 수술 계획 전 또는 새로운 약물을 복용하기 전에 이 약을 복용하고 있음을 의사와 치료의사에게 알려야 합니다.

3) 혈전성 혈소판감소성 자반증(TTP) : 이 약 사용 후에 드물게 TTP가 보고되었으며, 때때로 단기간 사용(2주 이내) 후에도 보고되었습니다. TTP는 즉시 혈장분리박출술(혈장교환법)과 같은 치료를 요하는 잠재적으로 치명적일 수 있는 중증의 상태로서, 혈소판감소증, 미소혈관 용혈성 빈혈(분열적혈구(절단된 적혈구)가 미세도말표본에서 관찰), 신경학적 소견, 신부전 및 발열을 특징적으로 나타냅니다. 임상시험에서, 이 약을 투여 받은 17,500명 이상의 환자에서 TTP는 나타나지 않았으나, 전제적인 시판 후 사용에 의하여 이 약을 투여받은 적이 있는 환자 백만 명 당 약 4건의 비율 또는 백만 인년(人年) 단위 당 약 11건의 비율로 보고되었습니다. 한편, 이 질환(TTP)의 기저발생율은 백만 인년(人年) 단위 당 약 4건으로 추정됩니다.

4) 생물학적 가능성을 토대로, 신중한 전환이 필요할 경우, 이 약의 약물학적 효과를 역전시키기 위해서 혈소판의 수혈을 할 수 있습니다.

5) 출혈 및 혈액학적 이상반응의 위험성이 있으므로, 치료 도중에 이러한 이상반응으로 의심되는 임상적 증상이 나타나면 혈구수 측정(blood cell count determination) 또는 다른 적절한 검사를 즉시 고려하여야 합니다.

6) 이 약 투여에 의하여 환자의 운전 기능 또는 심리적 작용에 영향을 미치지 않는 것으로 관찰되었습니다.

6. 상호작용

1) 당단백 Ilb/lla 저해제 : 이 약과 당단백 Ilb/lla 저해제 사이에 약력학적 상호작용이 있을 수 있으므로, 병용투여시 주의하여야 합니다.

2) 아스피린 이 약과 아스피린 사이에 약력학적 상호작용이 있을 수 있으므로, 병용투여시 주의하여야 합니다. 아스피린은 이 약의 ADP-유도성 혈소판 응집제에 효과를 변화시키지 않지만, 이 약은 클라젠-유도성 혈소판 응집에 대한 아스피린의 효과를 상승시켰습니다. 그러나 1일 2회 500 mg의 아스피린을 이 약과 1일간 병용 투여한 경우, 이 약에 의하여 출혈시간의 연장이 유의하게 증가되지 않았습니다. 이 약은 클라젠-유도성 혈소판 응집에 대한 아스피린의 효과를 상승시켰습니다. 이 약과 아스피린(1일 1회 75 ~ 325 mg)을 1년까지 병용투여한 사례가 있습니다. (분열적혈구(절단된 적혈구)가 미세도말표본에서 관찰), 신경학적 소견, 신부전 및 발열을 특징적으로 나타냅니다. 임상시험에서, 이 약을 투여 받은 17,500명 이상의 환자에서 TTP는 나타나지 않았으나, 전제적인 시판 후 사용에 의하여 이 약을 투여받은 적이 있는 환자 백만 명 당 약 4건의 비율 또는 백만 인년(人年) 단위 당 약 11건의 비율로 보고되었습니다. 한편, 이 질환(TTP)의 기저발생율은 백만 인년(人年) 단위 당 약 4건으로 추정됩니다.

4) 혈전용해제 : 최근에 심근경색을 경험한 적이 있는 환자에게 이 약과 t-PA 및 헤파린을 함께 병용 투여하였을 때의 안전성을 평가하였습니다. 이 때, 임상적으로 유의한 출혈의 발생빈도는 아스피린에 비해 t-PA 및 헤파린과 병용투여 했을 때와 관찰되지 않았으며 유사하였습니다.

5) 조혈항응고제 : 건강한 지원자를 대상으로 한 연구에서, 이 약은 응고에 대한 헤파린의 효과를 변화시키지 않았으며 또한 헤파린 투여용량을 정상화할 필요 없었습니다. 헤파린의 병용투여로 이 약에 의한 혈소판응집 저해효과가 영향을 받지 않았습니다. 그러나 이 약과 헤파린 사이에 약력학적 상호작용으로 출혈위험이 증가할 수 있으므로 병용투여시 주의하여야 합니다.

6) 경구항응고제 : 경구용 항응고제와 이 약을 병용투여시 출혈의 강도를 증가시킬 수 있으므로 병용하지 않습니다.

7. 기타 병용 치료

(1) 이 약은 부분적으로 CYP2C19를 통해 활성 대사체로 대사되므로, CYP2C19의 활성을 저해하는 약물과 병용 투여할 경우 이 약의 활성 대사체의 약효는 낮아질 수 있습니다. 이러한 상호작용의 임상적 관련성은 확실하지 않습니다. 이 약을 CYP2C19 저해제와 병용하는 것은 권장되지 않습니다(CYP2C19 저해제, 오메프라졸, 에소메프라졸, 플루루사신, 플루록세틴, 모로로베미드, 보리코나졸, 플루코나졸, 티클로피딘, 시프로플록사신, 시메티딘, 카르바마제핀, 옥스카르바제핀, 클로람페니콜 등).

(2) 오메프라졸 1일 1회 80 mg을 동시 또는 12시간 간격으로 이 약과 투여하였을 때 활성 대사체 45 % (부하용량) 그리고 40 % (유지용량)의 노출이 감소되었습니다. 이러한 감소는 혈소판 응집 억제제의 39 % (부하용량) 및 21 % (유지용량) 감소와 연관되었습니다. 에소메프라졸도 이 약과 유사한 상호작용이 있을 것으로 기대됩니다. 판토프라졸 또는 란소프라졸에서는 대사체 노출의 감소가 다소 낮게 관찰되었습니다. 이러한 감소는 평균 혈소판 응집 억제제의 15 % (부하용량) 및 11 % (유지용량) 감소와 연관되었습니다.

(3) 이 약과 다른 약물들의 병용투여에 의한 약력학적 및 약물학적 상호작용을 조사하기 위해 많은 임상 연구들이 시행되어 왔습니다. 이 약을 아테놀롤, 니페디핀 각각 또는 아테놀롤 및 니페디핀 둘 다와 동시에 병용투여할 경우, 임상적으로 유의한 약력학적 상호작용은 관찰되지 않았습니다. 또한 이 약의 약력학적 페도노발렌틸 또는 에트르로겐의 병용 투여로 유효치 영향을 받지 않았습니다. 디곡신 또는 테오필린의 약동학은 이 약과의 병용 투여로 변하지 않았습니다. 제산제 투여에 의해 이 약의 흡수정도도 변하지 않았습니다.

(4) 장기간 와르파린 치료를 받는 환자들에게 있어서 클로피도그렐 75 mg을 병용하는 것은 CYP2C9의 기질이 되는 S-와르파린의 약동학 패턴이나 INR에 영향을 주지는 않았지만, 지혈작용에 독립적인 영향을 미치므로 이 약과 와르파린의 병용은 출혈의 위험을 증가시킵니다. 그러나 in vitro 에서 고용량 클로피도그렐은 CYP2C9의 활성을 억제합니다.

CAPRIE 연구 결과에 의하면 이 약은 페니토인 또는 불부타미드와 안전하게 병용투여될 수 있는 것으로 나타났습니다.

(5) 위에 언급된 특정 약물들의 상호작용 연구 외에도, 이 약을 투여 받아 임상 시험(CAPRIE 및 CURE 연구)에 참여한 환자들은 이노제, 베타-차단제, 안지오텐신 전환효소 억제제, 칼슘채널차단제, 콜레스테롤 저해제, 관상동맥혈액 이완제, 혈당강화제(인슐린을 포함), GPIIb/IIIa 길항제, 항인지효소 호르몬 대체 요제와 같이 다양한 종류의 약물을 병용 투여 받은 바 있으며, 임상적으로 유의한 상호작용을 나타내지 않았습니다.

(6) 경구항응고제, 연구되지 않은 경구항혈소판제, 그리고 장기 투여된 NSAIDs와 이 약의 병용투여에 대한 자료는 없습니다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부 : 랩트와 도끼에게 이 약을 500 및 300 mg/kg/day 용량까지(각각 인체 치료용량의 65배, 78배) 투여한 생식독성시험에서 수태능 이상 또는 태자 독성은 나타나지 않았습니다. 하지만, 임부를 대상으로는 적절한 대조시험이 시행되지 않았으며, 동물을 대상으로 한 생식독성시험을 통해 해당 인체에서의 반응을 예견할 수 있는 것은 아니므로 의사의 판단에 의거하여 불명확 필요할 경우를 제외하고는 이 약을 임부에게 투여해서는 안됩니다.

2) 수유부 : 랩트를 대상으로 한 시험에서 이 약 및/또는 그 대사체는 모두 랩트의 유즙으로 분비되었습니다. 이 약이 인체의 모유로 분비되는 지에 대해서는 알려지지 않았습니다. 많은 약물이 인체내 모유로 분비되며 또한, 수유중인 유아에서 중증의 이상반응을 일으킬 수 있기 때문에 수유부에 대한 약물의 중요성을 고려하여 수유를 중단할 것인지 약물 투여를 중단할 것인지 결정하여야 합니다.

8. 소아에 대한 투여

소아에서의 안전성과 유효성은 확립되지 않았습니다.

9. 고령자에 대한 투여

1) 주요 순환대사체의 혈장 농도는 젊고 건강한 지원자에 비해 고령 환자(≥ 75세)에서 유의하게 높았지만, 더 높은 혈장 농도로 인하여 혈소판응집 및 출혈 시간이 차이가 나타나지는 않았습니다.

2) 고령자는 조절기능, 신기능, 간기능 등의 생리기능이 저하 및 체중이 적은 경향이 있어 출혈 등의 이상반응이 나타나기 쉬우므로 감량 등을 고려하고, 환자의 상태를 관찰하면서 신중하게 투여합니다.

10. 특정 환자에서의 사용

1) 신기능 손상 환자
이 약 75 mg을 반복 투여하였을 때, 주요 순환 대사체의 혈장 수치는 중증도의 신기능 손상(크레아티닌청소율 30 ~ 60 mL/min) 또는 건강한 환자와 비교하여 중증도의 신기능 손상 환자(크레아티닌청소율 5 ~ 15 mL/min)에서 더 낮았다. 비록 ADP-유도 혈소판 응집의 저해가 건강한 지원자에서 관찰된 것보다 낮았지만(25%), 출혈 시간의 연장은 1일 75 mg의 이 약을 투여받은 건강한 지원자와 비슷하였습니다. 신기능 손상 환자에서 용량 조정은 필요하지 않습니다.

2) 성별
남녀간에 주요 순환 대사체의 혈장 농도의 유의한 차이는 관찰되지 않았습니다. 남녀간의 차이를 비교하는 소규모 시험에서, 여성의 경우 ADP-유도 혈소판응집 저해가 더 적은 것으로 관찰되었지만 출혈시간 연장에서는 차이가 없었습니다. 대규모 임상시험(허혈성질환 위험 환자를 대상으로 클로피도그렐 대 아스피린)의 결과, 임상적 이상반응과 실험실적 수치 비정상성의 발생 빈도는 남녀간에 비슷하였습니다.

3) 인종 : 중증도 또는 불명한 CYP2C19 대사의 결과를 주는 CYP2C19 allele의 유병율은 인종/민족에 따라 차이가 있었습니다.

11. 과량투여시의 처치

1) 이 약의 과량투여시 출혈시간이 연장되고 출혈 합병증이 나타날 수 있습니다. 이 약의 해독제는 아직까지 발견되지 않았습니다. 만약, 연장된 출혈 시간의 신속한 보정이 필요할 경우, 이 약의 효과를 역전시키기 위해 혈소판의 수혈을 할 수 있습니다.

2) 대규모 임상시험에서 이 약의 과량투여가 1례 보고되었습니다. 34세의 여성이 이 약 1,060 mg (이 약 75 mg 정제로는 14정에 해당)을 1회 복용하였으며, 투약과 관련된 이상반응은 없었습니다. 특정 치료는 시행되지 않았고, 그 환자는 유증상 없이 회복되었습니다.

건강한 지원자에게 이 약 600 mg(이 약 75 mg 정제로는 8정에 해당)을 1회 경구 투여시 이상반응은 나타나지 않았습니다. 출혈 시간은 1.7배 연장되었고 이는 이 약의 1일 치료량(1일 75 mg)에서 전혈적으로 관찰된 것과 비슷합니다.

3) 이 약의 1회 경구투여시 마우스와 랫트를 사용하는 1,500 또는 2,000 mg/kg이 치사량이었고, 비비에서는 3,000 mg/kg이 치사량이었습니다. 급성독성 증상은 모든 종에서 구토(비비에서), 혈변, 호흡곤란과 위장관 출혈이었습니다.

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.

13. 기타

1) 이 약을 마우스와 랫트에 각각 78주, 104주 동안 77 mg/kg/day(인체 권장량의 25배 이상의 혈장 분배) 용량까지 투여하였을 때 종양은 발생하지 않았습니다.

2) 47세의 시험관내 시험(Ames test, 랫트의 간세포를 대상으로 한 DNA-repair 시험, 차이니즈 헥스터 섬유아세포를 대상으로 한 유전자 돌연변이 시험)과 인체 임파구의 중기 염색체 분석시험)과 한 개의 생체내 시험(마우스에 경구 투여 후 소핵시험)에서 유전독성은 나타나지 않았습니다.

3) 이 약은 400 mg/kg/day(mg/2를 기초로 인체 권장량의 52배) 용량까지 경구투여시 랫트의 암 - 수컷의 수태율에 영향을 주지 않았습니다.

4) 동물을 이용한 생식독성시험 결과 : 랫트의 수태능 및 일반생식독성 시험에서 이 약 100 mg/kg/day 이상 투여시 차산자의 체중 저하가 관찰되었고(생후 5 ~ 8주, 기형발생 시험 및 주산 - 수유기 시험에서 이 약 400 mg/kg/day 이상 투여시 암컷 차산자의 체중 저하가 관찰되었습니다(생후 5 ~ 7주 및 5 ~ 9주)).

■ 유효기간 : 제조일로부터 36개월

■ 저장방법 : 기밀용기, 실온보관(1~30℃) 보관

■ 포장 단위 : 자사포장단위

■ 제조자 : (주)대웅제약, 경기도 화성시 향남읍 제약공단4길 85-14

※ 본 의약품은 우수의약품제조관리기준을 필한 제품입니다. 첨부서류를 읽은 후 사용(유효)기한을 반드시 확인하시고 복용하여 주시기 바랍니다. 사(유효)기한이 경과 되었거나 유통 과정 중에 변질, 변패 또는 오손된 제품을 구입 했을 때에는 구입한 약국이나 병의원을 통해 교환해 드립니다. (소비자상담실 : 041-951-4300)

※ 설명서 작성된 이후의 변경내용은 당사 홈페이지 www.globalpharm.co.kr의 각 제품 란에 기재되어 있으니 참조하시기 바랍니다

----- 약은 어린이 손에 닿지 않게 보관해야 합니다. -----

작성일자 2013년 10월 22일

제조의회사



(주)한국글로벌제약
www.globalpharm.co.kr
충남 서천군 홍천면 종천공단32리길 26