혈소판응집억제제

피도겔듀오캡슐

분류번호 : 02180 1020100

Pidogel Duo Cap. KGMP 전문의약품

※ 의약품을 사용하기 전에 본 문서를 자세히 읽어보시고 의약품과 함께 보관하십시오.

[원료약품 및 그 분량] 1캡슐 중
클로피도그렐황산염(USP)(클로피도그렐로서 75밀리그램)····· 97,875밀리그램
아스피린장용펠렛(별규)(아스피린으로서 100밀리그램) ·····122밀리그램
첨가제(동물유래성분) : 유당수화물 (기원동물:소, 사용부위:우유)
첨가제(타르색소) : 적색3호, 황색5호

[성 상] 흰색 및 미황색의 과립 및 장용코팅된 펠렛을 함유하는 상, 하부 주황색의 경질캡슐

[효능 · 효과]
다음 질환이 있는 성인 환자에서 클로피도그렐과 아스피린을 동시에 투여하여야 하는 환자에만 사용합니다.
- 급성관상동맥증후군[불안정성 협심증 또는 비Q파 심근경색 환자에 있어서, 약물치료 또는 관상중재시술(PCI)(stent 시술을 하거나 하지 않은 경우) 및 관상동맥회로우회술(CABG)을 받았거나 받을 환자를 포함]이 있는 환자에서 죽상동맥경화성 증상(심혈관계 이상으로 인한 사망, 심근경색, 뇌졸중 또는 불응성 허혈)의 개선
- 한 가지 이상의 혈관성 위험인자를 가지고 있고, 비타민 K 길항제(VKA) 투여가 적합하지 않으며, 출혈 위험이 낮은 심방세동 환자에서 뇌졸중을 포함한 죽상혈전증 및 혈전색전증의 위험성 감소

[용법 · 용량] 1일 1회 1캡슐을 투여합니다.

[사용상주의사항]

1. 경고
1) 이 약을 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 치과의사에게 알려야 합니다.
2) 혈전성 혈소판감소성 자반증(TTP) : 클로피도그렐 사용 후에 드물게 TTP가 보고되었으며, 때때로 단기간 사용(2주 이내) 후에도 보고되었습니다. TTP는 즉시 혈장분리반출술(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, 클로피도그렐 단일제를 투여받은 17,500명 이상의 환자에게서 TTP는 나타나지 않았으나, 전세계적인 시판 후 사용에 의하여 클로피도그렐을 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.
3) 유전적으로 CYP2C19의 기능이 저하된 환자 : 유전적으로 CYP2C19의 기능이 저하된 환자는 정상 CYP 2C19 기능을 가진 환자들에 비하여, 클로피도그렐의 활성 대사체의 전신 노출이 적어 항혈소판 반응이 감소되며 일반적으로 심근경색 이후 심혈관계 사건이 발생할 확률이 높습니다.
4) 매일 세잔 이상 정기적으로 술을 마시는 사람이 이 약이나 다른 해열진통제를 복용해야 할 경우 반드시 의사 또는 약사와 상의해야 합니다. 이러한 사람이 이 약을 복용하면 위장출혈이 유발될 수 있습니다.

2. 다음 환자에는 투여하지 마십시오.
1) 이 약, 이 약의 구성성분 또는 다른 비스테로이드성 소염제에 과민증이 있는 환자
2) 아스피린 천식(비스테로이드성 소염[항염]진통제 등에 의한 천식발작의 유발) 또는 그 병력이 있는 환자
3) 소화성궤양 또는 두개내 출혈과 같은 병적인 출혈이 있는 환자
4) 혈우병 환자 5) 중증의 간장애 환자 6) 중증의 신장애 환자
7) 중증의 심기능부전 환자 8) 임부 (제3기) 9) 수유부
10) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption)등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 됩니다.

3. 다음 환자에는 신중히 투여하십시오.
1) 위장관 출혈 환자
이 약은 출혈시간을 연장합니다. 대규모 임상시험인 CAPRIE에서, 아스피린에 의한 위장관 출혈률은 2.7%, 클로피도그렐에 의한 위장관 출혈률은 2.0%였습니다. CURE 연구에서, 위약과 아스피린을 투여한 환자군에서 주요한 위장관 출혈률이 0.7%인 반면, 클로피도그렐과 아스피린 투여군에서는 1.3%로 나타났습니다. 이 약은 소화성 궤양 또는 위십이지장 출혈 또는 상부 위장관 증상의 병력이 있는 환자에서 주의하여 사용하여야 합니다. 이전에 위장관 증상이 없었더라도 궤양 및 출혈의 증상이 있는지 주의깊게 관찰하고, 환자에게 위장관 증상 및 이후 나타날 수 있는 단계에 대하여 알리도록 합니다.
2) 출혈 경향이 있는 환자, 혈액 이상 또는 그 병력이 있는 환자
출혈 및 출혈성 이상반응의 위험이 있으므로, 치료 중에 이런 임상적인 증상이 의심될 때마다 신속하게 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, 혈소판 감소증 또는 기능적인 혈소판 결손, 활성 궤양성 위장관 질환, 최근의 위장관 출혈, 최근의 생검, 최근의 두 개내 출혈, 세균성 심내막염 등)로 인해 출혈 위험이 증가한 환자에게는 신중하게 투여하여야 합니다. 환자가 수술을 받기로 예정되어 있으며, 항혈소판 효과가 바람직하지 않은 경우에는 수술 5일내지 7일전에 이 약의 투여를 중단하여야 합니다. 이 약과 다른 경구용 항혈전제와의 병용시 출혈의 강도가 증가할 수 있으므로 이 약과 병용투여를 권장하지 않습니다. 이 약을 복용하는 환자는 위장관내 병변을 야기할 수 있는 약물(비스테로이드성 소염제(NSAIDs)), 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, 단일성분 제제보다 이 약을 투여하였을 때 주요한 출혈이 증가하는 것으로 나타났습니다. 그러므로 이러한 환자에서는 병용투여의 유익성이 확실할 경우에 병용이 신중하게 고려되어야 합니다(6. 상호작용 항 참조).
3) 간장애 또는 그 병력이 있는 환자
출혈성 소인이 있는 중증의 간질환 환자에게는 이 약의 사용 경험이 제한적입니다. 이런 환자에게 이 약은 신중하게 투여하여야 합니다.
4) 신장애 또는 그 병력이 있는 환자
신부전 환자에 대한 이 약의 사용 경험이 제한적이므로, 이런 환자에게 이 약은 신중하게 투여하여야 합니다.
5) 급성 뇌졸중 환자(7일 이내)
급성 뇌졸중 환자에 대한 관련자료가 부족하므로 권장되지 않습니다.
6) 소아 또는 18세 이하의 청소년
바이러스에 감염된 소아 또는 청소년에게 아스피린 함유제를 투여할 경우 드물지만 Reye's Syndrome (라이 증후군)이 나타날 수 있습니다. (라이 증후군 : 소아에 있어 매우 드물게 수두, 인플루엔자 등의 바이러스성 질환에 뒤이어 심한 구토, 의식장애, 경련(급성뇌부종), 간 이외의 장기에 지방 침착, 미토콘드리아 변형, AST, ALT, LDH, CPK의 급격한 상승, 고암모니아혈 증, 저프로트롬빈혈증, 저혈당 등의 증상이 단기간에 발현하는 중세로 사망률이 높음)
6) 천식 또는 알레르기 반응 병력이 있는 환자
7) 통풍환자
8) CYP2C19 저해제를 투여중인 환자(6.상호작용 항 참조)
9) 심기능이상 환자
10) 이 약은 황색5호(선셋옐로우 FCF, Sunset Yellow FCF)를 함유하고 있으므로 이 성분에 과민하거나 알레르기 병력이 있는 환자에는 신중히 투여합니다.

4. 이상반응
이 약은 각 단일제인 클로피도그렐 및 아스피린의 이상반응을 포함합니다.
1) 클로피도그렐
클로피도그렐의 안전성은 클로피도그렐을 1년 이상을 투여한 12,000명을 포함한 44,000명 이상의 환자를 대상으로 평가되었습니다. 클로피도그렐의 전반적인 내약성은 연령, 성별, 인종과 관계없이 아스피린과 비슷하였습니다. 이상반응 발현으로 투여를 중단한 환자는 대략 아스피린과 같은 빈도(13%)였습니다.
CURE, CLARITY, COMMIT, ACTIVE-A, ACTIVE-W 연구에서 관찰된 임상적으로 중요한 이상반응은 아래와 같습니다.
(1) 출혈장애
- CAPRIE 연구에서, 클로피도그렐과 아스피린 투여군에서 전반적인 출혈의 발생빈도는 동일했으며(9.3%), 중증의 출혈 발생빈도는 클로피도그렐 투여군에서 1.4%, 아스피린 투여군에서 1.6%로 각각 나타났습니다. 구체적으로 살펴보면, 전반적인 위장관 출혈률이 클로피도그렐 투여군에서 2.0%이였고, 이 중 0.7%가 입원을 필요로 하였습니다. 반면, 아스피린을 투여한 환자군의 경우, 위장관 출혈률이 2.7%이였고 입원이 필요한 경우는 1.1%였습니다. 그 외에 기타 출혈의 발생빈도는 클로피도그렐 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(주로 결막 부위)은 덜 빈번하게 보고되었습니다. 두개내 출혈률은 아스피린의 경우 0.5%이고 클로피도그렐은 0.4%였습니다.
- CURE 연구에서 위약과 아스피린을 투여받은 환자군에서보다 클로피도그렐과 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 클로피도그렐과 아스피린을 병용투여 받은 환자군에서 생명을 위협하는 출혈의 발생빈도 증가는 통계적으로 유의하지 않았습니다(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 클로피도그렐과 아스피린 투여군에서 유의하게 높았고(1.0% 대 1.6%), 두 치료군에서 두개내 출혈률은 0.1%로 동일하였습니다.
CURE 연구에서, 클로피도그렐과 아스피린의 병용투여군에서의 출혈률은 아래의 표와 같습니다(%환자).

증 상	클로피도그렐 (+ aspirin)* (n=6,259)	위 약 (+ aspirin)* (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	
- 5g/dL헤모글로빈 저하	0.9	0.9	
- 수술적 중재가 요구	0.7	0.7	
- 출혈성 뇌졸중	0.1	0.1	
- 변력제 사용이 요구	0.5	0.5	
- 수혈을 요구 (≥4 units)	1.2	1.0	
■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	1.3	0.9	
경미한 출혈***	5.1	2.4	(0.001

* 적당한 다른 표준요법제가 치료중 사용되었습니다.
**(a) Clopidogrel + aspirin에 의한 주요한 출혈 증상의 발현율은 aspirin에 대해 용량 비례적이었습니다(〈 100mg = 2.6% ; 100 ~ 200mg = 3.5% ; 〉 200mg = 4.9%).
**(b) 위 약 + aspirin에 의한 주요한 출혈 증상의 발현율은 aspirin에 대해 용량 비례적이었습니다(〈 100mg = 2.0% ; 100 ~200mg = 2.3% ; 〉 200mg = 4.0%).
*** 이로 인해, 약물의 투여가 중지되었습니다.

CURE 연구에서, 대상 환자의 92%가 헤파린 및 저분자량 헤파린을 투여받았으며 이들 환자의 출혈률은 클로피도그렐 투여군의 전반적인 결과와 유사하였습니다. 최소한 수술 5일 전부터 이 약의 투여를 중지한 환자에게서 관상동맥회로우회술 이후 7일 이내에 주요한 출혈이 추가로 관찰되지 않았습니다(이 약과 아스피린 투여군에서 4.4%, 위약과 아스피린 투여군에서 5.3%).
관상동맥회로우회술 이전 5일 이내에 이 약을 투여 받은 환자군에서, 출혈성 증상의 발현율은 클로피도그렐과 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(클로피도그렐+아스피린 투여군과 위약+아스피린 투여군에서 각각 1.3% vs 1.1%). 이는 기본적 특징과 섬유소 용해제의 유형 또는 헤파린 요법에 따른 환자 서브그룹에서 일관되었습니다. 치명적인 출혈의 발생(클로피도그렐+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 표에서와 같이 두 그룹에서 낮고 비슷하게 나타났습니다. COMMIT연구에서 출혈이 발생한 환자수(%)는 다음과 같습니다.

출 혈	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 클로피도그렐+아스피린 투여군의 발생률은 60세 미만=0.3%, 60~70세= 0.7%, 70세 이상=0.8%로 나타났습니다. 위약+아스피린 투여군에서는 60세 미만=0.4%, 60~70세= 0.6%, 70세 이상=0.7%로 나타났습니다.

- ACTIVE-A 연구에서 주요한 출혈의 발생률은 클로피도그렐과 아스피린 병용투여군이 위약과 아스피린 투여군보다 높았으며 (6.7% 대 4.3%), 주요한 출혈은 대부분 두개외 출혈이었고(5.3% 대 3.5%), 주로 위장관 출혈이었습니다(3.5% 대 1.8%). 두개내 출혈의 발생률은 클로피도그렐과 아스피린 투여군에서 더 높았습니다(1.4% 대 0.8%). 치명적인 출혈 및 출혈성 뇌졸중의 발생률은 두 군 사이에 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았습니다(치명적인 출혈: 1.1% 대 0.7%, 출혈성 뇌졸중: 0.8% 대 0.6%).

출 혈	발생 건수 (발생률 %)[c]		Hazard Ratio(%)	
	클로피도그렐 + 아스피린 (N=3,772)	위약 + 아스피린 (N=3,782)	(95% CI)	p-Value
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 경막 하 혈종을 포함하는 두개내 출혈

- ACTIVE-W 연구에서, 주요한 출혈의 발생은 클로피도그렐과 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 클로피도그렐과 아스피린 병용투여군에서 유의하게 높게 나타났습니다.

출 혈	발생 건수 (발생률 %)		Hazard Ratio(%)	
	클로피도그렐 + 아스피린 (N=3,335)	경구용 항응고제 (N=3,371)	(95% CI)	p-Value
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)	1.20 (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(와파린 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 클로피도그렐과 아스피린 병용투여군에 비해 더 효과가 높았습니다.
(2) 혈액학적 장애(호중구감소증/무과립구증 등)
- CAPRIE 연구에서, 중증의 호중구감소증((0.450G/L)이 6례 발생하였는데, 이중 클로피도그렐 투여군에서 4례(0.04%), 아스피린 투여군에서 2례(0.02%) 발생하였습니다.
클로피도그렐을 투여한 환자 9,599명중 2명의 호중구 수치가 0이었으나, 아스피린을 투여한 9,586명의 환자에서는 이러한 증상이 나타나지 않았습니다. 클로피도그렐 투여군의 4명의 환자 중, 1명은 세포독성 화학요법을 받고 있었으며 다른 1명은 이 약의 일시적 중단 후 회복되어 임상시험에 복귀하였습니다.
※ 클로피도그렐과 화학적으로 유사한 티클로피딘에 의한 중증의 호중구감소증 발생률은 0.8%이었습니다((0.450G/L).
재생불량성 빈혈이 이 약 투여군에서 1례 발생하였습니다. 중증의 혈소판감소증((80G/L) 발생률은 클로피도그렐 투여군에서 0.2%, 아스피린 투여군에서 0.1%였으며, 혈소판 수가 30G/L 이하로 감소한 사례는 매우 드물게 보고되었습니다.
- CURE 연구에서, 혈소판감소증 발생률은 클로피도그렐과 아스피린 투여군에서 19명, 위약과 아스피린 투여군에서 24명, 무과립구증 발생률은 각각 3명씩으로 유사하게 나타났습니다.
클로피도그렐의 골수독성 위험은 상당히 낮지만, 클로피도그렐을 투여한 환자에서 열 또는 다른 감염 증상이 나타날 경우에는 골수독성의 가능성을 고려해야 합니다.
(3) 위장관계 증상
- CAPRIE 연구에서, 전반적으로 클로피도그렐을 투여한 환자에서 위장관계 증상(예, 복부통, 소화 불량, 위장염 또는 변비)의 발생빈도는 27.1%인데 비해, 아스피린을 투여한 환자에서는 29.8%였습니다. CURE 연구에서의 위장관 증상의 발생빈도는 클로피도그렐과 아스피린 투여군에서 11.7%, 위약과 아스피린 투여군에서 12.5%였습니다.
- CURE 연구에서의 위장관 증상의 발생빈도는 클로피도그렐과 아스피린 투여군에서 11.7%, 위약과 아스피린 투여군에서 12.5%였습니다.
- CAPRIE 연구에서, 소화성(위 또는 십이지장) 궤양의 발생빈도는 클로피도그렐 투여군은 0.7%, 아스피린 투여군은 1.2%이었습니다. CURE 연구에서는 소화성(위 또는 십이지장) 궤양의 발생빈도는 클로피도그렐과 아스피린 투여군에서 0.4%, 위약과 아스피린 투여군에서 0.3%였습니다.
- CAPRIE 연구에서, 설사는 아스피린 투여군에서 3.4%인데 비해 클로피도그렐 투여군에서는 환자의 4.5%에서 보고되었습니다. 하지만, 중증은 거의 나타나지 않았습니다(클로피도그렐 투여군 0.2%, 아스피린 투여군 0.1%). CURE 연구에 의하면, 설사가 클로피도그렐과 아스피린 투여군에서 2.1%, 위약과 아스피린 투여군에서 2.2% 나타났습니다.
- CAPRIE 연구에서, 위장관계 이상반응으로 투여를 중단한 환자의 빈도는 클로피도그렐 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 클로피도그렐과 아스피린 투여군에서는 0.9%였습니다.
(4) 발진 및 기타 피부 질환
CAPRIE 연구에서, 클로피도그렐을 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 연구 에서 피부 및 피부 부속기관의 이상발생 빈도는 클로피도그렐과 아스피린 투여군에서는 4.0%, 위약과 아스피린 투여군에서는 3.5%였습니다.
피부 및 피부 부속기관의 이상반응으로 약의 투여를 중단한 환자의 발생 빈도는 클로피도그렐과 아스피린 투여군에서는 0.7%, 위약과 아스피린 투여군에서는 0.3%였습니다.
(5) CAPRIE의 임상 연구에서 클로피도그렐과의 관련성과 관계없이 클로피도그렐을 투여받은 환자군에서 그 발현율이 2.5% 이상인 이상반응은 아래표와 같았습니다. 평균 치료기간은 20개월이었고, 최장 치료기간은 3년이었습니다.
* CAPRIE 연구에서, 클로피도그렐을 투여한 환자군 에서 2.5% 이상 나타난 이상반응

증 상	%빈도 (%중단)	
	클로피도그렐(n=9,599)	Aspirin(n=9,586)
전신 질환		
흉통	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)
심혈관 질환		
부종	4.1(0.1)	4.5(0.1)
고혈압	4.3(0.1)	5.1(0.1)
중추 및 말초신경계 질환		
두통	7.6(0.3)	7.2(0.1)
현기증	6.2(0.2)	6.7(0.3)
위장관 질환		
복부통	5.6(0.7)	7.1(1.0)
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 영양질환		
고콜레스테롤혈증	4.0(0)	4.4(0.1)
근육-골격기계 질환		
관절통	6.3(0.1)	6.2(0.1)
요통	5.8(0.1)	5.3(0.1)
혈소판, 출혈 및 응고 질환		
자반/좌상	5.3(0.3)	3.7(0.1)
비출혈	2.9(0.2)	2.5(0.1)
정신질환		
우울	3.6(0.1)	3.9(0.2)
호흡기계 질환		
상부호흡기계 감염	8.7(0.1)	8.3(0.1)
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 질환		
발진	4.2(0.5)	3.5(0.2)
소양증	3.3(0.3)	1.6(0.1)
비뇨기계 질환		
요로 감염	3.1(0)	3.5(0.1)

(6) CURE 연구에서, 클로피도그렐과의 관련성과 관계없이 클로피도그렐을 투여받은 환자군에서 그 발현율이 2.0% 이상인 이상반응은 아래표와 같았습니다.
* CURE 연구에서, 클로피도그렐을 투여한 환자군 에서 2.0% 이상 나타난 이상반응

증 상	%빈도(%중단)	
	클로피도그렐(+ aspirin)* [n=6,259]	위 약(+ aspirin)* [n=6,303]
전신 질환		
흉통	2.7 ((0.1)	2.8 (0.0)
중추 및 말초신경계 질환		
두통	3.1 (0.1)	3.2 (0.1)
현기증	2.4 (0.1)	2.0 ((0.1)
위장관계 질환		
복부통	2.3 (0.3)	2.8 (0.3)
소화불량	2.0 (0.1)	1.9 ((0.1)
설사	2.1 (0.1)	2.2 (0.1)

* 적당한 다른 표준요법제가 치료중 사용되었습니다.

(7) 그 외에, CAPRIE 또는 CURE 연구에서 위약과 아스피린 투여 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.
- 자율 신경계 : 실신, 심계항진 - 전신 질환 : 무력증, 발열, 헤르니아
- 심혈관 질환 : 심부전
- 중추 및 말초 신경계 질환 : 다리 경련, 감각 감퇴증, 신경통, 감각이상증, 현훈
- 위장관 질환 : 변비, 구토 - 심박수와 심박동 질환 : 심방세동
- 간과 담즙성 질환 : 간효소의 증가
- 대사와 영양 질환 : 통풍, 고요산혈증, 비단백질성 질소(NPN)의 증가
- 근골격 질환 : 관절염, 관절증
- 혈소판, 출혈과 응고 질환 : 위장관 출혈, 혈종, 혈소판 감소
- 정신 질환 : 불안, 불면증 - 적혈구 질환 : 빈혈
- 호흡기계 질환 : 폐렴, 부비동염
- 피부 및 피부 부속기관의 질환 : 습진, 피부 궤양
- 비뇨기계 질환 : 방광염 - 시각 질환 : 백내장, 결막염

(8) CAPRIE 또는 CURE 연구에서, 클로피도그렐 투여와 관련 없이 1% 이하로 드물게 보고되었지만 임상적으로 중요하고 발현 가능성이 있는 중증의 이상반응은 다음과 같습니다. 일반적으로 이들 증상의 빈도는 아스피린 투여군(CAPRIE 연구에서) 또는 위약과 아스피린 투여군(CURE 연구에서)과 유사하였습니다.
- 전신 : 알레르기 증상, 허혈성 괴사 - 심혈관 질환 : 전신 부종
- 위장관 질환 : 위염, 출혈성 위장염, 십이지장 궤양, 위궤양, 천공성 위궤양, 상부 위장관 궤양 출혈, 고창
- 간과 담즙성 질환 : 빌리루빈혈증, 감염성 간염, 지방간
- 혈소판, 출혈과 응고성 질환 : 출혈성 관절증, 혈뇨증, 객혈, 두개내출혈, 후복막 출혈, 수술상처출혈, 안구출혈, 폐출혈, 자반 알레르기, 혈소판감소증, 출혈시간 증가
- 적혈구 질환 : 재생불량성 빈혈, 혈색소감소 빈혈
- 생식 질환, 여성 : 월경 과다 - 호흡기계 질환 : 혈흉증
- 피부 및 피부 부속기관의 질환 : 대수포진, 홍반성 피진, 반점상구진, 두드러기
- 비뇨기계 질환 : 신기능 이상, 급성 신부전
- 백혈구 및 세망내피조직계 질환 : 무과립구증, 과립구 감소증, 백혈병, 백혈구감소증, 호중구감소증, 호산구증가증

(9) 외국에서의 시판 후 사용을 통해 보고된 이상반응을 발현부위별로 구분하고, 다음의 정의에 따라 빈도별로 아래에 나타내었습니다. : 매우 흔하게(≥1/10), 흔하게(≥1/100, 〈1/10), 때때로(≥1/1,000, 〈1/100), 드물게(≥1/10,000, 〈1/1,000), 매우 드물게(〈1/10,000)
• 혈액 및 림프계 질환 : - 매우 드물게,
◦ 중증의 출혈 : 주로 피부(자반), 근골격계(출혈성 관절증, 혈종), 안구(결막, 안구내, 망막 부위) 및 기도 부위에서의 출혈(객혈, 폐출혈), 비출혈, 혈뇨 및 수술 상처의 출혈
◦ 치명적인 출혈(특히, 두개골내, 위장관계 및 후복막강 출혈)
- 매우 드물게 무과립구증, 재생불량성 빈혈/범혈구 감소증 및 혈전성 혈소판감소성 자반증(TTP)(1/20,000 노출 환자), 중증의 혈소판 감소증(혈소판 수치≤30 x 109/ℓ)
• 면역계 질환 : - 매우 드물게, 아나필락토이드 반응, 혈청병
• 정신계 질환 : - 매우 드물게, 혼돈, 환각
• 신경계 질환 : - 매우 드물게, 미각 이상
• 혈관계 질환 : - 매우 드물게, 혈관염, 저혈압
• 호흡기계 질환 : - 매우 드물게, 기관지경련, 간질성폐렴
• 위장관계 질환 :
- 매우 드물게, 대장염(궤양성 대장염 또는 림프구성 대장염 포함), 췌장염, 위염, 구내염
• 간담도계 질환 : - 매우 드물게, 간염, 급성 간부전
• 피부 및 피하조직 질환 :
- 매우 드물게, 반점상구진 또는 홍반성 피진, 두드러기, 소양증, 혈관부종, 수포성 피부염(다형홍반, 스티븐스-존슨 증후군, 독성표피괴사용해, 급성 전신성 발진성 농포증(AGEP) 등), 습진, 편평태선
• 근골격계 질환 : - 매우 드물게, 관절통, 관절염, 근육통
• 신장 및 비뇨기계 질환 : - 매우 드물게, 사구체병증
• 전신 장애 및 투약부위 이상 : - 매우 드물게, 발열
• 검사치 이상 : - 매우 드물게, 간기능 수치 비정상, 혈액 크레아티닌 증가

(10) 클로피도그렐 단일제 국내 시판 후 조사결과
가. 국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 4,295명을 대상으로 실시한 시판 후 조사결과 이상반응의 발현증례율은 인과관계와 상관없이 9.78%(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
나. 이 외에 1% 미만으로 보고된 이상반응은 다음과 같습니다.
• 중추 및 말초신경계 : 운동기능감소증, 진전, 음성장애, 비정상보행, 과운동증, 운동실조, 지각이상
• 소화기계 : 변비, 구역, 설사, 궤양, 복통, 식욕부진, 구토, 딸꾹질, 구갈, 연하곤란, 혀질환
• 정신신경계 : 불면, 우울증, 건망증, 불안, 경면, 사고이상, 비정상 행동
• 골격근계 : 관절통, 근육통, 요통, 관절증
• 전신이상 : 흉통, 체중감소, 체중증가, 안면홍조, 피로, 무력, 경직, 얼굴부종, 실신
• 혈액계 : 자반병, 혈변, 비출혈, 출혈, 뇌출혈, 혈종, 혈뇨증, 객혈, 근육출혈, 두개내출혈, 안구출혈, 치은출혈, 혈소판감소증, 빈혈
• 호흡기계 : 기침, 호흡곤란, 비염
• 감각기관