

【원료약품의 분량】1정 중
항산소클로피도그렐 (USP) 97.875mg
(클로피도그렐로서 75mg)
적색40호 알루미늄레이크, 황색5호 알루미늄레이크 (KPTaCS)(착색제) 적량

【성분】분용성의 원형 필로코팅정

【효능·효과】1. 뇌졸중, 심근경색 또는 말초동맥질환에 있는 환자에서 죽상동맥경화성 증상의 개선 2. 급성관상동맥증후군 [불안정성 협심증 또는 비Q파 심근경색 환자에 있어 서 약물치료를 또는 관상중재시술(PCI)(stent 시술을 하거나 하지 않은 경우) 및 관상동맥회로우회술 (CABG)을 받았거나 받을 환자를 포함]에 있는 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 환자에서 뇌졸중을 포함한 죽상혈전증 및 혈전색전증의 위험성 감소

【용법·용량】1. 뇌졸중, 심근경색 또는 말초동맥성 질환에 있는 환자에게 투여 시 : 음식물의 섭취와 상관없이 1일 1회 1정(75mg)을 투여한다. 2. 급성관상동맥증후군 (불안정성 협심증 또는 비Q파 심근경색)에 있는 환자에게 투여 시 : 이 약 300mg을 초기 투여하고 이후에 1일 1회 1정 (75mg)을 음식물의 섭취와 상관없이 유지 용량으로 투여한다. 이 때 아스피린 75~325mg을 1일 1회 이 약과 병용투여 하여야 한다. 고령자 또는 심혈관 환자에 대한 용량 조절은 필요하지 않다.

3. 심방세동 환자에 투여 시 : 이 약 1일 1회 1정 (클로피도그렐로서 75mg)을 투여한다. 이 때 아스피린 75~100mg을 1일 1회 이 약과 병용투여 하여야 한다.

【사용상의 주의사항】

1. 경고 : 1) 이 약을 단독으로 또는 아스피린과 병용하여 투여시 출혈이 임하는 데 걸리는 시간이 보통의 경우보다 오래 소요될 수 있음을 환자에게 알려주고, 출혈이상 (출혈부양) 또는 지혈시간이 발생할 경우 즉시 의사에게 보고하도록 지도한다. 환자의 수술 계획 전 또는 새로운 약물을 복용하기 전에 이 약을 복용하고 있음을 의사와 치료의사에게 알려야 한다. 2) 혈전성 혈소판감소성 제반증 (TTP) : 이 약 사용 후에 드물게 TTP가 보고되었으며, 때때로 단기간 사용(2~4주) 이후에 보고되었다. TTP는 즉시 혈정분리반출술 (혈장 교환법)과 같은 치료를 요하는 잠재적으로 치명적일 수 있는 중증의 상태로서, 혈소판감소증, 미소혈관 용혈성 빈혈 (분열적혈구/절단된적혈구)가 미세도말표본에서 관찰, 신경학적 소견, 신부전 및 발열을 특징적으로 나타낸다. 임상시험에서, 이 약을 투여받은 17,500명 이상의 환자에서 TTP는 나타나지 않았으나, 전체적인 사망 후유증에 의하여 이 약을 투여받은 적이 있는 환자 백만명 당 약 4건의 비율 또는 백만인년(人年) 단위당 약 11건의 비율로 보고되었다. 한편, 이 질환 (TTP)의 기저발생율은 백만인년(人年) 단위 당 약 2건으로 추정된다. 3) 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 감소되어 일반적으로 심근경색 이후 심혈관계 사건이 발생할 확률이 높다.

2. 다음 환자에게 투여하지 말 것 : 1) 이 약 또는 이 약의 약국 상호 성분표에 과민증이 있는 환자 2) 투약 당시 소화불량 또는 두개내 출혈과 같은 병적인 출혈이 있는 환자 3) 중증의 간 손상 환자 4) 수술부 5) 이 약을 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 투여하여야 한다.

3. 다음 환자에게는 신중히 투여할 것 : 1) 위장관 출혈 환자 : 이 약은 출혈시간을 연장한다. 대규모 임상시험인 CAPRIE에서, 아스피린에 의한 위장관 출혈률이 2.7%인 반면, 이 약에 의한 위장관 출혈률은 2.0%였다. CURE 연구에서, 위약과 아스피린을 투여한 환자군에서 주요한 위장관 출혈률이 0.7%인 반면, 이 약과 아스피린 투여군에서는 1.3%로 나타났다. 2) 출혈 및 출혈성 이상병증의 위험이 있으므로, 치료 중에 이런 임상적인 증상이 의심될 때마다 신중하게 혈구수 측정 또는 다른 적절한 검사에 고려되어야 한다. 이 약은 출혈 시간을 늘릴 수 있으므로 출혈이 생길 수 있는 병변을 가진 환자 (특히, 위장관 및 안구내 병변)에게는 주의하여 투여되어야 한다. 또한 다른 항혈소판제와 마찬가지로, 이 약은 외상, 수술 또는 다른 병리상태 (예 : 선천적 또는 후천적 응고 이상, 혈소판 감소증 또는 기능적인 혈소판 결손, 혈장 폐색성 위장관 질환, 최근의 위장관 출혈, 최근의 생리, 최근의 두개내 출혈, 세균성 신낭막염 등)로 인해 출혈 위험이 증가한 환자에게는 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 비스테로이드성 소염제 (NSAIDs), 해파린, 당단백질 IIb/ IIIa 저해제 또는 혈전용해제 등과 병용시 주의하여야 한다. 특히, 투여 첫째 주 및/또는 침상성 심장 처치 또는 수술 이후에 잠재출혈을 포함한 모든 출혈증상에 대하여 환자를 주의해서 관찰하여야 한다. 허혈성 사건의 재발 위험이 높은 일과성 허혈성증 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. 상용작용 항 참조). 3) 간기능 손상 환자 : 출혈성 소인이 있는 중증의 간질환 환자에게는 이 약의 사용 경향이 제한적이다. 이런 환자에게 이 약은 신중하게 투여하여야 한다. 4) 신기능 손상 환자 : 신부전 환자에 대한 이 약의 사용 경향이 제한적이며, 이런 환자에게 이 약은 신중하게 투여하여야 한다. 5) 급성 뇌졸중 환자(7일 이내) : 급성 뇌졸중 환자에 대한 관련자료가 부족하므로 권장되지 않는다. 6) CYP2C19 저해제를 투여중인 환자(6.상호작용 항 참조) 4. 이상반응 : 이 약의 안전성은 이 약을 1년 이상을 투여한 12,000명을 포함한 44,000명 이상의 환자를 대상으로 평가되었다. 이 약의 전반적인 내약성은 연령, 성별, 인종과 관계없이 아스피린과 비슷하였다. 이상반응 발현으로 투여를 중단한 환자는 대략 아스피린과 같은 빈도(13%)였다. CAPRIE, CURE, CLARITY, COMMIT, ACTIVE-A, ACTIVE-W 연구에서 관찰된 임상적으로 중요한 이상반응은 아래와 같다.

1) 출혈장애 : - CAPRIE 연구에서, 이 약과 아스피린 투여군에서 전반적인 출혈의 발생빈도는 동일했으(0.3%), 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 입혈을 필요로 하였다. 반면, 아스피린을 투여한 환자의 경우, 위장관 출혈률이 2.7%이었고 입혈이 필요한 경우는 1.1%였다. 그 외에 기타 출혈의 발생빈도는 이 약 투여군에서 7.3%로서, 아스피린 (6.5%)의 경우보다 높았다. 2) 응고, 응고제 중증의 출혈 발생빈도는 두 치료군에서 유사한 것으로 나타났다 (0.6% 대 0.4%). 또한, 자반/자상/혈종(purpura/bruising/ haematoma)과 뇌출혈(epistaxis)이 가장 빈번하게 발생되었으며, 혈종, 혈노, 안구내출혈 (주로 결막 부위)은 덜 빈번하게 보고되었다. 두개내 출혈률은 아스피린의 경우 0.5%이고 이 약은 0.4%였다. - CURE 연구에서 위약과 아스피린을 투여받은 환자군에서보다 이약과 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 발생되는 위치는 위장관계 및 천자(puncture) 부위 동일하였다. 위약과 아스피린을 투여받은 환자군과 비교하여 이 약과 아스피린을 병용투여 받은 환자군에서 생명을 위협하는 출혈의 발생빈도 증가는 통계적으로 유의하지 않았다 (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 높았 고(1.0% 대 1.6%), 두 치료군에서 두개내 출혈률은 0.1%로 동일하였다. CURE 연구에서, 이 약과 아스피린의 병용투여군에서의 출혈률은 아래의 표와 같다(%환자).

증상	클로피도그렐 (+ aspirin) ^a (n=6,259)	위 약 (+ aspirin) ^a (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/dL 헤모글로빈 저하	0.9	0.9	
- 수술적 중재가 요구	0.7	0.7	
- 출혈성 뇌졸중	0.1	0.1	
- 변칙제 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

* 적정한 다른 표준오비법에 치료군 사용되었다.

**^a) Clopidogrel + aspirin에 의한 주요한 출혈 증상의 발현율은 aspirin에 대해 용량 비례적이었다. ((100mg = 2.6% ; 100~200mg = 3.5% ;) 200mg = 4.9%).

**^b) 위 약 + aspirin에 의한 주요한 출혈 증상의 발현율은 aspirin에 대해 용량 비례적이었다 ((100mg = 2.0% ; 100~200mg = 2.3% ;) 200mg = 4.0%).

*** 이로 인해, 약물의 투여가 중지되었다.

CURE 연구에서, 대상 환자의 92%가 해마린 및 저분자량 헤파린을 투여받았으며 이들 환자의 출혈률은 이 약의 전반적인 결과와 유사하였다. 최소한 수술 5일 전부터 이 약의 투여를 중지한 환자에게서 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 환자군에서 출혈성 증상의 발현율은 이 약과 아스피린 투여군에서 9.6%, 위약과 아스피린 투여군에서 6.3%였다.

- CLARITY연구에서 주요한 출혈 (두개 내 출혈 또는 헤모글로빈이 5g/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 해마린 용법에 따른 환자 서브그룹에서 일관되었다. 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 나타났다.

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

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 무관하였다. 연령에 따른 이 약+아스피린 투여군의 발생률은 60세 미만=0.3%, 60~70세= 0.7%, 70세 이상=0.8%로 나타났다. 위약+아스피린 투여군에서는60세 미만=0.4%, 60~70세= 0.6%, 70세 이상=0.7%로 나타났다. -ACTIVE-A 연구에서 주요한 출혈의 발생률은 이 약과 아스피린 투여군에서 4.2% (0.02%) 발생하였다. 이 약을 투여한 환자 9,599명중 2명의 호중구 수치가 0이었으나, 아스피린을 투여한 9,586명의 환자에서는 이러한 증상이 나타나지 않았다. 이 약 투여자의 4명의 환자 중, 1명은 세포독성 화학요법을 받고 있었으며 다른 1명은 이 약의 임상적 중단 후 회복되는 임상상이 보고되었다.

* 이 약과 비교적으로 유사한 티클로피딘에 의한 중증의 호중구감소증 발생률은 0.8%이었다 (0.450G/L). 재생불량성 빈혈이 이 약 투여군에서 1례 발생하였다. 중증의 혈소판 감소증 (80G/L) 발생률은 이 약 투여군에서 0.2%, 아스피린 투여군에서 0.1%였으며, 혈소판 수가 30G/L 이하로 감소한 사례는 매우 드물게 보고되었다.

- CURE 연구에서, 혈소판감소증 발생률은 이 약과 아스피린 투여군에서 19명, 위약과 아스피린 투여군에서 24명 두드러짐을 발생했으며 각각 3명에게서 유사하게 나타났다. 이 약의 골수속성 위험은 상당히 낮지만, 이 약을 투여한 환자에서 혈 또는 다른 감염 증상이 나타날 경우에는 골수속성의 가능성을 고려하여야 한다.

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 ^b	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 이 약과 아스피린 병용투여군과 경용성 항응고제 투여군 간에 유의한 차이가 없었다. 치명적인 출혈은 두 군에서 모두 낮게 보고되었다(0.21% 대 0.33%). 출혈의 총 발생률은 경용성 항응고제 투여군에 비해 이 약과 아스피린 병용투여군에서 유의하게 높게 나타났다.

출혈	발생 건수 (발생률 %)		Hazard Ratio(%) (95% CI)	p-Value
	클로피도그렐+아스피린 (N=3,335)	경용성 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,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 Vitamin K 프로그램에 속한 개별 연구로서, 한 가지 이상의 혈관성 사건의 위험인자를 가지고 있는 심방세동 환자를 대상으로 하였다. 이들 환자 중, 피험자 등록 기준에 근거하여, Vitamin K 길항제 (와파린 등)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 원하지 않는 경우는 ACTIVE-A 연구에 배정되었다.

ACTIVE-W 연구 결과, Vitamin K 길항제와 이 약과 아스피린 병용투여군에 비해 그 효과가 높았다.

2) 혈색학적 장애 (호중구감소증/무과립구증 등) : - CAPRIE 연구에서, 중증의 호중구감소증 (0.450G/L)이 6례 발생하였는데, 이중 이 약 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 투여자의 4명의 환자 중, 1명은 세포독성 화학요법을 받고 있었으며 다른 1명은 이 약의 임상적 중단 후 회복되는 임상상이 보고되었다.

* 이 약과 비교적으로 유사한 티클로피딘에 의한 중증의 호중구감소증 발생률은 0.8%이었다 (0.450G/L). 재생불량성 빈혈이 이 약 투여군에서 1례 발생하였다. 중증의 혈소판 감소증 (80G/L) 발생률은 이 약 투여군에서 0.2%, 아스피린 투여군에서 0.1%였으며, 혈소판 수가 30G/L 이하로 감소한 사례는 매우 드물게 보고되었다.

- CURE 연구에서, 혈소판감소증 발생률은 이 약과 아스피린 투여군에서 19명, 위약과 아스피린 투여군에서 24명 두드러짐을 발생했으며 각각 3명에게 유사하게 나타났다. 이 약의 골수속성 위험은 상당히 낮지만, 이 약을 투여한 환자에서 혈 또는 다른 감염 증상이 나타날 경우에는 골수속성의 가능성을 고려하여야 한다.

3) 위장관계 증상 : CAPRIE 연구에서, 전반적으로 이 약을 투여한 환자에서 위장관계 증상 (예, 복통, 소화 불량, 위장장애 또는 변비)의 발생빈도는 27.1%인데 비해, 아스피린을 투여한 환자에서는 28.8%였다. CURE 연구에서의 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 투여군 0.7%, 아스피린 투여군 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, 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 투여군

