



항혈소판 제제- 뇌졸중 · 심장마비 예방

클로비드정

Clovid Tab.
(베실산클로피도그렐)

- 비기역적 ADP(Adenosine diphosphate) 저해제로 혈소판 응집을 선택적으로 차단하고 ADP에 의존하는 중폭기전도 차단시켜 강력한 항혈전 효과를 나타냅니다.
- 아스피린보다 죽상경화증으로 인한 허혈성 질환 및 심근경색의 위험을 더욱 감소시키기에 입증되었습니다.
- 전 세계적으로 안전성이 입증된 베실레이트염을 채택하여 클로피도그렐의 항혈전 효과를 극대화 시켰습니다.
- 약물동력학시험, 약리학 비교시험, 독성시험 등을 실시하여 약효와 안전성을 완벽히 입증하였습니다.
- 위장관계 부작용이 경미하고, 식이에 관계없이 투약하며, 약물상호작용이 적어 장기 투여에 적합합니다.

【원료약품 및 그 분량】 이 약 1정중

베실산클로피도그렐 (별규).....111.86mg
(클로피도그렐로서 75mg)
(클로피도트르세스) : 코팅가제 중, 적색40호, 황색5호

【성 상】 분홍색의 원형밀봉코팅정

【효능·효과】

1. 뇌졸중, 심근경색 또는 말초동맥성질환이 있는 환자에서 죽상동맥경화증 증상의 개선
2. 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 죽상동맥경화증 증상심화예측 이상으로 인한 사망, 심근경색, 뇌졸중 또는 불응성 허혈)의 개선

【용법·용량】

1. 뇌졸중, 심근경색 또는 말초동맥성질환이 있는 환자에게 투여 시 : 음식물의 섭취와 상관없이 1일 1회 1정(75mg)을 투여합니다.
2. 급성관상동맥증후군/불안정성 협심증 또는 비Q파 심근경색 환자에 있어 투여 시 : 이 약 300mg을 초기 투여하고 이후에 1일 1회 1정(75mg)을 음식물의 섭취와 상관없이 유지 용량으로 투여합니다. 이 때, 아스피린 75~325mg을 1일 1회 이 약과 병용투여 하여야 합니다. 고려자 또는 신장환 환자에 대한 용량 조절은 필요하지 않습니다.

【사용상의 주의사항】

1. 경고
 - ① 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 클로피도그렐을 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 혈전분리반출(혈장교환법)과 같은 치료를 요하는 잠재적으로 치명적인 수 있는 증상의 상태로서, 혈소판감소증, 미소혈관 융혈성 빈혈(분열열구형질단편 적혈구)가 미세도말표본에서 관찰, 신경학적 소견, 신부전 및 발열을 특징적으로 나타냅니다. 임상 시험에서, 클로피도그렐을 투여받은 17,500명 이상의 환자에서 TTP는 나타나지 않았으나, 전제적인 사망 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. 한번, 이 질환(TTP)의 기저발생률은 백만 인년(人年) 단위 당 약 4건으로 추정됩니다.
2. 다음 환자에는 투여하지 마십시오.
 - ① 클로피도그렐 또는 클로피도그렐의 구성 성분에 과민증이 있는 환자
 - ② 투약 당시 소화성궤양 또는 두개 내 출혈과 같은 병적인 출혈이 있는 환자
 - ③ 중증의 간 손상 환자
 - ④ 수유부
 - ⑤ 선천적으로 칼릭토소스 불내증, 락타아제 결핍증, 포도당-갈락토소스 흡수장애가 있는 환자(유당 함유제에 한함)
3. 다음 환자에는 신중히 투여하십시오.
 - ① 위장관 출혈 환자
클로피도그렐은 출혈시간을 연장합니다. 대규모 임상시험인 CAPRIE에서, 아스피린에 의한 위장관 출혈률이 2.7%인 반면, 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.
 - ② 출혈 경향을 가진 병변(궤양 등)이 있는 환자 및 출혈 위험이 증가한 환자
이 약은 출혈 시간을 연장시키므로 출혈이 생길 수 있는 병변을 가진 환자(특히, 위장관 및 인후내 병변)에게는 주의하여 투여하여야 합니다. 또한 다른 항혈소판제와 마찬가지로 이 약은 외상, 수술 또는 다른 병리상태 등으로 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 비스테로이드성 소염제(NSAIDs)), 헤파린, 당단백 Ilb/ Ilb 저해제 또는 혈전용해제 등과 병용시 주의하여야 합니다. 특히, 투여 첫째 주 및/또는 침상성 심장 처치 또는 수술 이후에 정맥출혈을 포함한 모든 출혈증상에 대하여 환자를 주의해서 관찰하여야 합니다.
 - ③ 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. (상호작용 항 참조)
 - ④ 간기능 손상 환자
출혈성 소인이 있는 중증의 간질환 환자에게는 클로피도그렐의 사용 경험이 제한적입니다. 이런 환자에게 클로피도그렐은 신중하게 투여하여야 합니다.
 - ⑤ 신기능 손상 환자
신부전 환자에 대한 클로피도그렐의 사용 경험이 제한적이므로, 이런 환자에게 클로피도그렐은 신중하게 투여하여야 합니다.
 - ⑥ 급성 뇌졸중 환자(7일 이내)
급성 뇌졸중 환자에 대한 관련자료가 부족하므로 권장되지 않습니다.
4. 이상반응
클로피도그렐의 안전성은 클로피도그렐을 1년 이상을 투여한 9,000명을 포함한 42,000명 이상의 환자를 대상으로 평가되었습니다. 클로피도그렐의 전반적인 내약성은 연령, 성별, 인종과 관계없이 아스피린과 비슷하였습니다. 이상반응 발현으로 투여를 중단한 환자는 대략 아스피린과 같은 빈도(13%)였습니다. CAPRIE, CURE, CLARITY, COMMIT 연구에서 관찰된 임상적으로 중요한 이상반응은 아래와 같습니다.
 - ① 출혈장애
 - CAPRIE 연구에서, 클로피도그렐과 아스피린 투여군에서 전반적인 출혈의 발생빈도는 동일했으며(0.3%), 중증의 출혈 발생빈도는 클로피도그렐 투여군에서 1.4%, 아스피린 투여군에서 1.6%로 각각 나타났습니다. 구체적으로 살펴보면, 전반적인 위장관 출혈률이 클로피도그렐 투여군에서 2.0%였고, 이중 0.7%가 입원을 필요로 하였습니다. 반면, 아스피린을 투여한 환자군의 경우, 위장관 출혈률이 2.7%였고 입원이 필요한 경우는 1.1%였습니다. 그 외에 기타 출혈의 발생빈도는 클로피도그렐 투여군에서 7.3%로서, 아스피린(6.9%)의 경우보다 높았습니다. 그러나, 이 중에서 중증의 출혈 발생빈도는 두 치료군에서 유사한 것으로 나타났습니다(0.6% 대 0.4%). 또한, 자반/작상/혈종(purpura/bruising/ haematoma)과 비출혈(epistaxis)이 가장 빈번하게 발생되었으며, 혈종, 혈노, 인후내출혈(주로 결막 부위)은 덜 빈번하게 보고되었습니다. 두개 내 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 두개 내 출혈률은 0.1%로 동일하였습니다. CURE 연구에서, 클로피도그렐과 아스피린의 병용투여군에서의 출혈률은 아래의 표와 같습니다.

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/dL 헤모글로빈 저하	0.9	0.9	
- 수술적 중재가 요구	0.7	0.7	
- 출혈성 뇌졸중	0.1	0.1	
- 변역제 사용이 요구	0.5	0.5	
- 수술을 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 수술을 요구	1.3	0.9	
경미한 출혈***	5.1	2.4	< 0.001

* 적당히 다른 표준요법제가 치료군 사용되었습니다.

** (a) Clopidogrel + aspirin에 의한 주요한 출혈 증상의 발현율은 aspirin에 대해 용량 비례적이었습니다.

** (b) 위 약 + aspirin에 의한 주요한 출혈 증상의 발현율은 aspirin에 대해 용량 비례적이었습니다.

*** 이로 인해, 약물의 투여가 중지되었습니다.

CURE 연구에서, 대상 환자의 92%가 헤파린 및 저분자량 헤파린을 투여받았으며 이들 환자의 출혈률은 클로피도그렐의 전반적인 결과와 유사하였습니다. 최소한 수술 5일 전부터 클로피도그렐의 투여를 중단한 환자에서서 관상동맥회로우회술 이후 7일 이내에 주요한 출혈이 추가로 관찰되지 않았음을 클로피도그렐과 아스피린 투여군에서 4.4%, 위약과 아스피린 투여군에서 5.3%, 관상동맥회로우회술 이전 5일 이내에 클로피도그렐을 투여 받은 환자군에서, 출혈성 증상의 발현율은 클로피도그렐과 아스피린 투여군에서 9.6%, 위약과 아스피린 투여군에서 6.3%였습니다.

CLARITY 연구에서 주요한 출혈두개 내 출혈 또는 헤모글로빈이 5g/dL 이상 감소하는 것과 관련된 출혈의 발생은 두 투여군에서 유사하게 나타났습니다(클로피도그렐+아스피린 투여군과 위약+아스피린 투여군에서 각각 1.3% vs 1.1%). 이는 기본적인 특징과 섬유소 용해제의 유형 또는 헤파린 용법에 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.

COMMIT 연구에서 뇌 이외의 주요한 출혈 또는 뇌에서의 출혈은 위 표제자와 같이 두 그룹에서 낮고 비슷하게 나타났습니다. COMMIT 연구에서 출혈이 발생한 환자(%)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 밖의 뇌 이외의 출혈	896 (3.9%)	777 (3.4%)	0.004

* 주요한 출혈은 뇌에서의 출혈 또는 뇌 이외의 출혈로 사망에 이르게나 또는 수술을 요하는 정도를 말합니다.

** 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.

2) 혈액학적 장애(호중구감소증/무구립구 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 4명의 호중구 수치가 0이었는데, 아스피린을 투여한 9,586명의 환자에서는 이러한 증상이 나타나지 않았습니다. 클로피도그렐 투여군의 2명의 환자 중, 1명은 세포독성 화학요법을 받고 있었으며 다른 1명은 클로피도그렐의 일시적 중단 후 회복되어 임상시험에 복귀하였습니다.

※ 클로피도그렐 화학요법에 유사한 투여물과/또는 의한 중증의 호중구감소증 발생률은 0.8%였습니다(0.450G/L).

재발혈상성 빈혈이 클로피도그렐 투여군에서 1례 발생하였습니다. 중증의 혈색소감소(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 무구립구증 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.

CAPRIE 연구에서, 소화성(위 또는 십이지장) 궤양의 발생빈도는 클로피도그렐 투여군은 0.7%, 아스피린 투여군은 1.2%였습니다. 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 않았으며(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 연구에서의 피부 및 피부 부속기관의 이상발생 빈도는 클로피도그렐과 아스피린 투여군에서는 4.0%, 위약과 아스피린 투여군에서는 3.5%였습니다.

CAPRIE 연구에서, 피부 및 피부 부속기관의 이상반응으로 클로피도그렐의 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 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 같습니다. 평균 치료기간은 20개월이었고, 최장 치료기간은 3년이었습니다.

* CAPRIE 연구에서, 클로피도그렐을 투여한 환자군에서 2.5% 이상 나타난 이상반응

출 혈		%빈도(%중단)	
		클로피도그렐(n=9,599)	Aspirin(n=9,586)
전신 질환	총통	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)
	오심	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)
	가침	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 같습니다.

* CURE 연구에서, 클로피도그렐을 투여한 환자군에서 2.0% 이상 나타난 이상반응

증상		%빈도 (%증단)	
		클로피도그렐+ aspirin)* [n=6,259]	위약(+ aspirin)* [n=6,303]
전신 질환	총통	2.7 ((0.1)	2.8 (0.0)
중추 및 말초신경계 질환	두통	3.1 (0.1)	3.2 (0.1)
	헌기증	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)

* 적당히 다른 표준요법제가 치료 중 사용되었습니다.

7) 그 외에, CAPRIE 또는 CURE 연구에서 클로피도그렐 투여와 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.

- 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 담낭성 질환: 간효소의 증가
- 대사와 영양 질환: 동맥, 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 과사
- 심혈관 질환: 전신 부종
- 위장관 질환: 위염, 출혈성 위장염, 십이지장 궤양, 위궤양, 천공성 위궤양, 심부 위장관 궤양 출혈, 고창
- 간과 담낭성 질환: 빌리루빈혈증, 간염성 간경, 지방간
- 혈소판, 출혈과 응고성 질환: 출혈성 관절증, 혈뇨증, 객혈, 두개 내출혈, 후복막 출혈, 수술상처출혈, 안구출혈, 폐출혈, 자반 알레르기, 혈소판감소증, 출혈시간 증가
- 적혈구 질환: 재생불량성 빈혈, 혈액소작소증 빈혈
- 생식 질환: 여성: 월경 과다
- 호흡기계 질환: 혈중증
- 피부 및 피부 부속기관의 질환: 대수포진, 홍반성 피진, 반점상구진, 두드러기
- 비뇨기계 질환: 신기능 이상, 급성 신부전
- 백혈구 및 세균내피조직계 질환: 무과립구증, 과립구 감소증, 백혈병, 백혈구감소증, 호중구감소증, 호산구증가증

9) 외국에서와 시간 후 사용을 통해 보고된 이상반응을 발현부위별로 구분하고, 다음의 정의에 따라 빈도별로 아래에 나타내었습니다. : 매우 흔하게($\geq 1/10$), 흔하게($\geq 1/100$, $1/100$), 때때로($\geq 1/1,000$, $1/1,000$), 드물게($\geq 1/10,000$, $1/1,000$), 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/병립구 감소증 및 현전성 혈소판감소성 자반증(TTP)/2,000,000 노출 환자, 중증의 혈소판 감소증(혈소판 수치 $\leq 30 \times 10^9/L$)
- 면역계 질환: - 매우 드물게, 아나필락토이드 반응, 혈장병
- 정신계 질환: - 매우 드물게, 혼돈, 환각
- 신경계 질환: - 매우 드물게, 마작 이상
- 혈관계 질환: - 매우 드물게, 혈관염, 저혈압
- 호흡기계 질환: - 매우 드물게, 기관지경련, 간질성폐렴
- 위장관계 질환: - 매우 드물게, 대장염(폐양성 대장염 또는 림프구성 대장염 포함), 궤양성, 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, 독성피부피사증 등), 습진, 편평태선
- 근골격계 질환: - 매우 드물게, 관절통, 관절염, 근육통
- 신장 및 비뇨기계 질환: - 매우 드물게, 사구체병증
- 전신 장애 및 투약부의 이상: - 매우 드물게, 발열
- 검사치 이상: - 매우 드물게, 간기능 수치 비정상, 혈액 크레아티닌 증가

10) 국내 시판후 조사결과

(1) 국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 4,295명을 대상으로 실시한 시판후 조사결과 이상반응의 발현증례들은 인과관계와 상관없이 9.78%(420례/4,295례)로 보고되었고, 이 중 클로피도그렐과 인과관계가 있는 것으로 조사된 것은 6.50%(279례/4,295례)입니다. 현재까지 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.

- 중추 및 말초신경계: 운동기능감소증, 전진, 음성장애, 비정상보행, 과운동증, 운동실조, 지각이상
- 소화기계: 변비, 오심, 설사, 메스꺼움, 복통, 식욕부진, 구토, 딸꾹질, 구갈, 연하곤란, 허혈성
- 정신신경계: 불안, 우울증, 건망증, 불안, 경면, 사고이상, 비정상 행동
- 골격근계: 관절염, 근육통, 요통, 관절증
- 전신이상: 홍통, 체중감소, 체중증가, 안면홍조, 피로, 두통, 경직, 얼굴부종, 실신
- 혈액계: 자반병, 혈변, 비출혈, 출혈, 뇌출혈, 혈종, 혈뇨증, 객혈, 근육출혈, 두개 내출혈, 안구출혈, 치은출혈, 혈소판감소증, 빈혈
- 호흡기계: 기침, 호흡곤란, 비염
- 감각기관: 시각이상, 시야장애, 안구건조증, 일시적 실명, 충혈, 이명, 마작도착
- 요로계: 배뇨장애, 빈뇨증, 비단백질소증가, 요도증, 혈중요소질소 증가
- 대사 및 영양 이상: 저혈당증, 고요산혈증
- 간 및 담도계: 간효소 증가, SGPT 상승, 간기능 이상
- 심혈관계: 다리부종, 부정맥, 사맥, 심계항진
- 피부 및 부속기관(투여부위 포함): 발진, 소양증, 접촉피부염
- 내분비 이상: 여성형 유방
- 생식기계 이상(남자): 전립선특이항원(PSA) 상승

(3) 이 중 시판전 임상시험에서 나타나지 않았던 새로운 이상반응 중 약과의 인과관계를 배제할 수 없는 것으로 식욕부진, 체중감소 각 7건, 시각이상 4건, 경면, 체중증가, 안면홍조 각 3건, 운동기능감소증, 구갈, 건망증, 사고이상, 빈뇨증, 부정맥 각 2건, 전진, 음성장애, 비정상보행, 과운동증, 운동실조, 딸꾹질, 연하곤란, 허혈성, 비정상 행동, 경직, 시야장애, 안구건조증, 일시적 실명, 충혈, 배뇨장애, 요도증, 저혈당증, 사맥, 이명, 접촉피부염, 여성형유방, PSA상승 각 1건으로 보고되었습니다.

5. 일반적 주의

- 클로피도그렐은 출혈 시간을 연장시키므로 환자가 수술을 받기로 예정되어 있으며, 항혈소판 효과가 바람직하지 않은 경우에는 수술 5일 내지 7일 전에 클로피도그렐의 투여를 중단하여야 합니다.
- 클로피도그렐 투여시 출혈이 멈추는 데 보통의 경우보다 오래 소요될 수 있음을 환자에게 알려주고, 출혈 이상이 발생할 경우 즉시 의사에게 보고하도록 지도합니다. 환자는 수술 계획전 또는 새로운 약물을 복용하기 전에 클로피도그렐을 복용하고 있음을 의사의 치과 의사에게 알려야 합니다.
- 생물학적 기능을 토대로, 신축한 전환이 필요할 경우, 클로피도그렐의 약물학적 효과를 역전시키기 위해서 혈소판의 수술을 할 수 있습니다.
- 출혈 및 혈액학적 이상반응의 위험성이 있으므로, 치료 도중에 이러한 이상반응으로 의심되는 임상적 증상이 나타나면 혈구수측정(blood cell count determination) 또는 다른 적절한 검사를 즉시 고려하여야 합니다.

6. 상호작용

- 당연적, IL_{12A} 저해제: 클로피도그렐과 당단백 IL_{12A} 저해제 사이에 약력학적 상호작용이 있을 수 있으므로, 병용투여시 주의하여야 합니다.
- 아스피린: 클로피도그렐과 아스피린 사이에 약력학적 상호작용이 있을 수 있으므로, 병용투여시 주의하여야 합니다. 아스피린은 클로피도그렐의 ADP-유도성 혈소판 응집저해 효과를 변화시키지 않았지만, 클로피도그렐은 콜라겐-유도성 혈소판 응집에 대한 아스피린의 효과를 상승시켰다. 그러나, 1일 2회 500mg의 아스피린을 클로피도그렐과 1일1회 병용 투여한 경우, 클로피도그렐에 의하여 출혈시간의 연장이 유의하게 증가되지 않았습니다. 클로피도그렐은 콜라겐-유도성 혈소판 응집에 대한 아스피린의 효과를 상승시켰다. 클로피도그렐과 아스피린(1일 1회 75~325mg)을 1년까지 병용투여한 사례가 있습니다.
- 비스테로이드성 소염제(NSAIDs): 건강한 지원자를 대상으로 한 임상시험에서 클로피도그렐과 나프록센의 병용투여에 의해 잠재 위장관 출혈이 증가되었습니다. 그러나, 다른 비스테로이드성 소염제와 클로피도그렐의 병용투여에 대한 연구가 없으므로 현재로서는 모든 비스테로이드성 소염제와 위장관 출혈의 위험성을 증가시키는지에 대해서는 확실하지 않습니다. 따라서, 비스테로이드성 소염제의 클로피도그렐은 신중하게 병용투여 하여야 합니다.
- 혈전용해제: 최근에 심근경색을 경험한 적이 있는 환자에게 클로피도그렐과 t-PA 및 헤파린을 함께 병용투여했을 때의 안전성을 평가하였습니다. 이 때, 임상적으로 유의한 출혈의 발생빈도는 아스피린을 t-PA 및 헤파린과 병용투여 했을 때에 관찰된 것과 유사하였습니다.
- 주사용 항응고제: 건강한 지원자를 대상으로 한 연구에서, 클로피도그렐은 응고에 대한 헤파린의 효과를 변화시키지 않았으며 또한 헤파린 투여용량을 조절할 필요가 없었습니다. 헤파린의 병용투여로 클로피도그렐에 의한 혈소판응집 저해효과가 영향을 받지는 않았습니다. 그러나, 클로피도그렐과 헤파린 사이에 약력학적 상호작용으로 출혈위험이 증가할 수 있으므로, 병용투여시 주의하여야 합니다.
- 경구용 항응고제: 와파린과 클로피도그렐을 병용투여시 출혈의 위험성이 증가하므로 이 두 약물은 신중하게 병용투여 하여야 합니다.
- 기타 병용 치료
클로피도그렐과 다른 약물들의 병용투여에 의한 약력학적 및 약동학적 상호작용을 조사하기 위해 많은 임상 연구들이 시행되어 왔습니다.
 - (1) 클로피도그렐을 아테놀롤, 니페디핀 각각 또는 아테놀롤 및 니페디핀 둘 다와 동시에 병용투여할 경우, 임상적으로 유의한 약력학적 상호작용은 관찰되지 않았습니다. 또한 클로피도그렐의 약력학은 페노바로비를, 시메티딘 또는 에스테로겐의 병용 투여로 유의하게 영향을 받지는 않았습니다. 디곡신 또는 테오필린의 약동학은 클로피도그렐과의 병용 투여로 변하지 않았습니다. 제산제 투여에 의해 클로피도그렐의 흡수정도는 변하지 않았습니다.
 - (2) 인해 간 마이코졸을 이용한 시험결과 클로피도그렐은 CYP450 효소중 CYP2C9의 활성을 억제합니다. 비록, 클로피도그렐은 페니토인, 디옥시펜, 토피라미드, 와파린, 톨세미드, 플루비타틴과 비스테로이드성 소염제들과 같이 CYP2C9에 의해 대사되는 약물의 대사를 억제하여 이들 약물의 혈중농도를 증가시킬 수 있으나, CAPRIE 연구 결과에 의하면 클로피도그렐은 페니토인 또는 토피라미드와 안전하게 병용투여될 수 있는 것으로 나타났습니다.
 - (3) 위에 언급된 특정 약물과의 상호작용 연구 이외에, 클로피도그렐을 투여 받아 임상 시험 CAPRIE 및 CURE 연구에 참여한 환자들은 이노제, 베타-카르틴, 인지오텐신 전환효소 억제제, 갑상선항체, 골다공증, 저혈압, 광선동맥질환, 이양제, 혈당강화제(인슐린을 포함), GPR116a 길항제, 항진균제와 호르몬 대체 요법제와 같이 다양한 종류의 약물들을 병용 투여 받은 바 있으며, 임상적으로 유의한 유해 상호작용을 나타내지 않았습니다.
 - (4) 경구항응고제, 연구되지 않은 경구항혈소판제, 그리고 장기 투여된 NSAIDs의 클로피도그렐의 병용투여에 대한 자료는 없습니다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

- 임부: 임부와 토끼에게 클로피도그렐을 500 및 300mg/kg/day 용량까지 각각 인제 치료용량의 65배, 78배) 투여한 생식독성시험에서 수태율, 이상 또는 태자 독성은 나타나지 않았습니다. 하지만, 임부를 대상으로는 적절한 대조시험이 시행되지 않았으므로, 동물을 대상으로 한 생식독성시험을 통해 항상 인체에서의 반응을 예견할 수 있는 것은 아니므로 의사의 판단에 의거하여 분명히 필요한 경우를 제외하고는 클로피도그렐을 임신부에게 투여해서는 안됩니다.
- 수유부: 젖토를 대상으로 한 시험에서 클로피도그렐 및/또는 그 대사체는 모두 젖토의 유출로 분비되었습니다. 클로피도그렐이 인체의 모유로 분비되는 지에 대해서는 알려진 바 없습니다. 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. 운전 및 기계 조작에 대한 영향

클로피도그렐 투여에 의하여 환자의 운전 가능 또는 심리적 작용에 영향을 미치지 않는 것으로 관찰되었습니다.

10. 고령자에 대한 투여

주요 순환 대사체의 혈장 농도는 젊고 건강한 지원자에 비해 노인 환자(≥ 75 세)에서 유의하게 높았지만, 더 높은 혈장 농도로 인하여 혈소판응집 및 출혈 시간이 차이가 나타나지는 않았습니다. 따라서 노인 환자에 대한 용량 조정은 필요하지 않습니다.

11. 특정 환자에서의 사용

- 신기능 손상 환자
클로피도그렐 75mg을 반복 투여하였을 때, 주요 순환 대사체의 혈장 수치는 중증도의 신기능 손상(크레아티닌 청소율 30~60mL/min) 또는 건강한 환자와 비교하여 중증의 신기능 손상 환자(크레아티닌 청소율 5~15mL/min)에서 더 높았습니다. 비록 ADP-유도 혈소판 응집의 저해가 건강한 지원자에서 관찰된 것보다 낮았지만(25%), 출혈 시간의 연장은 1일 75mg의 클로피도그렐을 투여받은 건강한 지원자와 비슷하였습니다. 신기능 손상 환자에서 용량 조정은 필요하지 않습니다.
- 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(혈행질환 위험 환자를 대상으로 클로피도그렐 또는 위약에 대한 연구: CAPRIE)의 결과, 임상적 이상반응과 실험실적 수치 비정상성의 발생 빈도는 남녀간에 비슷하였습니다.
- 인종: 인종에 따른 약동학적 차이는 연구된 바 없습니다.

12. 과량투여시의 처치

- 1) 클로피도그렐의 과량투여시 출혈시간이 연장되고 출혈 합병증이 나타날 수 있습니다. 클로피도그렐의 해독제는 아직까지 발견되지 않았습니다. 만약, 연장된 출혈 시간의 신속한 보정이 필요할 경우, 클로피도그렐의 효과를 역전시키기 위해 혈소판의 수혈을 할 수 있습니다.
- 2) 대규모 임상시험에서 클로피도그렐의 과량투여가 1례 보고되었습니다. 34세의 여성이 클로피도그렐 1,050mg(클로피도그렐 75mg정제로는 14정에 해당)을 1회 복용하였으며, 투약과 관련된 이상반응은 없었습니다. 특정 치료는 시행되지 않았고, 그 환자는 후유증없이 회복되었습니다. 건강한 지원자에게 클로피도그렐 600mg(클로피도그렐 75mg정제로는 8정에 해당)을 1회 경구 투여시 이상반응은 나타나지 않았습니다. 출혈 시간은 17배 연장되었고, 이는 클로피도그렐의 1일 치료량(1일 75mg)에서 전형적으로 관찰된 것과 비슷합니다.
- 3) 클로피도그렐의 1회 경구투여시 마우스와 랫드에서는 1,500 또는 2,000mg/kg이 치사량이었고, 비비에서는 3,000mg/kg이 치사량이었습니다. 급성독성 증상은 모든 종에서 구토(비비에서), 허탈, 호흡 곤란과 위장관 출혈이었습니다.

13. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관하십시오.
- 2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의하십시오.

14. 기타

- 1) 클로피도그렐을 마우스와 랫드에 각각 78주, 104주 동안 77mg/kg/day(인체 권장량의 25배 이상의 혈장 분배) 용량까지 투여하였을 때 종양은 발생하지 않았습니다.
- 2) 4개의 시험관내 시험(Ames test, 랫트의 간세포를 대상으로 한 DNA-repair 시험, 차이니스 햄스터 섬유아세포를 대상으로 한 유전자 돌연변이 시험과 인체 임파구의 중기 염색체 분석시험)과 한개의 생체내 시험(마우스에 경구 투여후 소핵시험)에서 클로피도그렐에 의한 유전독성은 나타나지 않았습니다.
- 3) 클로피도그렐은 400mg/kg/day(mg/ml)를 기초로 인체 권장량의 52배) 용량까지 경구투여시 랫트의 안·수컷의 수태율에 영향을 주지 않았습니다.
- 4) 동물을 이용한 생식독성시험 결과: 랫트의 수태능 및 일반생식독성 시험에서 클로피도그렐 100mg/kg/day 이상 투여시 차산자의 체중 저하가 관찰되었고(생후 5~8주), 기형발생 시험 및 주산·수유기 시험에서 클로피도그렐 400mg/kg/day 이상 투여시 암컷 차산자의 체중 저하가 관찰되었습니다(생후 5~7주 및 5~9주).

[저장방법 · 사용기한] 기밀용기, 실온(~30°C)보관 / 외부포장에 표시된 사용기한 내에 사용하십시오.

[포장단위] 30정, 100정

[제조 · 판매원] 한올제약주식회사

※ 본 의약품은 KGMP연소에서 제조되어 엄격한 품질관리를 받은 제품입니다. 만약 구입시 사용기한이 경과되었거나 변질·변패·파손된 제품은 구입처를 통하여 교환하여 드립니다.

※ 최신허가변경사항은 자사의 홈페이지(www.hanall.co.kr)에서 확인하시기 바랍니다.

CLV-I-0
09-04-06

HANALL
pharmaceutical

한올제약 | 주
식회사

서울시 송파구 신천동 11-10, 잠실 I-SPACE B/D 6F / 공 장 : 대전광역시 대덕구 상서동 400-1

고객지원팀 : 1644-5515 www.hanall.co.kr