

6) CURE 연구에서, 이 약과의 관련성과 관계없이 이 약을 투여받은 환자군에서 그 발현율이 2.0% 이상인 이상반응은 아래 표와 같습니다.

* CURE 연구에서, 이 약을 투여한 환자군 에서 2.0% 이상 나타난 이상반응

증 상	% 빈도 (%증분)	
	클로피도그렐 (+아스피린) (n=6,259)	위약 (+아스피린)* (n=6,303)
전신		
총통	2.7 ((0.1)	2.8 (0.0)
중추 및 말초신경계		
두통	3.1 (0.1)	3.2 (0.1)
현기증	2.4 (0.1)	2.0 ((0.1)
소화기계		
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 표준오법제가 치료중 사용되었습니다.

7) 그 외에, CAPRIE 또는 CURE 연구에서 이 약투여와 관련 없이 환자의 1%-2.5%에서 나타날 수 있는 기능성 이상 반응은 다음과 같습니다. 일반적으로, 이 증상들의 빈도는 아스피린 투여군(CAPRIE 연구에서) 또는 위약과 아스피린 투여군(CURE 연구에서)과 유사하였습니다.

- (1)자율신경계: 실신, 심계항진
- (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)대사 및 영양: 통풍, 고요산혈증, 비단백질성 질소(NPN)의 증가
- (8)근골격계: 관절염, 관절증
- (9)성선계: 불임, 불임증
- (10)혈액 및 림프계: 빈혈, 위장관 출혈, 혈종, 혈소판 감소
- (11)호흡기계: 폐렴, 부비염
- (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 발견 가능성이 있는 증종의 이상반응은 다음과 같습니다. 일반적으로 이 이들 증종의 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, 심상자극 장애, 위궤양, 천공성 위궤양, 상부 위장관 계 약 출혈, 고장
- (4)간담도계: 빌리루빈혈증, 감염성 간염, 지방간
- (5)혈소판, 출혈과 응고성 질환: 출혈성 관절증, 혈노증, 각혈, 두개내출혈, 후복막 출혈, 수술 상처출혈, 안구출혈, 폐출혈, 자발 알레르기, 혈소판감소증, 출혈시간 증가
- (6)혈액 및 림프계: 재생불량성 빈혈, 혈색소감소 빈혈, 무과립구증, 과립구감소증, 백혈병, 백혈구감소증, 호중구감소증, 호산구감소증
- (7)생식기계: 월경 과다
- (8)호흡기계: 혈용증
- (9)피부 및 피부 부속기관: 대포진진, 홍반성 피진, 반점성구진, 두드러기
- (10)비뇨기계: 신기능 이상, 급성 신부전

9) 약역에서의 시간 후 사용용 통해 보고된 이상반응을 발현부위별로 구분하였습니다. (빈도 불분명)

- (1)혈액 및 림프계:
 - ①증종의 출혈: 주로 피부(자반), 근골격계(출혈성 관절증, 혈종), 안구(결막, 안구내, 망막 부위) 및 기도 부위에서의 출혈(간혈, 폐출혈), 뇌출혈, 혈노 및 수술 상처의 출혈
- ②자반적인 출혈(혈종, 두개골내, 위장관 및 후복막강 출혈) 무과립구증, 재생불량성 빈혈/범혈구감소증 및 혈전성 혈소판감소성 자반증 (TPA)/200,000 노출 환자), 증종의 혈소판감소증(혈소판 수치≤30×10⁹/L), 후천성 혈우병 (A)
- (2)신장계: 클로피도그렐에 의한 과반응은 일한으로 Kounis 증후군(알레르기성 혈관관련 현상증후군(알레르기성 심근 경색)
- (3)면역계: 아토피라식소모양 반응, 혈형변, 티에노파리딘계 약물들 (예: 티클로피딘, 프라수그렐)과 교차과민반응, 인산칼슘가연염증후군 (HLADRA4 항원 치환의 경우 증종의 저혈압이 나타날 수 있습니다. 일본인에서서 보다 빈번하게 발생)
- (4)정신계: 혼돈, 환각
- (5)신장계: 미각이상, 미각실실
- (6)혈관계: 관혈염, 저혈압
- (7)호흡기계: 기관지염진, 간질성폐렴, 호산구성 폐렴
- (8)소화기계: 대장염(궤양성 대장염 또는 궤양성 대장염 포함), 횡장염, 위염, 구내염
- (9)간담도계: 간염, 급성 간부전
- (10)피부 및 피하조직: 반점성구진 홍반성 또는 비발한성 피부 발진, 두드러기, 가려움, 혈관 부종, 수포성 피부염(다형홍반, 피부정맥관염후군(스티븐스-존슨 증후군), 독성피부괴사증후군(에리혈증)), 급성전신성 발진성 분노증 (AGEP) 등), 약물-우발 과민증후군, 호산구증와 전신적 증상을 동반한 약물발진 (DRESS), 습진, 편평태선
- (11)근골격계: 관절통, 관절염, 근육통
- (12)신장 및 비뇨기계: 사구체증염
- (13)생식기계 및 영양 질환: 여성형 유방
- (14)전신 및 투약부위: 발열
- (15)감각지 이상: 감각기능 수치 비정상, 혈액 크레아티닌 증가

10) 국내 시간 후 조사결과

(1)국내에서 재사용을 위하여 6년 동안 4,259명을 대상으로 실시한 시간 후 조사결과 이상 반응의 발현현황들은 인과관계와 상관없이 0.78 %(42례/4,259례)로 보고되었고, 이 중 이 약과 인과관계가 있는 것으로 조사된 것은 6.50 %(279례/4,259례)입니다. 한기중이 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.

- ①중추 및 말초신경계: 운동기능감소증, 전진, 음성장애, 비정상보행, 과운동증, 운동실조, 자조이상
- ②소화기계: 변비, 구토, 설사, 궤양, 복통, 식욕부진, 구토, 딸꾹질, 구갈, 연하곤란, 허혈한
- ③정신신경계: 불면, 우울증, 간담증, 불안, 경면, 사고이상, 비정상 행동
- ④골관근계: 관절통, 근육통, 요통, 관절증
- ⑤전신: 흥통, 체중감소, 체중증가, 안면부종, 피로, 무력, 경직, 얼굴부종, 실신
- ⑥혈액계: 자반병, 혈변, 비출혈, 출혈, 뇌출혈, 혈종, 혈노증, 각혈, 근육출혈, 두개내출혈, 안구출혈, 지출출혈, 혈소판감소증, 빈혈
- ⑦호흡기계: 기침, 호흡곤란, 비염
- ⑧자극기관: 시각장애, 시야장애, 안구건조증, 일시적 실명, 충혈, 이명, 미각도착
- ⑨요로계: 뇨노장애, 빈뇨증, 비단백질소증가, 요독증, 혈중요질소소 증가
- ⑩대사 및 영양: 저혈당증, 고요산혈증
- ⑪간담도계: 간효소 증가, ALT 상승, 간기능 이상
- ⑫심혈관계: 다리부종, 부장염, 서맥, 심계항진
- ⑬피부 및 부속기관(투여부위 포함): 발진, 가려움, 접촉피부염
- ⑭생식기계: 여성형 유방, 전립선특이항원(PSA) 상승
- ⑮3이 중 시판된 임상시험에서 나타나지 않았던 새로운 이상반응 중 약과의 인과관계를 배제할 수 있는 것으로 식욕부진, 체중감소 각 2건, 시각이상 4건, 경면, 체중증가, 안면홍조 각 3건, 운동기능감소증, 구갈, 간담증, 사고이상, 빈뇨증, 부장염 각 2건, 전진, 음성장애, 비정상보행, 과운동증, 운동실조, 딸꾹질, 연하곤란, 허혈한, 비정상 행동, 경직, 시야장애, 안구건조증, 일시적 실명, 충혈, 뇨노장애, 요독증, 저혈당증, 서맥, 이명, 접촉피부염, 여성형유방, PSA상승 각 1건으로 보고되었습니다.

(11) 국내 시간 후 이상사례 보고자료(1989~2019년)를 토대로 심리마링보 분석 · 평가 결과 새로 확인된 이상사례는 다음과 같습니다. 다만, 이에서 곧 해당성분과 다음의 이상사례 간에 인과관계가 입증된 것을 의미하는 것은 아닙니다.

- 소화기계: 담낭염, 토혈
- 혈액 및 림프계: 척수혈종

5. 일반적 주의

1) 클로피도그렐은 전구약물(produg)입니다. 클로피도그렐 혈소판 응집 억제제는 클로피도그렐의 활성대사체로 인한 것이므로 CYP2C19에서 유전적 변이 또는 CYP2C19를 간섭하는 약물과의 병용에 의해 클로피도그렐의 활성대체로의 대사가 정제될 수 있습니다.

2) 이 약을 단독으로 또는 아스피린과 병용하여 투여시 출혈이 멈추는 데 걸리는 시간이 보통의 경우보다 오래 소요될 수 있음을 환자에게 알려주고, 출혈(심혈관 질환부위 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.

3) 혈전성 혈소판감소성 자반증(TTP): 이 약 사용 후에 드물게 TTP가 보고되었으며, 때때로 단기간 사용(2주 이내) 후에도 보고되었습니다. TTP는 즉시 혈청분리반출슬(혈청교란혈)과 같은 치료를 요하는 잠재적으로 치명적일 수 있는 증종의 상태로써, 혈소판감소증, 미소혈관 용혈성 빈혈(분열적혈구절단된 적혈구가 미세도말표본에서 관찰), 신장학적 소견, 신부전 및 발열을 특징적으로 나타냅니다. 임상시험에서, 이 약을 투여받은 17,500명이 상의 환자에게서 TTP는 나타나지 않았으나, 전제개적인 시간 후 사용에 의하여 이 약을 투여받은 적이 있는 환자 백만 명 당 약 42건의 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) 생리학적 기능성을 토대로, 신속한 전원이 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 판쳐되었습니다.

6. 상호작용

1) 출혈 위험과 연관된 약물: 출혈 위험과 연관된 약물을 이 약과 병용 투여시 잠재적인 상가효과로 인해 출혈의 위험이 증가될 수 있으므로 주의하여야 합니다.① 다음 환자에는 신중히 투여할 것 항 진정제

2) 당단백제 IIb/Ⅲa 저해제: 이 약과 당단백제 IIb/Ⅲa 저해제 사이에 약력학적 상호작용이 있을 수 있으므로 병용투여시 주의하여야 합니다.

3) 아스피린: 이 약과 아스피린 사이에 약력학적 상호작용이 있을 수 있으므로, 병용투여시 주의하여야 합니다. 아스피린은 이 약의 ADP-유도성 혈소판 응집저해 효과를 변화시키지 않습니다. 이 약은 클라피-유도성 혈소판 응집에 대한 아스피린의 효과를 상충시켰습니다. 그리고나 1일 2회500 mg의 아스피린을 이 약과 1일간 병용 투여한 경우, 이 약에 의하여 출혈시간이 연장되어 유의하게 증가되지 않았습니다. 이 약과 아스피린(1일 1회 75~325 mg)을 1년까지 병용투여한 사례가 있습니다.

4) 비스테로이드소염진통제(NSAD): 건강한 자원자를 대상으로 한 임상시험에서 이 약과 나프록센을 병용투여에 의해 정제 위장관 출혈이 증가되었습니다. 그러나 다른 비스테로이드소염진통제(NSAD)와 이 약의 병용투여에 대한 연구가 없으므로 현재로서는 모든 비스테로이드소염진통제(NSAD)가 위장관 출혈의 위험성을 증가시키는지에 대해서는 확실하지 않습니다. 그러므로 Cox-2 억제제를 포함하는 비스테로이드소염진통제(NSAD)와 이 약은 신중하게 병용투여 하여야 합니다.

5) 혈전용해제: 최근에 심근경색을 경험한 적이 있는 환자에게 이 약과 n-Pa 및 헤파린을 함께 병용 투여하였을 때의 안전성을 평가하였습니다. 이 때, 임상적으로 우악한 출혈의 발생 빈도는 아스피린을 n-Pa 및 헤파린과 병용투여 했을 때에 관찰된 것과 유사하였습니다.

6) 주사용 항응고제: 건강한 자원자를 대상으로 한 연구에서, 이 약은 응고에 대한 헤파린의 효과를 변화시키지 않았으며 또한 헤파린 투여용량을 조절할 필요가 없었습니다. 헤파린의 병용투여로 이 약에 의한 혈소판응집 저해효과가 영향을 받지는 않았습니다. 그러나 이 약과 헤파린 사이에 약력학적 상호작용으로 출혈위험이 증가할 수 있으므로, 병용투여시 주의하여야 합니다.

7) 경구용 항응고제: 경구용 항응고제와 이 약을 병용투여시 출혈의 강도를 증가시킬 수 있으므로 병용하지 않습니다.

8) 선택적세로토닌재흡수억제제(SSRI): 선택적세로토닌재흡수억제제들은 혈소판 활성에 영향을 미치고 출혈의 위험을 증가시키기 때문에 이 약과 선택적세로토닌재흡수억제제를 병용투여 할 때는 주의하여 투여하여야 합니다.

9) 오피오이드와 기타 오피오이드: 건강한 자원자에게 이 약과 모르핀의 병용 투여시 클로피도그렐 및 그 대사체 노출의 자연 및 감소가 관찰된 바 있습니다. 이러한 상호작용은 위장관 운동 감소로 인한 것일 수 있으며, 다른 오피오이드 작용제에 적용될 수 있습니다. 임상적 중요성은 알려지지 않았으나, 다른 경구 P2Y12 저해제와 마찬가지로, 이 약과 모르핀을 동시 투약한 환자에서 이 약의 효능이 감소할 가능성이 있습니다. 모르핀 또는 다른 오피오이드 작용제와 병용이 필요한 급성 관상동맥 증후군 환자에게는 비경구적 항혈소판제의 사용을 고려하여야 합니다.

10) 기타 병용 치료

(1)CYP2C19 유도제: 이 약은 부분적으로 CYP2C19를 통해 활성 대사체로 대사됩니다. CYP2C19의 활성을 유도하는 약물과 병용 투여할 경우 이 약의 활성 대사체 약효능도가 증가할 수 있으므로, CYP2C19 유도제인 리람피틴과 이 약의 병용시 출혈 위험이 높아질 수 있습니다. 이 약을 CYP2C19 유도제와 병용하는 것은 권장되지 않습니다.

(2)CYP2C19 저해제: 이 약은 부분적으로 CYP2C19를 통해 활성 대사체로 대사되므로, CYP2C19의 활성을 저해하는 약물과 병용 투여할 경우 이 약의 활성 대사체의 혈중 농도가 낮아질 수 있습니다. 이러한 상호작용의 임상적 관련성은 확실하지 않습니다. 이 약을 CYP2C19 저해제와 병용하는 것은 권장되지 않습니다(CYP2C19 저해제 예: 오메프라졸, 에소메프라졸, 클루록사민, 클루록세틴, 모클로미딘, 테클로리놀, 플루록사민, 테클로미딘, 시모롤록사민, 시메티딘, 카르바마제핀, 옥사카르바제핀, 클로메테나콜 등).

(3)오메프라졸 1일 1회 80 mg을 동시 또는 12시간 간격으로 이 약과 투여하였을 때 활성 대사체 45 %(유지용량)의 그리고 40 %(유지용량)의 노출이 감소되었습니다. 이러한 감소는 혈소판 응집 억제제의 38 %(부하용량) 및 21 %(유지용량) 감소와 연관되었습니다. 에소메프라졸 출도 이 약과 유사한 상호작용이 있을 것으로 기대됩니다. 판토프라졸 또는 란소플라졸에서는 대사체 노출의 감소가 다소 낮게 관찰되었습니다. 판토프라졸 1일 1회 180 mg과 병용 치료하는 동안 활성 대사체의 혈중 농도가 45 %(부하용량) 그리고 14 %(유지용량) 감소되었습니다. 이러한 감소는 평균 혈소판 응집 억제제의 15 %(부하용량) 및 11 %(유지용량) 감소와 연관되었습니다.

(4)이 약과 다른 약물들의 병용투여에 의한 약력학적 및 약동학적 상호작용을 조사하기 위해 많은 연구들이 시행되어 왔습니다. 이 약을 아테놀롤, 니페디핀 각각 또는 아테놀롤 및 니페디핀 둘다와 동시에 병용투여할 경우, 임상적으로 유의한 약력학적 상호작용은 관찰되지 않았습니다. 또한 이 약의 약력학은 페노바비탈 또는 에스토코겐의 병용 투여로 유의하게 영향을 받지는 않았습니다. 다국산 또는 테오필린의 약동학은 이 약과의 병용 투여에 변하지 않았습니다. 제산제 투여에 의해 이 약의 흡수정도는 변하지 않았습니다.

(5)장기간 와르파린 치료를 받는 환자들에게 있어서 클로피도그렐 75 mg을 병용하는 것은 CYP2C19의 기질이고 있는 S-와르파린의 약동학 페타이로 NIN에 영향을 받지 않았지만, 지혈용에 독립적인 영향을 미치므로 이 약과 와르파린의 병용은 출혈의 위험을 증가시킵니다. 그러나 n vitro 에서 고용량 클로피도그렐은 CYP2C9의 활성을 억제합니다. CAPRIE 연구 결과에 의하면 이 약은 페타이로 또는 클로부타이로에 대한 병용투여될 수 있는 것으로 나타났습니다.

(6)CYP2C8의 기질: 이 약과 CYP2C8에 의해 대사되는 약물(페라글리나드, 파클리탁셀 등)을 병용투여 하는 경우 병용투여의 혈중 농도가 증가할 수 있으므로 주의하여야 합니다. 건강한 성인에서 클로피도그렐을 페라글리나드와 병용투여시 페라글리나드의 노출이 증가하였고, in vitro 시험에서 클로피도그렐의 클루부타이로 대사체로 인해 CYP2C8이 저해됨을 확인하였습니다.

(7)위에서 언급된 특정 약물과의 상호작용 연구 이외에, 이 약을 투여 받아 임상 시험(CAPRIE 및 CURE 연구)에 참여한 환자들은 이노제, 베타-차지제, 인지오신신 전환효소 억제제, 칼슘제칼차지제, 클레스테를 저하제, 관상동맥혈관 이완제, 혈당강화제(인슐린을 포함), GPH/Ⅲa 길항제, 항간지제와 호르몬 대체 요법제와 같이 다양한 종류의 병용 투여 받은 바 있으며, 임상적으로 유의한 유해 상호작용을 나타내지 않았습니다.

(8)경간용고정제, 연구되지 않은 경구항혈소판제, 그리고 장기 투여된 NSAIDs와 이 약의 병용 투여에 대한 자료는 없습니다.

(9)로사수타틴: 이 약과 로사수타틴 40mg을 병용 투여할 경우 로사수타틴의 노출이 증가되었습니다. 클로피도그렐300mg을 투여 후 로사수타틴의 AUC 및 Cmax 는 각각 2배 및 1.3배 증가되었으나, 클로피도그렐 75mg을 반복 투여 후 로사수타틴의 AUC는 1.4배 증가하였고 Cmax는 영향이 없었습니다.

7. 임부 및 수유부용 대한 투여

1) 임부: 캣트와 토가에게 이 약을 600 및 300 mg/kg/day 용량까지 각각 인체 치료용량의 6배, 7배) 투여한 생식독성시험에서 수태는 이상 또는 폐지 사례는 나타나지 않았습니다. 임부에 클로피도그렐 사용 관련 문헌 또는 시간 후 사례보고 자료에서 주요 출생결함이나 유산 관련 위험은 확인되지 않았습니다. 신근경색과 뇌졸중은 응급질환이므로 태아에 대한 잠재적 영향을 고려하여 치료를 유보해서는 안됩니다.

분만 중 클로피도그렐의 사용은 산사부의 출혈 위험을 높일 수 있습니다. 착상혈종의 위험이 있으므로 클로피도그렐 사용중 신장학 차단을 피해야 합니다. 기능할 경우 분만 또는 신장학 차단 5-7일 전에 클로피도그렐의 투여를 중단해야 합니다.

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

8. 소아에 대한 투여

소아에게서 안전성과 효용성은 확립되지 않았습니다.

9. 고령자에 대한 투여

- 1) 주요 순환 대사체의 혈장 농도는 젊고 건강한 자원자에 비해 고령 환자(>75세)에서 유의하게 높았지만, 더 높은 혈장 농도로 인해 혈소판응집 및 출혈 시간에서 차이가 나타나지는 않았습니다.
- 2) 고령자는 조혈기능, 신기능, 간기능 등의 생리 기능이 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 투여하였을때, 주요 순환 대사체의 혈장 수치는 증동도의 신기능 손상(크레아티닌창소를 30~60 mL/min) 또는 건강한 환자에서 증동도의 신기능 손상 환자(크레아티닌창소를 5~15 mL/min)에서 더 낮았습니다. 비록 ADP-유도 혈소판 응집의 저해가 건강한 자원자에서 관찰된 것보다 낮았지만(25%), 출혈 시간의 연장은 1일 75 mg의 이 약을 투여받은 건강한 자원자와 비슷하였습니다. 신기능 손상 환자에서 용량 조정은 필요하지 않습니다.

2) 성별

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

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

11. 과량투여시의 처리

- 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 1,650 mg(이 약 75 mg 정제로는 14정제 해당)을 1회 복용하였으며, 투약과 관련된 이상반응은 없었습니다. 특정 치료는 시행되지 않았고, 그 환자는 후유증 없이 회복되었습니다. 건강한 자원자에게 이 약 600 mg(이 약 75 mg 정제로는 6정제 해당)을 1회 경구 투여시 이상반응이 나타나지 않았습니다. 출혈 시간은 1.7배 연장되었고, 이는 이 약의 1일 치료량(이 약 75 mg)에서 전혈적으로 관찰된 것과 비슷합니다.
- 3) 이 약의 1회 약 75 mg정제로 마약소와 캣트에서는 1,500 또는 2,000 mg/kg(이 차사량)이고, 비에서는 3,000 mg/kg(이 차사량)이었습니다. 급성증상 증상은 모든 종에서 구토(비에서), 하혈, 호흡곤란과 위장관 출혈이었습니다.

12. 보관 및 취급의 주의사항

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

13. 기타

- 1) 이 약을 마약소와 캣트에 각각 78주, 104주 동안 77 mg/kg/day(인체 권장량의 2배 이상)의 혈중 농도를 용량까지 투여하였을 때 증상은 발생하지 않았습니다.
- 4)위 시험결과 시험(Ames test, 캣트의 간세포를 대상으로 한 DNA-repair 시험, 차이나이즈 테스트) 생유아세포를 대상으로 한 유전자 돌연변이 시험과 인체 임파구의 중기 역학적 분석시험과 함께의 대생도 시험(마약소에서 경구 투여 후 소화시험)에서 이 약의 유독 증상은 나타나지 않았습니다.
- 3) 이 약은 400 mg/kg/day(mg/m²)를 기초로 인체 권장량의 52배) 용량까지 경구투여시 캣트와 임 · 수컷의 수태에에 영향을 주지 않았습니다.
- 4)동물을 이용한 생식독성시험 결과: 캣트의 수태능 및 일반생식독성 시험에서 이 약 100 mg/kg/day 이상 투여시 자치자의 제종 유지능력저하되었고(생후 5-8주), 기형발생 시험 및 주산 · 수유기 시험에서 이 약400 mg/kg/day(수컷 투여시 암컷 차산자의 제종 저하가 관찰되었습니다(생후 5-7주 및 5-9주).

14. 약품동등성시험 정보

가. 임상용 클로피도그렐(활산염정75밀리그램(대용비이오주))과 대조약 클라빅스정75밀리그램(클로피도그렐활산염(주)한독약품)을 2회 교차시험으로 각 13명씩 건강한 성인에게 공복 시 1회 경구 투여하여 52명의 혈중 클로피도그렐을 측정한 결과, 비교평가항목치(AUC₀, C_{max})를 0로 변환하여 동등 처리하였을 때, 평균치 차의 90%신뢰구간이 log 0.89에서 log 1.25 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였다.

(클로피도그렐)

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC _{0-24hr} (ng · hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t1/2 (hr)
대조약	플라빅스정75밀리그램 (주한독약품)	4,731 ± 10.44	3,010 ± 4,332	0.50 (0.33~1.50)	4.70 ± 2.84
시험약	클로피도그렐(활산염정75 밀리그램(대용비이오주))	4,499 ± 10.61	3,620 ± 6,529	0.67 (0.33~1.00)	4.63 ± 2.36
90% 신뢰구간* (기준: log 0.8 ~ log 1.25)		log 0.8746~ 1.0492	log 0.9007 ~ 1.1196	-	-

(AUC, C_{max}, t_{1/2}: 평균값 ± 표준편차, T_{max}: 중앙값(범위), n=52)

AUC₀: 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 까지의 혈중농도-시간곡선면적
C_{max}: 최고혈중농도
T_{max}: 최고혈중농도 도달시간
t1/2: 말단 소실 반감기
*비교평가항목치를 로그변환한 평균치 차의 90%신뢰구간

*이 약은 대용비이오주 클로피도그렐(활산염정75밀리그램(클로피도그렐활산염과 동일한 원료를 사용하여 동일한 제조방법으로 전 공정을 대용비이오주에 위탁 제조하였음

[저장방법] 기밀용기, 실온(-1~30℃)보관

[사용기한] 외부포장에 표시된 사용기한내에 사용하십시오.

[포장정보] 30, 100정

[소비자상담] 080-2031-6000(수신자 요금부담)

※본 약품들은 엄격한 품질관리를 통한 제품입니다. 만약 구입시 사용(유효)기한이 경과되었거나 변질, 변패 또는 오염되거나 손상된 제품이 발견된 경우에는 구입한 약국을 통하여 교환하여 드립니다.

※첨부서신 작성(개칭)일자 이후 변경된 내용은 코오롱제약 홈페이지(http://www.koropharm.co.kr)나 소비자보호실 (TEL: 080-2031-6000)에 연락하여 확인할 수 있습니다.

※지재한 약품명 정보는 약품통합정보시스템(http://nedrug.mfds.go.kr)의 '약품감람색'권을 참조하십시오.

제조/유통기 · 판매원:코오롱제약주주 대전광역시 대덕구 문명서로 18번길 45

제조자: 대용비이오주) 경기도 안성시 공단로 68

최초 작성연월일: 2006.12.18

최종 개정연월일: 2023.02.03

❖ 코오롱제약



【원료약품 및 그 분량】 1정 중

- 유효성분: 글로피도그렐황산염(USP)..... 97.875mg
(글로피도그렐로서 75mg)
- 첨가제(타르색소): 황색 5호 적색40호
- 첨가제(동물용약성분): 유당수화물(소,우유)
- 첨가제: 경질무수구아, 스테아르산마그네슘, 오파드라이핑크(C03B44038), 저지 환도히드록시프로필셀룰로스, 코포비돈, 탈크

【성상】 분홍색의 원형 필름코팅정제

【효능·효과】

1. 하혈(下血) 증, 심근경색 또는 말초동맥성질환이 있는 성인 환자에서 죽상동맥경화성 증상의 개선
2. 급성심근경색증후군(불안정성 협심증 또는 비Q파 심근경색 환자)에 있어서 약물치료 또는 관상동맥재시술(PCI) 시술을 하거나 하지 않은 경우 및 관상동맥확장제(회색)CABG를 받았거나 받지 않은 환자를 포함이 있는 성인 환자에서 죽상동맥경화성 증상(혈관폐기 이상)으로 인한 하혈, 심근경색, 뇌졸중 또는 불응성 질환의 개선
3. 한 가지 이상의 혈관성 위험인자를 가지고 있고, 비타민 K 길항제(VKA) 투여가 적합하지 않으며, 출혈 위험이 낮은 심방세동 성인 환자에서 뇌졸중을 포함한 죽상혈전 증 및 혈전색전증의 위험성 감소

【요약·요령】

- **성인**
1. **허혈·뇌졸중, 심근경색 또는 말초동맥성 질환이 있는 환자**에는 클로피도그렐로서 1회 1회 75 mg을 경구투여한다.
2. **급성관상동맥증후군(불안정성 협심증 또는 비Q파 심근경색)이 있는 환자**에는 이 약 투여개시 일일에 이 약으로서 1회 1회 300 mg을 부하용량(loading dose)으로 시작하고 이 후에 1회 1회 75 mg을 유지용량으로 경구투여한다. 이때 아스피린 75~225 mg을 1일 1회 이 약과 병용투여 하여야 한다.
3. **심방세동 환자**에는 이 약으로서 1일 1회 75 mg을 경구투여한다. 이 때 아스피린 75~100 mg을 1일 1회 이 약과 병용투여 하여야 한다.
- **신장에 환자** : 신장에 환자에 지조 간질 경련은 제한적이다.
- **간장애 환자** : 출혈 체질의 중증도 간질환 환자에게 치료경험은 제한적이다.
- 이 약은 음식물의 섭취와 상관없이 투여할 수 있습니다.

【사용상의 주의사항】

- 유전적으로 CYP2C19의 기능이 저하된 환자 : 유전적으로 CYP2C19의 기능이 저하된 환자는 정상 CYP2C19 기능을 가진 환자들에 비하여, 1약의 활성 대사의 전신 노출이 적어 항혈소판 반응이 감소되며 일반적으로 심근색색 이후 심혈관계 사건이 발생할 확률이 높으며 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) 출혈이 있는 환자(소화성궤양, 두개내 출혈, 혈우병, 소화관 출혈, 요로 출혈, 각혈, 유전체 출혈 등)
- 3) 중증의 간 손상 환자
- 4) 수유부
- 5) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance),

- Lapp유당은해요소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토스 흡수 장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안됩니다.

- 4) 추천 및 추천서 이사반응이 일치

- ▶ **신설** 때부터 발생하기 시작한 이 질병은 아직까지도 그 원인과 전염경로가 불확실하다. 신생아 때부터 신축성도, 탄력성도 다른 적절한 검사도 고려되어야 한다. 이 경우 위장파킨슨 병을 병용하여 광범위 출혈 위험이 증가하므로 주의하여야 한다. 이 경우 출혈 위험을 연장시키는 약물이 생길 수 있어 병명을 가진 환자라도, 위장관 및 안구내 병변에게는 주의하여 투여하여야 한다. 또한 다른 항혈소판제와 마찬가지로, 이 약은 위장, 기능성 또는 비기능성 혈소판 감소, 활성 케라틴 성장과 결손, 활성 케라틴 성장과 결손, 최근의 생검, 최근 생검 심내막염 등으로 인한 출혈 위험이 증가한 환자에게는 신중하게 투여하여야 한다. 환자가 수술을 받기로 예정되어 있다면, 항혈소판 효과도 비합리하지 않은 경우에는 수술 9일 내지 7일 전에 이 약의 투여를 중단하여야 한다. 지혈이 이루어지는 대로 이 약의 투여를 재개한다. 이 약을 복용하는 환자는 위장관 병변을 야기할 수 있는 약물(아스피린과 그 외 비스테로이드성 항염증제(NSAID)), 해마린, 당단백질 IIb/IIIa 제제와 선택적 세로토닌 재흡수억제제(SSRI), 혈전 용해제 또는 펩티드 성장 호르몬 및 출혈의 위험이 있는 약물 등을 병용하지 않아야 한다. 특히, 두, 두어 차례 주 및/또는 침습성 삽입 처치 또는 수술 이후에 출혈을 유발하는 모든 출혈 증상에 대하여 주의를 특별히 관리하여야 한다. 하혈성 사건의 재발 위험이 높은 일과성 하혈성 또는 병용 환자의 경우, 이 약을 아스피린과 병용하였을 때 주요한 출혈이 증가하는 것으로 나타났다. 그러므로 이러한 환자에서는 병용투여의 유익성이 확실할 경우에 병명을 신중하게 고려되어야 한다. (상호작용 및 참조)

- 2) 간질환 환자
출혈성 소인이 있는 중증의 간질환 환자에게는 이 약의 사용 경험이 제한적입니다. 이런 환자에게 이 약은 신중하게 투여하여야 합니다.

- 3) 신장에 환자
중증 신장에 환자에 대한 이 약의 사용 경험이 제한적이므로, 이런 환자에게 이 약
은 신중하게 투여하여야 합니다.

- 4) 급성 뇌졸중 환자(일일 이내) 관련 자료가 부족하므로 투여를 권장하지 않습니다.)
5) CYP2C19 저해제를 투여중인 환자(6. 상호작용 항 참조)
6) 고혈압이 지속되는 환자 7) 고령자 8) 저체중 환자

- 이 약은 티에노피리딘계 약물 (예: 티클로피딘, 프라수그렐)과 교차과민반응이 보고된 적이 있으므로, 다른 티에노피리딘계 약물에 대한 환자의 과민반응 병력을 확인하십시오.

- 감도여 합니다. 티에노피리딘계 약물은 혈전, 혈관관상과 같은 응고에서 중
 의 일련적 반응이나 혈소판감응, 호중구감응과 같은 혈액학적 반응을 야기
 할 수 있습니다. 이전에 한 가지 티에노피리딘계 약물에 일련적 반응 및/또는 혈
 액학적 반응을 나타냈던 환자는 다른 티에노피리딘계 약물에 동양한 또는 다른 반
 응을 나타낼 위험이 증가되어 있을 수 있습니다. 교차과민반응에 관한 모니터링이
 권고됩니다.
- 1) 중차상 현상

- 이 약의 사용 후 후천성 혈우병이 보고된 사례가 있습니다. 출혈을 동반하거나 동반하지 않는, 활성제 부분 트롬보플라스틴 시간(aPTT) 연장이 확인된 경우에는 후천성 혈우병인지 살펴봐야 합니다. 후천성 혈우병으로 진단된 환자는 투여를 중단하고, 전문의의 치료를 받아야 합니다.

- 11) 이 약은 황색5호인셋옐로우 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 발현으로 투여를 중단한 환자는 대략 아스

탁월한 항혈전효과

코빅스 정 75mg
(클로피도그렐황산염)
KOVIX Tablet 75mg

피린과 같은 빈도(13%)였다. CAPRIE, CURE, CLARITY, COMMIT, ACTIVE-A, ACTIVE-W 연구에서 관찰된 임상적으로 중요한 이상반응은 아래와 같습니다.

- 출혈장애**
- CAPPE 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 나타났다.
- 구체적으로 살펴보면, 전반적인 위장관 출혈률(이 약 투여군에서 2.0%였고, 이 중 0.7%가 입원을 필요로 하였습니다. 반면, 아스피린을 투여한 환자군의 경우, 위장관 출혈률 2.7%였고 입원 및 입퇴원 필요한 경우는 1.1%였습니다. 그 외에 기타 중증의 발생빈도는 이 약 투여군에서 7.3%로, 아스피린 6.5%의 경우보다 높았습니다. 그러나 이 중에서 중증의 출혈 발생빈도는 두 치료군에서 유사한 것으로 나타났습니다(비율 0.6% 대 0.4%). 또한, 자반/자승/혈종 (purpura/bruising/haematoma)과 출혈성(epistaxis)이 가장 빈번하게 발생되었고, 혈소판, 혈관, 연구 내출혈 모두 결과 부위는 잘 분별하게 보고되었습니다. 두 개군 출혈률은 아스피린의 경우 0.5%이고 이 약은 0.4%였습니다.
- CURE 연구에서 위약과 아스피린 투여군을 두루본은 환자군에서보다 이 약과 아스피린을 병용두루한 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 모두 발생빈도는 위약과 아스피린 대 전차(puncture) 부위 등이었습니다. 위약과 아스피린을 투여받은 환자군과 비교하여 이 약과 아스피린을 병용두루한 환자군에서 생명을 위협하는 출혈의 발생빈도 2.9%는 통계적으로 유의하지 않았습니다(1.8% 대 2.2%). 두 치료군에서 치명적인 출혈의 발생빈도는 차이가 없었습니다(두 군 모두 0.2%). 생명을 위협하였던 주요한 출혈의 발생빈도는 위약과 아스피린 투여군에 비해 이 약과 아스피린 투여군에서 유의하게 높았고(1.0% 대 1.6%), 두 치료군에서 두 개군 출혈률은 0.1%로 동일하였습니다.
- CURE 연구에서, 이 약과 아스피린 병용두루군에서의 출혈률은 아래의 표와 같습니다(표 1)(환자).

증상	클로피도그렐 (+아스피린) (n=6,259)	와파린 (+아스피린) (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	
- 변태성 사혈이 요구	0.5	0.5	
- 수혈을 요구 (≥ 4 units)	1.2	1.0	
- 기타 주요한 출혈	1.6	1.0	
- 상당한 정도의 기능부전	0.4	0.3	0.005
- 상당한 시력 손실을 동반한 안과적 출혈	0.05	0.03	
- 2-3 units의 수혈을 요구	1.3	0.9	
경미한 출혈***	5.1	2.4	<0.001

- 적당한 다른 표준요약제가 치료상 사용되었습니다.
- (a)글루코오스-2-글루아시드피린에 의한 주요한 출혈 증상의 발현율은 아스피린에 대해
 옹가 비례적이었습니다.
- ((<100mg=2.6%; 100-200mg = 3.5%;) 200mg = 4.9%)
- (b)위 약아스피린에 의한 주요한 출혈 증상의 발현율은 아스피린에 대해 옹가 비
 려적이었습니다.
- ((<100mg=2.0%; 100-200mg = 2.3%;) 200mg = 4.0%)
- ※ 이로 인해, 약물의 투여가 중지되었습니다.
- CURE 연구에서, 대상 환자의 90%가 헤마틴 및 저분자량 헤파린을 투여받았으며 이
 둘 환자의 출혈률은 이 약의 전반적인 결과와 유사하였습니다. 최소한 수술 5일 전
 부터 이 약의 투여를 중지한 환자에서, 광동맥색조우회를 이후 7일 이내에 주요
 한 출혈이 추가로 관찰되지 않았으나(이 약과 아스피린 투여군에서 4.4%, 위약과
 아스피린 투여군에서 5.3%).
- 광동맥색조우회를 이전 5일 이내에 이약을 투여 받은 환자군에서, 출혈성 증상의 발
 현율은 이 약과 아스피린 투여군에서 9.6%, 위약과 아스피린 투여군에서 6.3% 이상 감소
 함.
- CLARITY연구에서 주요한 출혈(두개 내 출혈 또는 헤모글로빈이 5g/dl 이상 감소하
 는 것과 관련된 출혈)의 발생은 두 투여군에서 유사하게 나타났습니다(이 약아스피
 린 투여군과 위약아스피린 투여군에서 각각 1.3% vs 1.1%). 이는 기본적인 특징상
 섬유소 용해제의 유형 또는 헤마틴 요법에 따른 환자 서브 그룹에서 일관되었습니다
 나. 치명적인 출혈의 발생 (이 약아스피린 투여군과 위약아스피린 투여군에서 각
 각 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 그룹에서 같이
 두 그룹에서 낮고 비슷하게 나타났습니다. COMMIT연구에서 출혈이 발생한 환자수
 는 다음과 같습니다.

출 혈	콜로이드그렐 (+ASL-PiRin) (n=22,961)	위암 (+ASL-PiRin) (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 않음)	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 이르거나 또는 수혈을 요하는 정도를 말합니다.
- 주요한 뇌 이외의 출혈은 뇌에서의 출혈의 상관관율은 연령과 무관하였습니다. 연령에 따른 뇌 악아스파린 투여군의 발생률은 60세 미만=0.3%, 60-70세=0.7%, 70세 이상=0.8%로 나타났다. 뇌 악아스파린 투여군에서는 60세 미만=0.4%, 60-70세=0.6%, 70세 이상=0.7%로 나타났다.
- ACTIVE-A 연구에서 주요한 출혈의 발생률은 뇌 악아스파린 병용투여군에 악아스파린 투여군보다 높았으며 (6.7% 대 4.3%), 주요한 출혈은 대부분 두개내 출혈이었으며 (3.3% 대 3.5%), 주로 경막하 출혈이었으며 (2.5% 대 2.5%) (1.9% 대 1.4%) 주요한 출혈의 발생률은 뇌 악아스파린 투여군에서 더 높았습니까? (4% 대 0.8%). 치질정인 출혈 및 치질성 뇌졸중의 발생률은 두 군 사이에 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았습니까? (치질정인 출혈: 1.1% 대 0.7%, 치질성 뇌졸중: 0.8% 대 0.6%).

출혈	발생률(±표준편차)% ^a		Hazard Ratio(%) (95% CI)	P-value
	클로피도그렐 (n=3,772)	위아 +아스피린 (n=3,782)		
주요출혈 ^{abc}	251(6.7)	182(4.3)	1.6(1.3 to 1.9)	< 0.0001
중증출혈 ^{ab}	190(5.0)	122(3.2)	1.6(1.3 to 2.0)	< 0.0001
치명적인출혈	42(1.1)	27(0.7)	1.6(1.0 to 2.5)	0.0680
두배출혈 ^{abc}	54(1.4)	29(0.8)	1.9(1.2 to 2.9)	0.0056
경미한출혈	408(10.8)	175(4.6)	2.4(2.0 to 2.9)	< 0.0001
모출혈 ^a	101(2.69%)	65(1.72)	1.7(1.5-1.8)	< 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%
- d. 출혈성 뇌졸중과 경막 하 혈종을 포함하는 두개 내 출혈

-ACTIVE-W 연구에서, 주요한 출혈의 발생은 이 약과 아스피린 병용투여군과 경구 용 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 병용투여군에서 유의하게 높게 나타났습니다.

출혈	발생건수 발생률 (%)		Hazard Ratio(%) (95% CI)	P-value
	클로피도그렐 +아스피린 (n=3,335)	경구용 항응고제 (n=3,371)		
중요한 출혈 ^a	101(3.03)	93(2.76)	1.09(0.82 to 1.45)	0.5101
중증의 출혈 ^b	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 ^{c,d}	13(0.39)	23(0.68)	0.50(0.26 to 1.06)	0.1012
경미한 출혈	208(6.24)	238(7.06)	0.88(0.73 to 1.05)	0.1761
모든 출혈	644(19.31)	556(16.49)	1.20(1.07 to 1.34)	0.0026

- a: 판정표시서
 b: 출혈은 아니었으나 출혈성 뇌졸중으로 판단된 환자 1명 포함
 ACTIVE-A 연구와 ACTIVE-W 연구는 각각 ACTIVE 프로그램에 속한 개별 연구로서, 각각 1차 이상의 혈관성 사건의 위험인자를 가지고 있는 심상병환 환자를 대상으로 하였으나, 이는 환자 조, 피험자 등록 기준에 근거하여, Vitamin K 길항약에 포함된 용을 두어 발에 적합한 환자는 ACTIVE-W 연구에 배정되었고, Vitamin K 길항약을 두어 발에 적합하지 않은 환자는 ACTIVE-A 길항약을 두어 받을 수 없거나 환자가 원하지 않는 경우는 ACTIVE-A 연구에 배정되었습니다.
 ACTIVE-W 연구 결과, Vitamin K 길항약이 이 약과 아스피린 병용군에 비해 더 효과적이었습니다.

- CAPPRI 연구에서, 중증의 호중구 감소증(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 9,599명의 환자에서는 이러한 증상이 나타나지 않았습니다. 이 약 투여군의 4명의 환자 중, 1명은 세포독성 화학요법을 받고 있었으며 다른 1명은 이 약의 일시적 중독으로 회복되어 입원하여 복귀하였습니다.

※이 약과 화학적으로 유사한 티클로피딘에 의한 중증의 호중구감소증 발생률은 0.8%이었습니다(0.450 G/L).

재생물량성 빈혈이 이 약 투여군에서 1례 발생하였습니다. 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 이약과 아스피린 투여군에서 19명, 위약과 아스피린 투여군에서 24명, 무과립구증 발생률은 각각 3명씩으로 유사하게 나타났습니다.

- 3) 위장관계 증상

- CAPRI에 입사하여, 진단결과에 따라 복용하던 항암제에서 위장장애, 증식제, 복통, 소화불량, 관절염 또는 변비(비대변)가 27.1% 발생하며, 아스피린을 복용 중인 환자에서는 28.8%였습니다. CURIE 연구에서의 위장장애 증상의 발생빈도는 이 약과 아스피린 투여군에서 11.7%, 위약과 아스피린 투여군에서 12.5%였습니다.
- CAPRI 연구에서, 소화성식 또는 심부상(위) 궤양의 발생빈도는 이 약 투여군은 0.7%, 아스피린 투여군은 1.2%였습니다. CURIE 연구에서는 소화성식 또는 심부상(위) 궤양의 발생빈도는 이 약과 아스피린 투여군에서 0.4%, 위약과 아스피린 투여군에서 0.3%였습니다.
- CAPRI 연구에서, 설사 또는 아스피린 투여군에서 3.4%에 비해 이 약 투여군에서는 환자의 4.5%에서 보고되었습니다. 하지만, 중증의 거의 나타나지 않았습니다. (이 약 투여군 0.2%, 아스피린 투여군 0.1%). CURIE 연구에 의하면, 설사까지 이 약과 아스피린 투여군에서 21.2%, 위약과 아스피린 투여군에서 22.1% 나타났습니다.
- CAPRI 연구에서, 위장장애 이상반응으로 투여를 중단한 환자의 빈도는 이 약 투여군에서 3.2%, 아스피린 투여군에서는 4.0%였습니다. CURIE 연구에 의하면, 위장장애 이상반응으로 인해 투여가 중단된 환자의 빈도가 위약과 아스피린 투여군에서 0.8% 인데 비해서 이 약과 아스피린 투여군에서는 0.9%였습니다.

- 4월 말인 7월 12일 피부 질환
- CAPPIE 연구에서, 약을 투여한 환자군의 피부 및 피부 부속기관에서 이상반응 발생빈도는 15.8%였(중증 이상반응 0.7%), 아스피린을 투여한 환자군에서는 13.1%였(중증 이상반응 0.5%). CURE 연구에서의 피부 및 피부 부속기관의 이상반응 빈도는 이약과 아스피린 투여군에서는 4.0%, 위약과 아스피린 투여군에서는 3.5%였습니다.
- CAPPIE 연구에서, 피부 및 피부 부속기관에서의 이상반응으로 약의 투여를 중단한 환자의 전진적 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 이약과 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 같습니다. 평균 치료기간은 20개월이었고, 최장 치료기간은 3년이었습니다.

- *CAPRI 연구에서, 이 약을 투여한 환자군에서 2.5% 이상 나타난 이상반응
- | 증상 | %빈도 (%종단) | |
|---------|-----------|---------|
| | 클로피도그렐 | Aspirin |
| 출혈 | 2.7 | 1.3 |
| 혈소판 감소증 | 0.5 | 0.1 |
| 혈관염 | 0.1 | 0.1 |
| 신장기능 장애 | 0.1 | 0.1 |
| 간기능 장애 | 0.1 | 0.1 |
| 백혈구 감소증 | 0.1 | 0.1 |
| 빈혈 | 0.1 | 0.1 |
| 신경통 | 0.1 | 0.1 |
| 피부발진 | 0.1 | 0.1 |
| 발열 | 0.1 | 0.1 |
| 기타 | 0.1 | 0.1 |

	(n=9,599)	(n=9,586)
전신		
흉통	8.3(0.2)	8.3(0.3)
심근경색 상태	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)
허기증	6.2(0.2)	6.7(0.3)
소화기계		
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 영양		
고콜레스테롤혈증	4.0(0)	4.4(0.1)

증 상	%변도 (%증단)	
	클로피도그렐 (n=9,599)	Aspirin (n=9,596)
근육-골격기계		
관절통	6.3(0.1)	6.2(0.1)
요통	5.8(0.1)	5.3(0.1)
혈소판, 출혈및 응고		
자발적출혈	5.3(0.3)	3.7(0.1)
비출혈	2.9(0.2)	2.5(0.1)
정신계		
우울	3.6(0.1)	3.9(0.2)
호흡기계		
상부호흡기계 감염	8.7(0.1)	8.3(0.1)
호흡곤란	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 부속기관질환		
발진	4.2(0.5)	3.5(0.2)
소양증	3.3(0.3)	1.6(0.1)
비뇨기계 질환		
요로감염	3.1(0)	3.5(0.1)

6) CURE 연구에서, 이 약과의 관련성과 관계없이 이 약을 투여받은 환자군에서 그 발현율에 2.0% 이상인 이상반응은 아래 표와 같습니다.

* CURE 연구에서, 이 약을 투여한 환자군 에서 2.0% 이상 나타난 이상반응

증 상	% 변도 (%증단)	
	클로피도그렐 (+아스피린) (n=6,259)	위약 (+아스피린)* (n=6,303)
전신		
홍통	2.7 (0.0)	2.8 (0.0)
중추 및 말초신경계		
두통	3.1 (0.1)	3.2 (0.1)
현기증	2.4 (0.1)	2.0 (0.1)
소화기계		
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)

* 적당함 다른 표준오범제가 치료중 사용되었습다.

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

- 자율신경계: 실신, 심계항진
- 전신: 무력증, 발열, 헤르니아
- 신혈관계: 심부전, 심방세동
- 중추 및 말초 신경계: 다리 경련, 감각 감퇴증, 신경통, 감각이상증, 어지럼
- 호흡기계: 변비, 구토
- 간담도계: 간효소의 증가
- 대사 및 영양: 통풍, 고요산혈증, 비단백질성 질소(NPN)의 증가
- 근골격계: 관절염, 관절증
- 정신계: 불안, 불면증
- 혈액 및 림프계: 빈혈, 위장관 출혈, 혈증, 혈소판 감소
- 호흡기계: 폐렴, 부비동염
- 피부 및 피부 부속기관: 습진, 피부 궤양
- 비뇨기계: 방광염
- 눈: 백내장, 결막염

8) CAPRIE 또는 CURE 연구에서, 이 약 투여와 관련 없이 1% 이하로 드물게 보고되었지만 임상적으로 중요하고 발현 가능성 있는 증종의 이상반응은 다음과 같습니다. 일반적으로 이들 증종의 빈도는 아스피린 투여군(CAPRIE 연구에서) 또는 위 약과 아스피린 투여군(CURE 연구에서)과 유사하였습니다.

- 전신: 알레르기 증상, 허혈성 과사
- 신혈관계: 전신 부종
- 소화기계: 위염, 출혈성 위장염, 심야자장 궤양, 위궤양, 천공성 위궤양, 상부 위 장관 궤양 출혈, 고장
- 간담도계: 빌리루빈혈증, 감염성 간염, 지방간
- 혈소판, 출혈과 응고성 질환: 출혈성 관절증, 혈노증, 객혈, 두개내출혈, 후복막 출혈, 수술상지출혈, 안구출혈, 폐출혈, 자발 일례르기, 혈소판감소증, 출혈시간 증가
- 혈액 및 림프계: 재생불량성 빈혈, 혈액색소감소 빈혈, 무라피구증, 과립구감소증, 백혈병, 백혈구감소증, 호중구감소증, 호산구증가증
- 호흡기계: 폐경 과다
- 호흡기계: 혈중증
- 피부 및 피부 부속기관: 대수포진, 홍성상 피진, 비점상구진, 두드러기
- 비뇨기계: 신기능 이상, 급성 신부전

9) 외국에서의 시판 후 사용을 통해 보고된 이상반응을 발현부위별로 구분하였습니다. (반도 불분명)

- 혈액 및 림프계:
 - 중증의 출혈: 주로 피부(자반), 근골격계(출혈성 관절증, 혈증), 안구(결막, 안구 내, 망막 부위) 및 기도 부위에서의 출혈(객혈, 폐출혈), 비출혈, 혈노 및 수술 상 처의 출혈
 - 치명적인 출혈(특히, 두개내출, 위장관 및 후복막강 출혈)
 - 무라피구증, 재생불량성 빈혈/백혈구감소증 및 혈전성 혈소판감소성 자반증 (TTP/1/200,000 노출 환자), 중증의 혈소판감소증(혈소판 수치≤30 x 10⁹/L), 후 천성 혈형류 A
- 심장계: 클로피도그렐에 의한 과민반응의 일환으로 Kounis 증후군(알레르기성 혈관관련성 협심증/알레르기성 심근 경색)
- 면역계: 아나말릭시도양 반응, 혈청병 티에노피리딘계 약물들 (예: 티클로피 딴, 프라수그렐과 교차면반응)
- 정신성: 혼돈, 환각
- 신경계: 미각이상, 미각상실
- 혈관계: 혈관염, 저혈압
- 호흡기계: 기관지경련, 간질성폐렴, 호산구성 폐렴
- 소화기계: 대장염(궤양성 대장염 또는 림프구성 대장염 포함), 횡장염, 위염, 구 내염
- 간담도계: 간염, 급성 간부전
- 피부 및 피하조직: 비점상구진 홍반성 또는 박탈성 피부 발진, 두드러기, 가려움, 혈관부종, 수포성 피부염(다형홍반, 피부부정맥/안증후군스틴슨-존슨 증후 군), 독성표피괴사증(에리테르무군), 급성전신성 발진성 농포증 (AGEP) 등), 약 물-유발 과민증후군, 호산구증가와 전신적 증상을 동반한 약물발진 (DRESS), 습진, 편평대선
- 근골격계: 관절통, 관절염, 근육통
- 신장 및 비뇨기계: 사구체병증
- 생식기계 및 유방 질환: 여성형 유방
- 전신 및 투약부위: 발열
- 감각지각 이상: 긴기는 수치 비정상, 혈액 크레아티닌 증가

10) 국내 시판 후 조사결과

- 국내에서 재사용을 위하여 6년 동안 4,295명을 대상으로 실시한 시판 후 조사결과 이 이상반응의 발현증례들은 인과관계와 상관없이 9.7% (420예/4,295례로 보고되었고, 이 중 이약과 인과관계가 있는 것으로 조사된 것은 6.50 %279예/4,295례입니다. 한 치환이 1.19 %51례로 가장 많았고, 그 다음은 소화불량 1.12 %48례, 두통 1.07 %46례의 순으로 나타났습니다.
- 이와에 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
- 전신: 홍통, 제증각소, 제증증가, 인면홍조, 피로, 무력, 경직, 얼굴부종, 실신
- 혈액계: 자반병, 혈변, 비출혈, 출혈, 비출혈, 혈증, 혈노증, 객혈, 근육출혈, 두개내출혈, 안구출혈, 치은출혈, 혈소판감소증, 빈혈
- 호흡기계: 기침, 호흡곤란, 비염
- 간담도기관: 시각이상, 시야장애, 안구건조증, 일시적 실명, 충혈, 이명, 미각도착
- 요로계: 배뇨장애, 빈뇨증, 비단백질성증가, 요독증, 혈중요소질소 증가
- 대사 및 영양: 저혈당증, 고요산혈증
- 간담도계: 간효소 증가, ALT 상승, 간기능 이상
- 신혈관계: 다리부종, 부종맥, 서맥, 심계항진
- 혈액 및 부속기관(투여부위 포함): 발진, 가려움, 접촉피부염
- 생식기계: 여성형 유방, 전립선특이항원(PSA) 상승
- 이 중 시판전 임상시험에서 나타나지 않았던 새로운 이상반응 중 약과의 인과관계를 배제할 수 없는 것으로 식욕부진, 제증각소 각 7건, 시각이상 4건, 경면, 제증증가, 인면홍조 각 3건, 운동기능감소증, 구갈, 건망증, 사고이상, 빈뇨증, 부종맥 각 2건, 진전, 음성장애, 비정상보행, 과운동증, 운동실조, 딸꾹질, 연하곤란, 혀질환, 비정상 혈당, 경직, 시야장애, 안구건조증, 일시적 실명, 충혈, 이명, 배뇨 장애, 요독증, 저혈당증, 서맥, 이명, 접촉피부염, 여성형유방, PSA상승 각 1건으로 보고되었습니다.

- 국내 시판 후 임상시험 보고자료(1989~2015년)를 토대로 실마리정보 분석 : 평가결과 새로 확인된 이상사례는 다음과 같습니다. 다만, 이로서 곧 해당성분과 다음의 이상사례 간에 인과관계가 입증된 것을 의미하는 것은 아닙니다.
 - 소화계: 담낭염, 토혈
 - 혈액 및 림프계: 적수혈증

5. 일반적 주의

- 클로피도그렐은 전구약물(prodrug)입니다. 클로피도그렐 혈소판 응집 억제제는 클로피도그렐의 활성대사체로 인한 것으로 CYP2C19에서 유전적 변이 또는 CYP2C19를 간상하는 약물과의 병용에 의해 클로피도그렐의 활성 대사체로의 대사가 장애될 수 있습니다.
- 이 약을 단독으로 또는 아스피린과 병용하여 투여시 출혈이 멈추는 데 걸리는 시간이 보통의 경우보다 오래 소요될 수 있음을 환자에게 알려주고, 출혈이상(출혈 부위 또는 지속시간)이 발생할 경우 즉시 의사에게 보고하도록 지도합니다. 환자는 수술 계획 전 또는 새로운 약물을 복용하기 전에 이 약을 복용하고 있음을 의사와 의사에게 알리게 알려야 합니다.
- 혈전성 혈소판감소성 자반증(TTP): 이 약 사용 후에 드물게 TTP가 보고되었으며, 때때로 단기간 사용(수 일) 후에도 보고되었습니다. TTP는 즉시 혈정분리관출술(혈청교란법)과 같은 치료를 요하는 잠재적으로 치명적일 수 있는 증종의 상태로 다, 혈소판감소증, 미소혈관 용혈성 빈혈(분열적혈구(절단된 적혈구)가 미세도 말표면에서 관찰, 신장학적 소견, 신부전 및 발열을 특징적으로 나타냅니다. 임상 시험에서, 이 약을 투여받은 17,500명 이상의 환자에서서 TTP는 나타나지 않았으나, 전제적응인 시판 후 사용에 의하여 이 약을 투여받은 적이 있는 환자 백만 명당 약4건의 비율 또는 백만 인년(人年) 단위 당 약 11건의 비율로 보고되었습니다. 한편, 이 질환(TTP)의 가계발생률은 백만 인년(人年) 단위 당 약 4건으로 추정됩니다.
- 생물학적 가능성을 토대로, 신속한 전원이 필요할 경우, 이 약의 약물학적 효과를 역전시키기 위해서 혈소판의 수혈을 할 수 있습니다.
- 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.
- 이 약 투여에 의하여 환자의 운전 기능 또는 신라적 작용에 영향을 미치지 않는 것으로 관찰되었습니다.

6. 상호작용

- 출혈 위험과 연관된 약물: 출혈 위험과 연관된 약물들이 이 약과 병용 투여시 잠재적 인 상가효과로 인해 출혈의 위험이 증가될 수 있으므로 주의하여야 합니다.
- 당단백 1b₃/la 저해제: 이 약과 당단백 1b₃/la 저해제 사이에 약력학적 상호작용이 있을 수 있으므로, 병용투여시 주의하여야 합니다.
- 아스피린: 이 약과 아스피린 사이에 약력학적 상호작용이 있을 수 있으므로, 병용 투여시 주의하여야 한다. 아스피린은 이 약의 ADP-유도성 혈소판 응집저해 효 과를 변화시키지 않지만, 이 약은 플라겐-유도성 혈소판 응집에 대한 아스피린의 효과를 상반시켰습니다. 그러나 1일 2회 500mg의 아스피린을 이 약과 1일간 병용 투여할 경우, 이 약에 의하여 출혈시간의 연장이 유의하게 증가되지 않았습니다. 이 약은 플라겐-유도성 혈소판 응집에 대한 아스피린의 효과를 상반시켰습다. 이 약과 아스피린(1회 1회 75-325 mg)을 1년까지 병용투여한 사례가 있습니다.
- 바티스테로이드염전통제(NSAD): 건강한 자원자를 대상으로 한 임상시험에서 이 약과 나프록센을 병용투여에 의해 잠재 위장관 출혈이 증가되었습니다. 그러나 다 른 바티스테로이드염전통제(NSAD)와 이 약의 병용투여에 대한 연구가 없으므로 현재로서는 모든 바티스테로이드염전통제(NSAD)가 위장관 출혈의 위험성을 증가시키는 것에 대해서는 확실하지 않습니다. 그러므로 Cox-2 억제제를 포함하는 바티스테로이드염전통제(NSAD)와 이 약은 신중하게 병용투여 하여야 한다.
- 혈전용해제: 최근에 심근경색을 경험한 적이 있는 환자에게 이 약과 t-PA 및 헤 파린을 함께 병용 투여하였을 때의 안전성을 평가하였습다. 이 약, 임상적으로 유 의적인 출혈의 발생빈도는 아스피린을 t-PA 및 헤파린과 병용투여 했을 때에 관찰 된 것과 유사하였습니다.
- 주사용 항응고제: 건강한 자원자를 대상으로 한 연구에서, 이 약은 응고에 대한 헤 파린의 효과를 변화시키지 않았으며 또 헤파린 투여량을 조절할 필요가 없었 습다. 헤파린의 병용투여로 이 약에 의한 혈소판응집 저해효과가 영향을 받지는 않았습니다. 그러나 이 약과 헤파린 사이에 약력학적 상호작용으로 출혈위험이 증 가될 수 있으므로, 병용투여시 주의하여야 한다.
- 경구용 항응고제: 경구용 항응고제와 이 약을 병용투여시 출혈의 강도를 증가시 킬 수 있으므로 병용하지 않습니다.
- 선택적세로토닌재흡수억제제(SSRI): 선택적세로토닌재흡수억제제들은 혈소판 기능을 영향을 미치고 출혈의 위험을 증가시키기 때문에 이 약과 선택적세로토닌 재흡수억제제를 병용투여 할 때는 주의하여 투여하여야 합니다.
- 기타 병용 치료
 - (1)이 약은 부분적으로 CYP2C19를 통해 활성 대사체로 대사되므로, CYP2C19의 활성을 저해하는 약물과 병용 투여할 경우 이 약의 활성 대사체의 약물 농도가 낮아 질 수 있습니다. 이러한 상호작용의 임상적 관련성은 확실하지 않습니다. 이 약을 CYP2C19 저해제와 병용하는 것은 권장되지 않습니다.CYP2C19 저해제: 오메 프라졸, 에소메프라졸, 플루복사민, 플루옥세틴, 모클로메미드, 보리코나졸, 플루코나졸, 티클로피딘, 시프록솔루사민, 시메티딘, 카르바마제핀, 옥사카르바제 핀, 클로라페니콜 등).
 - (2)오메프라졸 1일 1회 80mg을 통시 또는 12시간 간격으로 이 약과 투여하였을 때 활 성 대사체 4% (부하용량) 그리고 40 % (유지용량)의 노출이 감소되었습니다. 이러 한 증가는 혈소판 응집 억제제 30% (유지용량) 및 21 % (유지용량) 감소와 연관되었 습니다. 에소메프라졸도 이 약과 유사한 상호작용이 있을 것으로 기대됩니다. 판도프라졸 또는 란소프라졸에서는 대사체 노출의 감소가 다소 낮게 관찰되었습니다.
 - (3) 판도프라졸 1일 1회 80 mg과 병용 치료하는 동안 활성 대사체의 혈중 농도가 20%(부하용량) 그리고 14 % (유지용량) 감소되었습니다. 이러한 증가는 평균 소 환 판 응집 억제제의 15 % (부하용량) 및 11 % (유지용량) 감소와 연관되었습니다.
 - (4) 이 약과 다른 약물들의 병용투여에 의한 약력학적 및 독학적 상호작용을 조사하 기 위하여 임상 연구들이 시행되어 왔습다. 이 약물 아테롤롤, 니페디핀 각각 또는 아테롤롤 및 니페디핀 둘 다와 동시에 병용투여할 경우, 임상적으로 유의한 약력학적 상호작용은 관찰되지 않았습니다. 또한 이 약의 약리학은 페라브로피탈 또는 에스트로이드의 병용 투여로 유익하게 영향을 받지는 않았습니다. 디곡신 또는 테오필린의 약동학은 이 약과의 병용 투여로 변하지 않았습니다. 제산제 투여에

의해 이 약의 흡수정도는 변하지 않았습니다.

(4)장기간 와르파린 치료를 받는 환자들에게 있어서 클로피도그렐 75 mg을 병용하는 것은 CYP2C9의 기질이 되는 S-와르파린의 약동학 패턴이나 INR에 영향을 주지 는 않지만, 지혈작용에 독립적인 영향을 미치므로 이 약과 와르파린의 병용은 출혈의 위험을 증가시킵니다. 그러나 in vitro 에서 고정용 클로피도그렐은 CYP2C9 의 활성을 억제합니다.

CAPRIE 연구 결과에 의하면 이 약은 페니토인 또는 톨부타이드와 안전하게 병용 투여될 수 있는 것으로 나타났습다.

(5)CYP2C8의 기질 이 약과 CYP2C8에 의해 대사되는 약물(레파글리리드, 파클리타셀 등)을 병용투여 하는 경우, 병용약물의 혈중 농도가 증가할 수 있으므로 주의하여 야 합니다. 건강한 성인에서 클로피도그렐을 레파글리리드와 병용투여시 레파 글리리드의 노출이 증가하였고, in vitro 시험에서 클로피도그렐의 글루쿠로나이드 대사체에 의해 CYP2C8이 저해됨을 확인하였습니다.

(6)위에 언급된 특정 약물과의 상호작용 연구 이외에, 이 약을 투여 받아 임상 시험 (CAPRIE 및 CURE 연구)에 참여한 환자들은 이노제, 베타-차단제, 안지오텐신 전 환효소 억제제, 칼슘제칼차단제, 콜레스테롤 저해제, 관상동맥혈관 이완제, 혈당 강하제(인슐린과 인슐린), GPlIb/la 길항제, 항진균제와 호르몬 대체 요법에서 같이 다양한 종류의 약물을 병용 투여 받은 바 있으며, 임상적으로 유의한 유해 상호작 용을 나타내지 않았습다.

(7)경구항응고제, 연구되지 않은 경구항혈소판제, 그리고 장기 투여된 NSAIDs와 이 약 의 병용투여에 대한 자습입니다.

7. 일부 및 수유부에 대한 투여

- 임부 : 캣트와 토끼에게 이 약을 500 및 300 mg/kg/day 용량까지 각각 인체 치료용 량의 60배, 78배) 투여한 생식독성시험에서 수태능 이상 또는 태자 독성은 나타나 지 않았습다. 하지만, 임부를 대상으로는 적절한 대조군임이 시행되지 않았습다. 다. 동물을 대상으로 한 생식독성시험을 통해 항상 인체에서의 반응을 예견할 수 있는 것은 아니므로 의사의 판단에 의거하여 불명확 필요한 경우를 제외하고는 이 약을 임부에 투여해서는 안됩니다.
- 수유부 : 캣트를 대상으로 한 시험에서 이 약 및/또는 그 대사체는 모두 캣트의 우 유으로 분비되었습니다. 이 약이 인체의 모유로 분비되는 지에 대해서는 알려진 바 없습니다. 많은 약물이 인체내 모유로 분비되듯 또한, 수유중인 유아에서 중증 의 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 않았습다.

9. 고령자에 대한 투여

- 주로 순환 대사체의 혈장 농도는 젊고 건강한 자원자에 비해 고령 환자(≥75세)에서 유의하게 높았지만, 더 높은 혈장 농도로 인하여 혈소판응집 및 출혈 시간에 차 이가 나타나지는 않았습다.
- 고령자는 조절기능, 신기능, 간기능 등의 생리능이 저하 및 체중이 적은 경향이 있어 출혈 등의 이상반응이 나타나기 쉬우므로 감량 등을 고려하고, 환자적 상태 를 관찰하여 신중하게 투여합니다.

10.특정 환자에서의 사용

- 신기능 손상 환자

이 약 75 mg을 빈복 투여하였때, 주요 순환 대사체의 혈장 수치는 중증도의 신 기능 손상(크레아티닌청소율 30-60 mL/min) 또는 건강한 환자와 비교하여 중증의 신기능 손상 환자(크레아티닌청소율5~15 mL/min)에서 더 낮았습다. 비록 ADP-유도 혈소판 응집의 저해가 건강한 자원자에서 관찰된 것보다 낮았지만(25 %), 출 혈 시간의 연장은 1일 75 mg의 이 약을 투여받은 건강한 자원자와 비슷하였습다. 신기능 손상 환자에서 용량 조정은 필요하지 않습니다.

2) 신별

남녀간에 주요 순환 대사체의 혈장 농도의 유의한 차이는 관찰되지 않았습다. 남 녀간의 차이를 비교하는 소규모 시험에서, 여성의 경우 ADP-유도 혈소판응집 저해 가 더 적은 것으로 관찰되었지만 출혈시간 연정에서는 차이가 없었습다. 대규모 임상시험(허혈성질환 위험 환자를 대상으로 클로피도그렐 대 아스피린: CAPRIE) 결과, 임상적 이상반응과 실험실적 수치 비정상의 발생 빈도는 남녀간에 비슷하였 습다.

- 인종 : 중증도 또는 불명한 CYP2C19 대사의 결과를 주는 CYP2C19 allele의 유병률 은 인종/민족에 따라 차이가 있었습다.

11. 알코올에서의 처리

- 이 약의 과량투여시 출혈시간이 연장되고 출혈 합병증이 나타날 수 있습니다. 이 약의 해독제에 의존하지 발견되지 않았습다. 만약, 연장된 출혈 시간의 신속한 보정이 필요할 경우, 이 약의 효과를 역전시키기 위해 혈소판의 수혈을 할 수 습니다.

- 대규모 임상시험에서 이 약의 과량투여가 1례 보고되었습니다. 34세의 여성이 이 약 1,000 mg(이 약 75 mg 정제로는 14정에 해당)을 1회 복용하였으며, 투약과 관련 된 이상반응은 없었습다. 특정 치료는 시행되지 않았고, 그 환자는 후유증 없이 회복되었습니다.

건강한 자원자에게 이 약 600 mg(이 약 75 mg 정제로는 8정에 해당)을 1회 경구 투 여시 이상반응은 나타나지 않았습다. 출혈 시간은 1.7배 연장되었고, 이는 이 약 의 1일 치료량(1일 75 mg)에서 전형적으로 관찰된 것과 비슷합니다.
3) 이 약의 1회 경구투여시 마우스와 캣트에서는 1,500 또는 2,000 mg/kg(이 치사량이 었고, 비에서는 3,000 mg/kg) 치사량이었습니다. 급성독성 증상은 모든 종에서 구토,비배,하혈, 호흡, 후출관란과 위장관 출혈이었습다.

12.보관및 취급상의 주의사항

- 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관하십시오.
- 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 안전원이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않 으므로 이를 주의하십시오.

13.기타

- 이 약을 마우스와 캣트에 각각 78주, 104주 동안 77 mg/kg/day(인체 권장량의 25배 이상의 혈장 분배) 용량까지 투여하였을 때 중양은 발생하지 않았습다.
- 4세의 시험관내 시험(Ames test, 캣트의 간세포를 대용한 변 DNA-repair 시험, 치아치 헬스A 섬유유세포를 대상으로 한 유전자 돌연변이 시험)과 인체 임파구 의 중기 염색체 분석시험)과 한개의 생체내 시험(마우스에 경구 투여 후 선택시험) 에서 이 약에 의한 유전독성은 나타나지 않았습다.
- 이 약은 400 mg/kg/day(mn2)를 기초로 인체 권장량의 52배) 용량까지 경구투여 시 캣트의 암 - 수컷의 수태율에 영향을 주지 않았습다.
- 동물을 이용한 생식독성시험 결과 : 캣트의 수태는 몇 일반생식독성 시험에서 이 약 100 mg/kg/day 이상 투여시 자산자의 체중 저하가 관찰되었고(성후 5-8주), 기형 발생 시험 및 주산 - 수유기 시험에서 이 약 400 mg/kg/day(이상 투여시 암컷 자산자 의 체중 저하가 관찰되었습니다(성후 5-7주 및 5-9주).

【저장방법】 기밀용기, 실온(1~30℃)보관

【사용기한】 외부포장에 표시된 사용기한내에 사용하십시오.

【포장단위량】 30, 100정

【소비자문의】 080-203-6000(수신자 요금부담)

※ 본 약품들은 엄격한 품질관리를 받힌 제품입니다. 만약 구입시 사용(유효)기한이 경과되었거나 변질, 변색 또는 오묘되거나 손상된 제품이 발견될 경우에는 구입한 약품을 통하여 교환하여 드립니다.

※참투병 시 작성(개정)일자 이후 변경된 내용은 코오롱제약 홈페이지(http://www.kolonpharm.co.kr)나 소비자보호실(Tel.: 080-203-6000)에서 확인할 수 있습니다.

※자재한 약품명 정보는 약품등록정보시스템(http://nedrug.mfds.go.kr)의 약품 검색편을 참조하십시오.

제조/외판 : 판매명: 코오롱제약주) 대전광역시 대덕구 문래서로 18번길 45

제조자 : 대용바이오주) 경기도 안산시 고단로 18

최초 작성연월일 : 20061218

최종 개정연월일 : 20190412

❖ 코오롱제약