

죽상동맥경화성 증상의 개선

일양클로피도그렐정75mg
(환산수소클로피도그렐)

성상
성분·함량

본문서의 원형 필름코팅정제

1정 중

환산수소클로피도그렐 USP (클로피도그렐로서 75mg)

97.875mg

약리작용

- 클로피도그렐은 다음과 같은 작용기전들로 인해 항혈판 및 항혈전효과를 나타낸다.
 - 1. 혈전형성에 중요한 역할을 하는 것으로 알려진 ADP에 의해 유도되는 혈소판 응집을 억제한다.
 - 2. 경구 투여된 후 2에서 4시간을 받아 혈상치 자체가 되어
 - ADP 수용체를 변형시킴으로써 ADP가 ADP 수용체와 결합하는 것을 방해함.
 - ADP에 의해 일어나는 피브린노드와 GP IIb/IIIa복합체의 결합을 억제함.
 - ADP에 의해 유도되는 혈소판응집촉작 작용을 적절히 억제함.
 - 3. ADP 수용체를 비가역적으로 변형시킴으로써, 클로피도그렐이 작용하게 된 혈소판의 수명이 대략 때까지(약 7일) 응집 억제 효과를 나타내게 됨.

효능·효과

- 뇌졸중, 심근경색 또는 말초동맥질환에 있는 환자에서 죽상동맥경화성 증상의 개선
- 급성관상동맥증후군 불안정성 협심증 또는 비Q파 심근경색 환자에서 이차적 심근경색 또는 관상동맥재협착(POC)을 예방하거나 하지 않은 경우 및 관상동맥회복술(CABG)을 받았거나 받을 환자를 포함하여 있는 환자에서 죽상동맥경화성 증상성합관계 이상으로 인한 사망, 심근경색, 뇌졸중 또는 불응성 허혈의 개선

용법·용량

- 뇌졸중, 심근경색 또는 말초동맥질환에 있는 환자에게 투여 시:
 - 음식물의 섭취와 상관없이 1일 1회 1정(75mg)을 투여함.
- 급성관상동맥증후군 불안정성 협심증 또는 비Q파 심근경색에 있는 환자에게 투여 시:
 - 이 약 300mg을 초회 투여하고, 이후에 1일 1회 1정(75mg)을 음식물의 섭취와 상관없이 유지 용량으로 투여함. 이 때, 아스피린 75 - 325mg을 1일 1회 이 약과 병용투여하여야 함. 고려자 또는 신장환 환자에 대한 용량 조절은 필요하지 않음.

사용상의
주의사항

- 경고
 - 혈전성 혈소판감소성 자반종(TTP) : 이 약 사용 후에도 TTP가 보고되었으며, 때때로 단기간 사용(2주 이내) 후에도 보고되었음. TTP는 즉시 치료를 요하는 잠재적으로 치명적 질환으로, 사망에 이르는 경우가 많음. 혈소판감소, 미소혈관 용혈성 빈혈(분열적혈구 발견), 적혈구 파괴(비대형 혈소판에서 관찰), 신장학적 소견, 신부전 및 발열을 특징적으로 나타냄. 임상상에서, 이 약을 투여받은 17,500명 이상의 환자에서 TTP는 나타나지 않았으나, 전제적인 사망 후 사용에 의하여 이 약을 투여받은 적이 있는 환자 백만 명 당 약 42건의 비율 또는 백만 인년(백 인년 당 약 11건의 비율)로 보고되었음. 한편, 이 질환(TTP)의 기저발생률은 백만 인년(백 인년 당 약 42건)으로 추정됨.
- 다른 환자에게 투여하지 마시오.
 - 1) 이 약 또는 이 약의 구성 성분에 과민증이 있는 환자
 - 2) 투여 당시 소화성궤양 또는 두개내 출혈과 같은 병적인 출혈이 있는 환자
- 다른 환자에게는 신중히 투여하십시오.
 - 1) 위장관 출혈 환자
 - 이 약은 출혈시간을 연장함. 대규모 임상시험인 CAPRIE에서, 아스피린에 의한 위장관 출혈률은 2.7%인 반면, 이 약에 의한 위장관 출혈률은 2.0%였음. CURE 연구에서, 위 약과 아스피린을 투여한 환자군에서 위장관 출혈률이 0.7%인 반면, 이 약과 아스피린 투여군에서는 1.3%로 나타났음.
 - 2) 출혈 경향을 가진 병력(예를 들어) 있는 환자 및 출혈 위험이 증가한 환자
 - 이 약은 출혈 시간을 연장시키므로 출혈이 심할 수 있는 병력을 가진 환자(특히, 위장관 및 근위내 병변)에게는 주의하여 투여하여야 함. 또한 다른 항혈소판제와 마찬가지로, 이 약은 악성 수혈 또는 다른 병리상태 등과 인해 출혈 위험이 증가한 환자에게는 신중하게 투여하여야 함. 환자가 수혈을 받기 전에 예정되어 있으며, 항혈소판 효과가 비일시적이지 않은 경우에는 수혈 5일 내지 7일전에 이 약의 투여를 중단하여야 함. 이 약을 복용하는 환자는 위장관내 병변을 야기할 수 있는 약물(아스피린과 그 외 비스테로이드성 소염제 NSAIDs) 등과 병용시 주의하여야 함.
- 간기능 손상 환자
 - 출혈성 소인이 있는 중증의 간질환 환자에게는 이 약의 사용 경향이 제한적임. 이런 환자에게 이 약은 신중하게 투여하여야 함.
- 중증의 신기능 손상 환자
 - 중증의 신부전 환자에 대한 이 약의 사용 경향이 제한적이므로, 이런 환자에게 이 약은 신중하게 투여하여야 함.
- 이상반응
 - 이 약의 이상반응은 이 약을 1년 이상 투여한 9,000명을 포함한 17,500명 이상의 환자를 대상으로 평가되었음. 이 약의 전반적인 내약성은 연령, 성별, 인종과 관계없이 아스피린과 비슷하였음. 이상반응 발현으로 투여를 중단한 환자는 대략 아스피린과 같은 빈도(3%)였음. CAPRIE 및 CURE 연구에서 관찰된 임상적으로 중요한 이상반응은 아래와 같음.

1) 출혈장애

- CAPRIE 연구에서, 이 약과 아스피린 투여군에서 전반적인 출혈의 발생빈도는 동일함(0.93%), 중증의 출혈 발생빈도는 이 약 투여군에서 1.4%, 아스피린 투여군에서 1.6%로 각각 나타났음. 구체적으로 살펴보면, 전반적인 위장관 출혈률이 이 약 투여군에서 2.0%였고, 이중 0.7%가 입혈을 필요로 하였음. 반면, 아스피린을 투여한 환자군의 경우, 위장관 출혈률이 2.7%였고, 입혈이 필요한 경우는 1.9%였음. 그 외에 기타 출혈의 발생빈도는 이 약 투여군에서 7.3%로서, 아스피린(6.5%)의 경우보다 높았음. 그러나, 이 중에서도 중증의 출혈 발생빈도는 두 치료군에서 유사한 것으로 나타났음(0.6% 대 0.4%). 또한, 자반/자상(purpura/bruising)과 비출혈(epistaxis)이 가장 빈번하게 발생하였으며, 혈중, 혈뇨, 안구출혈주주 결막 부위를 일 년 이내에 보고되었음. 두개내 출혈률은 아스피린의 경우 0.5%이고 이 약은 0.4%였음.
- CURE 연구에서 위약과 아스피린을 투여한 환자군에서 위와 아스피린을 병용투여한 환자군에서 위장관 출혈 및 기타 출혈이 증가되었음. 위장관 출혈의 발생빈도 2.7% 대 3.7%, 기타 출혈의 발생빈도 2.4% 대 5.1%. 위장관 출혈이 주로 발생되는 위장은 위장경쟁 및 천자(puncture) 부위 등이었음. 위약과 아스피린을 투여받은 환자군과 비교하여 이 약과 아스피린을 병용투여 받은 환자군에서 사망을 유발하는 출혈의 발생빈도 증가는 통계적으로 유의하지 않았음(1.8% 대 2.2%). 두 치료군에서 치명적인 출혈의 발생빈도는 차이가 없었음(두 군 모두 0.2%). 사망을 유발하지 않는 위장관 출혈의 발생빈도는 위약과 아스피린 투여군에 비해 이 약과 아스피린 투여군에서 유의하게 높았고 (1.0% 대 1.6%), 두 치료군에서 두개내 출혈률은 0.1%로 동일하였음.
- CURE 연구에서, 이 약과 아스피린 병용투여군에서의 출혈률은 아래의 표와 같음.

증상	Clopidogrel (+aspirin) (n=6,259)	위약 (+aspirin)* (n=6,303)	P-value
주요한 출혈	3.7**	2.7**	0.001
▶사망을 유발하는 출혈	2.2	1.8	0.13
-심장성	0.2	0.2	
-5g/dL 헤모글로빈 이하	0.9	0.9	
-수술적 중재가 요구	0.7	0.7	
-출혈성 뇌졸중	0.1	0.1	
-변력적 사용이 요구	0.5	0.5	
-수혈을 요구(≥ 4 units)	1.2	1.0	
▶기타 주요한 출혈	1.6	1.0	0.005
-상당할 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	
기타한 출혈***	5.1	2.4	(0.001)

*작업한 다른 표준오류에서 치료군 사용되었음.

** Clopidogrel + aspirin에 의한 주요한 출혈 증상의 발현율은 aspirin에 대해 동일하게 나타났음.

(100mg = 2.6% ; 100~200mg = 3.5% ; 200mg = 4.9%)

*** 위약 + aspirin에 의한 주요한 출혈 증상의 발현율은 aspirin에 대해 동일하게 나타났음.

(100mg = 2.0% ; 100~200mg = 2.3% ; 200mg = 4.0%)

이로 인해, 약물의 투여가 정당화되었음.

CURE 연구에서, 대상 환자의 02%가 해마 및 저혈당성 해마를 투여받았으며 이들 환자의 출혈률은 이 약의 전반적인 결과와 유사하였음. 최소한 수혈 5일 전부터 이 약의 투여를 중지한 환자에서 관상동맥회복술이후 7일 이내에 주요한 출혈이 추가로 관찰되지 않았음. 이 약과 아스피린 투여군에서 4.4%, 위약과 아스피린 투여군에서 5.3%, 관상동맥회복술 이전 5일 이내에 이 약을 투여 받은 환자군에서, 출혈성 증상의 발현율은 이 약과 아스피린 투여군에서 9.6%, 위약과 아스피린 투여군에서 6.3%였음.

2) 혈액학적 장애(중증빈혈, 중증혈구소중성, 두개내 출혈 등)

- CAPRIE 연구에서, 중증의 혈구소중성(0.45G/L)이 6세 발생하였는데, 이중 이 약 투여군에서 4세(0.04%), 아스피린 투여군에서 2세(0.02%) 발생하였음. 이 약을 투여한 환자 9,589명 중 2명의 환자에서 0.02% 나타났음. 아스피린을 투여한 환자에서는 이러한 증상이 나타나지 않았음. 이 약 투여군의 4명의 환자 중, 2명은 사사독성 혈액양상을 보이고 있었으며 다른 1명은 이 약의 일시적 중단 후 회복되어 임상시험에 복귀하였음.
- 이 약과 혈액학적 장애와 관련된 위험을 평가한 연구에서, 중증의 혈구소중성 발생률은 0.8%였음(0.45G/L).
- 재생혈량성 빈혈이 이 약 투여군에서 1세 발생하였음. 중증의 혈소판감소성(80G/L) 발생률은 이 약 투여군에서 0.2%, 아스피린 투여군에서 0.1%였으며, 혈소판 수가 30G/L 이하로 감소한 사례는 매우 드물게 보고되었음.
- CURE 연구에서, 혈소판감소성 발생률은 이 약과 아스피린 투여군에서 19명, 위약과 아스피린 투여군에서 24명, 무작위군 발생률은 각각 3명(0.0%) 유사하게 나타났음. 이 약의 골수독성 위험은 상당히 낮지만, 이 약을 투여한 환자에서 몇 차례 다른 감염 증상이 나타날 경우에는 골수독성의 가능성을 고려해야 함.

3) 위장관계 증상

CAPRIE 연구에서, 전반적으로 이 약을 투여한 환자에서 위장관계 증상(예를 들어, 복부통, 소화 불량, 위장염 또는 변비)의 발생빈도는 27.1%인데 비해, 아스피린을 투여한 환자에서는 28.8%였음. CURE 연구에서의 위장관 증상의 발생빈도는 이 약과 아스피린 투여군에서 11.7%, 위약과 아스피린 투여군에서 12.3%였음. CAPRIE 연구에서, 소화성궤양 또는 십이지장 궤양의 발생빈도는 이 약 투여군은 0.7%, 아스피린 투여군은 1.2%였음. CURE 연구에서는 소화성궤양 또는 십이지장 궤양의 발생빈도는 이 약과 아스피린 투여군에서 각각 0.4%, 위약과 아스피린 투여군에서 0.3%였음. CAPRIE 연구에서, 설사는 아스피린 투여군에서 3.4%인데 비해 이 약 투여군에서는 4.5%에서 보고되었음. 하지 및 중증의 기타 나타내지 않았음. 이 약 투여군 0.2%, 아스피린 투여군 0.1%. CURE 연구에 의하면, 설사가 이 약과 아스피린 투여군에서 2.1%, 위약과 아스피린 투여군에서 2.2% 나타났음. CAPRIE 연구에서, 위장관계 이상반응으로 투여를 중단한 환자의 빈도는 이 약 투여군에서 3.2%, 아스피린 투여군에서는 4.0%였음. CURE 연구에 의하면, 위장관계 이상반응으로 인해 투여가 중단된 환자의 빈도가 위약과 아스피린 투여군에서 0.8% 인데 비해 이 약과 아스피린 투여군에서는 0.9%였음.

4) 발진 및 기타 피부 질환

- CAPRIE 연구에서, 이 약을 투여한 환자군의 피부 및 피부 부속기관에서 이상반응 발생빈도는 15.8%였으며, 아스피린을 투여한 환자군에서는 13.1%였음(대중 중 이상반응 0.5%). CURE 연구에서의 피부 및 피부 부속기관의 이상반응 빈도는 이 약과 아스피린 투여군에서는 4.0%, 위약과 아스피린 투여군에서는 3.5%였음. CAPRIE 연구에서, 피부 및 피부 부속기관의 이상반응으로 이 약의 투여를 중단한 환자의 전반적인 발생 빈도가 1.5%인 반면, 아스피린 투여군에서는 0.8%였음. 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%였음.
- 5) CAPRIE의 임상 연구에서 이 약의 관련성과 관계없이 이 약을 투여한 환자군에서 그 발현율이 2.5% 이상인 이상반응은 아래와 같음. 평균 치료기간은 20개월이었으며, 최종 치료기간은 3년이었음.

* CAPRIE 연구에서 이 약을 투여한 환자군에서 2.5% 이상 나타낸 이상반응

증상	Clopidogrel (n=9,589)	Aspirin (n=9,586)
전신 질환		
홍혈	8.3(0.2)	8.3(0.3)
사고성 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)
신혈관 질환		
부종	4.1(0.1)	4.5(0.1)
고혈압	4.3(0.1)	5.1(0.1)
중증 및 말초 신경계 질환		
통증	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)

증상	Clopidogrel (n=9,589)	Aspirin (n=9,586)
근육-골격계가 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/자상	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)
호흡근관	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)
비뇨계가 질환		
요로감염	3.1(0)	3.5(0.1)

이 CURE 연구에서, 이 약의 관련성과 관계없이 이 약을 투여받은 환자군에서 그 발현율이 2.0% 이상인 이상반응은 아래와 같음.

증상	%빈도(%중환)	
	Clopidogrel (+aspirin)*(n=6,259)	위약 (+aspirin)*(n=6,303)
전신 질환		
통풍	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 표준용법제가 치료 중 사용되었습니다.

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 증상들의 빈도는 아스피린 투여군(CAPRIE 연구에서) 또는 위약과 아스피린 투여군(CURE 연구에서)과 유사하였습니다.

- 자율 신경계 : 심신, 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 : 통풍, 고요산혈증, 비단백질성 질소(NPN)의 증가
- 근골격 질환 : 관절염, 관절증
- 혈소판 출혈과 응고 질환 : 위장관 출혈, 혈중, 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 이 약 투여와 관련 없이 1% 이하로 드물게 보고되었던 임상적으로 중요하고 발현 가능성이 있는 중증의 이상반응은 다음과 같습니다. 일반적으로 이들 중증의 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 위염증, 십이지장 궤양, 위궤양, 천공성 위궤양, 상부 위궤양 궤양 출혈, 고창
- 간과 담낭성 질환 : 빌리루빈혈중, 간염성 간염, 지방간
- 혈소판 출혈과 응고성 질환 : 출혈성 관절증, 혈소중, 거혈, 두개내출혈, 후복막 출혈, 수술상처출혈, 안구출혈, 폐출혈, 자발성 알레르기 혈소판감소증, 출혈시간 증가
- 적혈구 질환 : 재생불량성 빈혈, 혈색소감소 빈혈
- 생식 질환 : 여성 : 월경 과다
- 호흡기계 질환 : 혈중증
- 피부 및 피부 부속기관의 질환 : 대수포진, 홍반성 피진, 반점성구진, 두드러기
- 비뇨기계 질환 : 신기능 이상, 급성 신부전

9) 위약에서와 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, 근골격계, 안구결막, 안구내 망막 부위 및 기도 부위에서의 출혈, 비출혈, 혈뇨 및 수술 상처의 출혈
- 치명적인 출혈특히 두개내로 위장관계 및 후복막강 출혈
- 매우 드물게, 무관절성, 자발성혈관성 빈혈(발혈구 감소증 및 혈전성 혈소판감소성 자반증(TTP) : TTP는 이 약을 투여 받은 11,300명 이상의 환자가 참가한 임상연구(1년 넘게 이 약을 투여 받은 7,000명 이상의 환자 포함)에서는 관찰되지 않았습니다.

* 면역계 질환 : - 매우 드물게, 아나필락토이드 반응

* 정신계 질환 : - 매우 드물게, 혼동, 환각

* 신경계 질환 : - 매우 드물게, 미각 이상

* 혈관계 질환 : - 매우 드물게, 혈관염, 저혈압

* 호흡기계 질환 : - 매우 드물게, 기관지염

* 위장관계 질환 : - 매우 드물게, 대장염, 대장성 또는 림프구성 대장염 포함, 핵장염

* 간담도계 질환 : - 매우 드물게, 간염

* 피부 및 피하조직 질환 : - 매우 드물게, 반점성구진 또는 홍반성 피진, 두드러기, 소양증, 혈관부종, 수포성 피부염(다형홍반, 스티븐스-존슨 증후군 등), 습진, 판막대선

* 근골격계 질환 : - 매우 드물게, 관절염, 관절염, 근육통

* 신장 및 비뇨기계 질환 : - 매우 드물게, 사구체염증

* 전신 장애 및 투약부위 이상 : - 매우 드물게, 발열

* 감시치 이상 : - 매우 드물게, 간기능 수치 비정상, 혈액 크레아티닌 증가

5. 일반적 주의

- 이 약은 출혈 시간을 연장시키므로 환자가 수술을 받기로 예정되어 있으며, 항혈소판 효과가 바람직하지 않은 경우에는 수술 5일 내지 7일 전에 이 약의 투여를 중단하여야 합니다.
- 전 도 수술이 출혈이 많지는 데 보통의 경우보다 오래 소요될 수 있음을 환자에게 알려주어, 출혈 이상이 발생할 경우 즉시 의사에게 보고하도록 지도해야 합니다. 환자는 수술 계획 전 또는 서로 약물을 복용하기 전에 이 약을 복용하고 있음을 의사와 치료의사에게 알려야 합니다.
- 생물학적 기능검사를 토대로 신중한 전술이 필요한 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 혈구수정(blood cell count determination) 또는 다른 적절한 한 검사를 즉시 고려하여야 합니다.
- 상호작용
 - 단백질 lb/lla 제제 : 이 약과 단백질 lb/lla 제제 사이에 약력학적 상호작용이 있을 수 있으므로, 병용투여시 주의하여야 합니다.
 - 아세트산 : 이 약과 아세트산 사이에 약력학적 상호작용이 있을 수 있으므로, 병용투여시 주의하여야 합니다. 아세트산은 ADP-무효성 효소인 COX에 대한 이 약의 억제 효과를 변화시키지 않았지만, 이 약은 플라노-유도성 혈소판 응집에 대한 아세트산의 효과를 상감시켰습니다. 그러나, 1일 2회 500mg의 아세트산과 이 약과 1일간 병용 투여한 경우, 이 약에 의하여 출혈시간의 연장이 유하게 증가되지 않았습니다. 이 약과 아세트산(1회 1회 75 - 325mg)을 1년까지 병용투여한 사례가 있습니다.
 - 비스테로이드성 소염제(NSAIDs) : 건강한 자에서는 아세트산으로 한 임상시험에서 이 약과 나프록센을 병용투여에 의해 상처 위양과 출혈이 증가되었습니다. 그러나, 다른 비스테로이드성 소염제에 이 약의 병용투여에 대한 연구가 없으므로 현재로서는 모든 비스테로이드성 소염제와 위양과 출혈의 위험성을 증가시키지 않는다는 확실하지 않습니다. 따라서, 비스테로이드성 소염제와 이 약은 신중하게 병용투여하여야 합니다.
 - 혈전용해제 : 최근에 심근경색을 경험한 환자는 항혈소판제 이 약과 t-PA 및 헤파린을 함께 병용투여했을 때의 안전성을 평가하였습니다. 이 때, 임상적으로 유익한 출혈의 발생 빈도는 아스피린을 t-PA 및 헤파린과 병용투여했을 때에 관찰된 것과 유사하였습니다.
 - 주사용 항응고제 : 건강한 자에서는 대조군인 연구에서 이 약은 응고에 대한 헤파린의 효과를 변화시키지 않았으며 또한 헤파린 투여용량을 조절할 필요가 없었습니다. 헤파린의 병용투여에 이 약의 약한 혈소판응집 억제효과가 영향을 미치는 않았지만, 그러나, 이 약과 헤파린 사이에 약력학적 상호작용이 있을 수 있으므로, 병용투여시 주의하여야 합니다.
 - 강구용 항응고제 : 외과적인 이 약을 병용투여시 출혈의 위험성이 증가하므로, 이 두 약물은 신중하게 병용투여하여야 합니다.
- 기타 병용 치료
 - 이 약과 다른 약물의 병용투여에 의한 약력학적 및 약동학적 상호작용을 조사하기 위해 많은 임상 연구들이 시행되어 왔습니다.
 - (1) 이 약을 여러종류의 나트륨과 2가지 또는 여러종류의 나트륨과 동시 병용투여할 경우, 임상적으로 유익한 약력학적 상호작용은 관찰되지 않았습니다. 또한 이 약의 약력학적 효과는 페니실린, 시메티딘 또는 에스테로겐의 병용 투여로 유하게 영향을 미치는 않았지만, 디클로 또는 데오미린의 약동학은 이 약의 병용 투여로 변하지 않았습니다. 제산제 투여에 의해 이 약의 흡수속도는 변하지 않았습니다.
 - (2) 인체 간 마이크로졸을 이용한 시험결과 이 약은 CYP450 효소중 CYP2C3의 활성을 억제합니다. 비록 이 약은 페니토인, 티부텐, 토피라메이드, 오피딘, 토피라메이드, 플루바스, 티부텐, 비스테로이드성 소염제들과 같이 CYP2C3에 의해 대사는 약물의 대사를 억제하여 이들 약물의 혈중농도를 증가시킬 수 있으나, CAPRIE 연구 결과에 의하면 이 약은 페니토인 또는 토피라메이드와 안전하게 병용투여할 수 있는 것으로 나타났습니다.
 - (3) 위약 연구된 특정 약물의 상호작용 연구 이외에, 이 약을 투여 받아 임상 시험 CAPRIE 및 CURE 연구에 참여한 환자들에는 이뇨제, 베타-차단제, 안진염진, 전신마취 억제제, 칼슘길항제, 콜레스테롤 저하제, 골상동해제인 이뇨제, 혈당강화제(인슐린) 포함, 항진제와 호르몬 대체 요법제와 같이 다양한 종류의 약물을 병용 투여 받은 바 있으며, 임상적으로 유해한 위약 상호작용을 나타내지 않았습니다.

7. 양분 및 수유에 대한 투여

- 임부 : 컷트와 토끼에게 이 약을 500 및 300mg/kg/day 용량까지각각 인체 치료용량의 65배, 78배 투여한 생식독성시험에서 수태 이상 또는 태자 독성은 나타나지 않았습니다. 그러나, 임부를 대상으로는 적절한 대조군이 사용되지 않았으므로, 동물을 대상으로 한 생식독성시험을 통해 항상 인체에서의 반응을 예견할 수 있는 것은 아니므로 임신의 판단에 의거하여 병용이 필요한 경우를 제외하고는 이 약을 임신부에게 투여해서는 안됩니다.
- 수유부 : 컷트를 대상으로 한 시험에서 이 약 및/또는 그 대사체는 모유 중으로 분비되었습니다. 이 약이 인간의 모유로 분비되는 지에 대해서는 알려진 바 없습니다. 많은 약물이 인체나 모유로 분비되므로 또한 수유중인 유아에서 중증의 이상반응을 일으킬 수 있기 때문에 수유부에 대한 약물의 중요성을 고려하여 수유를 중단할 것까지 약물 투여를 중단할 것인지 결정하여야 합니다.
- 노인에 대한 투여 : 노년에서의 안전성과 유효성은 확립되지 않았습니다.
- 운전 및 기계 조작에 대한 영향 : 이 약 투여에 의하여 환자의 운전 기능 또는 심리적 작용에 영향을 미치지 않는 것으로 관찰되었습니다.
- 고령자에 대한 투여 : 주요 순환 대사의 혈장 농도는 고령 건강한 자에게 비해 노인 환자(≥75세에서) 유익하게 높았지만, 더 높은 혈장 농도로 인하여 혈소판응집 및 출혈 시간에 차이가 나타나는 것은 아닙니다. 따라서 노인 환자에 대한 용량 조정은 필요하지 않습니다.
- 특정 환자에서의 사용
 - 신기능 손상 환자 : 이 약 75mg을 빈번 투여하였을 때, 주요 순환 대사의 혈장 수치는 중증도의 신기능 손상(크레아티닌 청소 30 - 60ml/min) 또는 건강한 환자와 비교하여 중증의 신기능 손상 환자(크레아티닌 청소 5 - 15ml/min)에서 더 낮았습니다. 비록 ADP-유도 혈소판 응집의 저해가 건강한 자에서와 관찰된 것보다 낮았지만(25%), 출혈 시간의 연장은 1일 75mg의 이 약을 투여받은 건강한 자에서와 비슷하였습니다. 신기능 손상 환자에서 용량 조정은 필요하지 않습니다.
 - 신장 : 남자에게 주요 순환 대사의 혈장 농도는 유익한 차이는 관찰되지 않았습니다. 남자와의 차이를 비교하는 대규모 시험에서 여성의 경우 ADP-유도 혈소판응집 저해가 더 적은 것으로 관찰되었지만 출혈시간 연장은 차이가 없었습니다. 대규모 임상시험(혈소판응집을 위한 환자)을 대상으로 클로피도그렐 및 아스피린 CAPRIE의 결과, 임상적 이상반응과 실험혈액 수치 비정상성의 발생 빈도는 남자에게 비슷하였습니다.
 - 인종 : 인종에 따른 약동학적 차이는 연구된 바 없습니다.
- 과량투여시의 처리 : 이 약의 해독제는 아직까지 발견되지 않았습니다. 만약, 연장된 출혈 시간의 신속한 보정이 필요한 경우, 이 약의 효과를 역전시키기 위해 혈소판의 수혈을 할 수 있습니다.
- 대규모 임상시험에서 이 약의 과량투여가 1회 보고되었습니다. 34세의 여성이 이 약 1,050mg(이 약 75mg정제로는 14정제)을 1회 복용하였으며, 투약과 관련된 이상반응은 없었습니다. 투약 치료는 시행되지 않았고, 그 환자는 후유증없이 회복되었습니다.
- 건강한 자에게서 이 약 600mg(이 약 75mg정제로는 8정제)을 1회 경구 투여시 이상반응은 나타나지 않았습니다. 출혈 시간은 17배 연장되었고, 이는 이 약의 1회 치료용량 1일 75mg에서 전향적으로 관찰된 것과 비슷합니다.
- 이 약의 1회 경구투여시 마우스와 컷트에서는 1,500 또는 2,000mg/kg이 치사량이고, 비에서는 3,000mg/kg이 치사량이었습니다. 급성독성 증상은 모든 종에서 구토비배설, 설하, 호흡 곤란과 위장관 출혈이었습니다.
- 보관 및 취급상의 주의사항
 - 아래의 손이 닿지 않는 곳에 보관하십시오.
 - 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의하십시오.
- 기타
 - 이 약을 마우스와 컷트에 각각 7주, 104주 동안 77mg/kg/day(인체 권장량의 2배) 이상의 혈장 농도에 용량까지 투여하였을 때 중증은 발생하지 않았습니다.
 - 4개의 시험(시험 Ames test, 컷트의 간세포 대사로 한 DNA-repair 시험, 체이즈 테스트, 생식세포 대사로 한 유전자 돌연변이 시험)과 인체 임파구의 중기 형성체 분석(시험) 한 개의 생체 시험(마우스에 경구 투여 후 시험)에서 이 약에 의한 유전독성은 나타나지 않았습니다.
 - 이 약은 400mg/kg/day(mg/m²)를 기준으로 인체 권장량의 52배 용량까지 경구투여시 컷트의 이 수컷의 수태율에 영향을 주지 않았습니다.
 - 동물을 이용한 생식독성 시험 결과 : 컷트의 수태는 및 일반생식독성 시험에서 이 약 100mg/kg/day 이상 투여시 자손의 체중 저하가 관찰되었고(생후 5~8주), 기형발생 시험 및 주산 - 수유기 시험에서 이 약 400mg/kg/day 이상 투여시 알컷 자손의 체중 저하가 관찰되었습니다(생후 5~7주 및 5~9주).
- 30, 100정
- 가용성 : 실온보관(-30°C)

* 본래품은 엄격한 품질관리를 필한 제품입니다.
만약 구입시 사용기한이 경과되었거나 변질, 변색 또는 오손된 제품이 발견될 경우에는 구입하신 자점이나 사무소를 통해 교환하여 드리며, 재정리업체가 고시한 '소비자피해보상규정'에 의거 정당한 소비자피해에 대해 보상을 드립니다.



일양약품주식회사

경기도 용인시 기흥구 하갈동 182-4
소비자상담실 : 080-021-1010(수신자요금부담전화)
학술상담실 : 02 - 570 - 3888 홈페이지 www.il-yang.co.kr