

뇌졸중, 심근경색, 말초동맥질환 예방

크리빅스 정

(클로피도그렐 75mg)

항혈소판제 계통의 약물들은 혈소판의 활성화를 억제함으로써 혈소판응집에 의한 혈전생성을 방지하는 약물입니다. 혈전생성은 뇌혈관, 관상동맥에서 죽상동맥경화를 일으키는 주요기전 중 하나로 인식되고 있으며, 따라서 아스피린과 같은 항혈소판약물은 오랫동안 뇌졸중 및 심근경색 예방의 목적으로 사용되어 왔습니다. 최근에 개발된 클로피도그렐을 주성분으로 하는 **크리빅스**는 비교임상실험을 통해 기존의 항혈소판제 중 표준약물이라 할 수 있는 아스피린에 비해 향상된 유효성과 안전성이 입증된 제제입니다.

【원료약품 및 그 분량】 1정 중

황산수소클로피도그렐(USP) 97.875mg
(클로피도그렐로서 75mg)

【약리작용 및 특징】

- 크리빅스**는 혈소판에 존재하는 ADP 수용체를 변형시킴으로써 ADP에 의해 유도되는 혈소판응집을 비가역적으로 억제합니다.
- 크리빅스**이 일단 혈소판에 작용하게 되면, 비가역적인 억제효과로 인해 혈소판의 수명이 다할 때까지(약 7일) 응집억제효과를 나타냅니다.
- 크리빅스**는 음식물의 섭취에 영향을 받지 않으며, 경구투여 2시간 후에 유의한 혈소판응집억제효과가 나타납니다.
- 아스피린과의 비교임상결과 클로피도그렐은 효능 및 안전성 면에서 아스피린에 비해 유의한 개선을 보였습니다.

【성상】

분홍색의 원형 필름코팅정

【효능·효과】

- 뇌졸중, 심근경색 또는 말초동맥질환이 있는 환자에서 죽상동맥경화성 증상의 개선
- 급성관상동맥증후군(불안정성 협심증 또는 비Q파 심근경색 환자)에 있어서, 약물치료 또는 관상중재시술(PCI)(stent 시술을 하거나 하지 않은 경우) 및 관상동맥회로우회술(CABG)을 받았거나 받을 환자를 포함하여 있는 환자에서 죽상동맥경화성 증상(심혈관계 이상으로 인한 사망, 심근경색, 뇌졸중 또는 불응성 허혈)의 개선

【용법·용량】

- 뇌졸중, 심근경색 또는 말초동맥질환이 있는 환자에게 투여 시 :
음식물의 섭취와 상관없이 1일 1회 1정(75mg)을 투여한다.
- 급성관상동맥증후군(불안정성 협심증 또는 비Q파 심근경색)이 있는 환자에게 투여 시 :
이 약 300mg을 최초 투여하고, 이후에 1일 1회 1정(75mg)을 음식물의 섭취와 상관없이 유지 용량으로 투여한다. 이 때, 아스피린 75~325mg을 1일 1회 이 약과 병용투여하여야 한다. 고령자 또는 신질환 환자에 대한 용량 조절은 필요하지 않다.

【사용상의 주의사항】

- 경고**
혈전성 혈소판감소성 자반증(TTP) : 이 약 사용 후에 드물게 TTP가 보고되었으며, 때때로 단기간 사용(2주 이내) 후에도 보고되었다. TTP는 즉시 치료를 요하는 잠재적으로 치명적인 수 있는 증후군으로서, 혈소판감소증, 미소혈관 용혈성 빈혈(분열적혈구[절단된 적혈구]가 미세도말표본에서 관찰), 신경학적 소견, 신부전 및 발열을 특징적으로 나타낸다. 임상시험에서, 이 약을 투여받은 17,500명 이상의 환자에서 TTP는 나타나지 않았으나, 전 세계적 인 시판 후 사용에 의하여 이 약을 투여받은 적이 있는 환자 백만 명 당 약 4건의 비율 또는 백만 인년(人年) 단위 당 약 11건의 비율로 보고되었다. 한편, 이 질환(TTP)의 기저발생률은 백만 인년(人年) 단위 당 약 4건으로 추정된다.
- 다음 환자에는 투여하지 말 것.**
 - 이 약 또는 이 약의 구성 성분에 과민증이 있는 환자
 - 투약 당시 소화성궤양 또는 두개내 출혈과 같은 병적인 출혈이 있는 환자
- 다음 환자에는 신중히 투여할 것.**
 - 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.
 - 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 안구내 병변)에게는 주의하여 투여하여야 한다. 또한 다른 항혈소판제와 마찬가지로, 이 약은 외상, 수술 또는 다른 병리상태 등으로 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 등)과 병용시 주의하여야 한다.
 - 간기능 손상 환자**
출혈성 소인이 있는 증후군의 간질환 환자에게는 이 약의 사용 경험이 제한적이다. 이런 환자에는 이 약은 신중하게 투여하여야 한다.
 - 중증의 신기능 손상 환자**
중증의 신부전 환자에 대한 이 약의 사용 경험이 제한적이므로, 이런 환자에는 이 약은 신중하게 투여하여야 한다.
- 이상반응**
이 약의 안전성은 이 약을 1년 이상을 투여한 9,000명을 포함한 17,500명 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 및 CURE 연구에서 관찰된 임상적으로 중요한 이상반응은 아래와 같다.

- 출혈장애**
CAPRIE 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 출혈률이 이 약 투여군에서 2.0%이었고, 이중 0.7%가 입원을 필요로 하였다. 반면, 아스피린을 투여한 환자군의 경우, 위장관 출혈률이 2.7%이었고 입원이 필요한 경우는 1.1%였다. 그 외에 기타 출혈의 발생빈도는 이 약 투여군에서 7.3%로서, 아스피린(6.5%)의 경우보다 높았다. 그러나, 이 중에서 중증의 출혈 발생빈도는 두 치료군에서 유사한 것으로 나타났다(0.6% 대 0.4%). 또한, 자반/좌상(purpura/bruising)과 비출혈(epistaxis)이 가장 빈번하게 발생되었으며, 혈종, 혈뇨, 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 이 약과 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 등이었다. 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 높았고(1.1% 대 1.6%), 두 치료군에서 두개내 출혈률은 0.1%로 동일하였다.

CURE 연구에서, 이 약과 아스피린의 병용투여군에서의 출혈률은 아래의 표와 같다.

증상	Clopidogrel (+ aspirin)* (n=6,259)	위약 (+ aspirin)* (n=6,303)	P-value
주요한 출혈	3.7**	2.7**	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	
- 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 사용되었다.

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

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

** (b) 위약 + 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 헤파린 및 저분자량 헤파린을 투여받았으며 이들 환자의 출혈률은 이 약의 전반적인 결과와 유사하였다. 최소한 수술 5일 전부터 이 약의 투여를 중지한 환자에서 관상동맥회로우회술 이후 7일 이내에 주요한 출혈이 추가로 관찰되지 않았다(이 약과 아스피린 투여군에서 4.4%, 위약과 아스피린 투여군에서 5.3%).

관상동맥회로우회술 이전 5일 이내에 이 약을 투여 받은 환자군에서, 출혈성 증상의 발현율은 이 약과 아스피린 투여군에서 9.6%, 위약과 아스피린 투여군에서 6.3%였다.

2) 혈액학적 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 투여군의 4명의 환자 중, 1명은 세포독성 화학요법을 받고 있었으며 다른 1명은 이 약의 일시적 중단 후 회복되어 임상시험에 복귀하였다.

※ 이 약과 화학적으로 유사한 티클로피딘에 의한 중증의 호중구감소증 발생률은 0.8%이었다(<0.450G/L). 재생불량성 빈혈이 이 약 투여군에서 1례 발생하였다. 중증의 혈소판감소증(< 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, 무과립구증 발생률은 각각 3명씩으로 유사하게 나타났다.

이 약의 골수독성 위험은 상당히 낮지만, 이 약을 투여한 환자에서 열 또는 다른 감염 증상이 나타날 경우에는 골수독성의 가능성을 고려해야 한다.

3) 위장관계 증상

CAPRIE 연구에서, 전반적으로 이 약을 투여한 환자에서 위장관계 증상(예, 복부통, 소화 불량, 위장염 또는 변비)의 발생빈도는 27.1%인데 비해, 아스피린을 투여한 환자에서는 29.8%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 투여군은 0.7%, 아스피린 투여군은 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 투여군에서 2.2% 나타났다.

CAPRIE 연구에서, 위장관계 이상반응으로 투여를 중단한 환자의 빈도는 이 약 투여군에서 3.2%, 아스피린 투여군에서는 4.0%였다. CURE 연구에 의하면, 위장관계 이상반응으로 인해 투여가 중단된 환자의 빈도가 위약과 아스피린 투여군에서 0.8% 인데 비해서 이 약과 아스피린 투여군에서는 0.9%였다.

4) 발진 및 기타 피부 질환

CAPRIE 연구에서, 이 약을 투여한 환자군 의 피부 및 피부 부속기관에서 이상반응 발생빈도는 15.8%였고(중증 이상반응 0.7%), 아스피린을 투여한 환자군에서는 13.1%였다(중증 이상반응 0.5%). CURE 연구에서의 피부 및 피부 부속기관의 이상반응 빈도는 이 약과 아스피린 투여군에서는 4.0%, 위약과 아스피린 투여군에서는 3.5%였다.

CAPRIE 연구에서, 피부 및 피부 부속기관의 이상반응으로 이 약의 투여를 중단한 환자의 전반적인 발생 빈도가 1.5%인 반면, 아스피린 투여군에서는 0.8%였다. 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%였다.

5) CAPRIE의 임상 연구에서 이 약과의 관련성과 관계없이 이 약을 투여받은 환자군에서 그 발현율이 2.5% 이상인 이상반응은 아래와 같다. 평균 치료기간은 20개월이었고, 최장 치료기간은 3년이었다.

* CAPRIE 연구에서, 이 약을 투여한 환자군에서 2.5% 이상 나타난 이상반응

증상	%빈도(%중단)		증상	%빈도(%중단)	
	Clopidogrel (n=9,599)	Aspirin (n=9,586)		Clopidogrel (n=9,599)	Aspirin (n=9,586)
전신 질환			근육-골격계 질환		
홍통	8.3(0.2)	8.3(0.3)	관절통	6.3(0.1)	6.2(0.1)
사고성 상해	7.9(0.1)	7.3(0.1)	요통	5.8(0.1)	5.3(0.1)
인플루엔자 유사질환	7.5(0.1)	7.0(0.1)	혈소판, 출혈 및 응고 질환		
통증	6.4(0.1)	6.3(0.1)	자반/좌상	5.3(0.3)	3.7(0.1)
피로	3.3(0.1)	3.4(0.1)	비출혈	2.9(0.2)	2.5(0.1)
심혈관 질환			정신질환		
부종	4.1(0.1)	4.5(0.1)	우울	3.6(0.1)	3.9(0.2)
고혈압	4.3(0.1)	5.1(0.1)			
중추 및 말초신경계 질환			호흡기계 질환		
두통	7.6(0.3)	7.2(0.1)	상부호흡기계 감염	8.7(0.1)	8.3(0.1)
현기증	6.2(0.2)	6.7(0.3)	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)

증 상	%빈도(%중단)		증 상	%빈도(%중단)	
	Clopidogrel (n=9,599)	Aspirin (n=9,586)		Clopidogrel (n=9,599)	Aspirin (n=9,586)
위장관 질환 복부통 소화불량 설사 오심	5.6(0.7) 5.2(0.6) 4.5(0.4) 3.4(0.5)	7.1(1.0) 6.1(0.7) 3.4(0.3) 3.8(0.4)	피부 및 부속기관 질환 발진 소양증 비노기계 질환 요로 감염	4.2(0.5) 3.3(0.3) 3.1(0)	3.5(0.2) 1.6(0.1) 3.5(0.1)
대사 및 영양질환 고콜레스테롤혈증	4.0(0)	4.4(0.1)			

6) CURE 연구에서, 이 약과의 관련성과 관계없이 이 약을 투여받은 환자군에서 그 발현율이 2.0% 이상인 이상반응은 아래표와 같았다.

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

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

* 적당한 다른 표준요법제가 치료중 사용되었다.

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

- 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, 혈중, 혈소판 감소
- 정신 질환 : 불안, 불면증
- 적혈구 질환 : 빈혈
- 호흡기계 질환 : 폐렴, 부비동염
- 피부 및 피부 부속기관의 질환 : 습진, 피부 궤양
- 비노기계 질환 : 방광염
- 시각 질환 : 백내장, 결막염

8) CAPRIE 또는 CURE 연구에서, 이 약 투여와 관련 없이 1% 이하로 드물게 보고되었지만 임상적으로 중요하고 발현 가능성이 있는 중증의 이상반응은 다음과 같다. 일반적으로 이들 증상의 빈도는 아스피린 투여군(CAPRIE 연구에서) 또는 위약과 아스피린 투여군(CURE 연구에서)과 유사하였다.

- 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, 혈노증, 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
- 비노기계 질환 : 신기능 이상, 급성 신부전
- 백혈구 및 세망내피조직계 질환 : 무과립구증, 과립구 감소증, 백혈병, 백혈구감소증, 호중구감소증, 호산구 증가증

9) 외국에서의 시판 후 사용을 통해 보고된 이상반응을 발현부위별로 구분하고, 다음의 정의에 따라 빈도별로 아래에 나타내었다: 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, 안구(결막, 안구내, 망막 부위) 및 기도 부위에서의 출혈, 비출혈, 혈노 및 수술 상처의 출혈
 - 치명적인 출혈(특히, 두개골내, 위장관계 및 후복막강 출혈)
 - 매우 드물게, 무과립구증, 재생불량성 빈혈/범혈구 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 않았다.
- 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, 기관지경련
- 위장관계 질환 : 매우 드물게, 대장염(궤양성 대장염 또는 림프구성 대장염 포함), 췌장염
- 간담도계 질환 : 매우 드물게, 간염
- 피부 및 피하조직 질환 : 매우 드물게, 반점상구진 또는 홍반성 피진, 두드러기, 소양증, 혈관부종, 수포성 피부부염(다형홍반, 스티븐스-존슨 증후군 등), 습진, 편평태선
- 근골격계 질환 : 매우 드물게, 관절통, 관절염, 근육통
- 신장 및 비노기계 질환 : 매우 드물게, 사구체병증
- 전신 장애 및 투약부위 이상 : 매우 드물게, 발열
- 검사치 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 한다.
- 이 약 투여시 출혈이 멈추는 데 보통의 경우보다 오래 소요될 수 있음을 환자에게 알려주고, 출혈 이상이 발생할 경우 즉시 의사에게 보고하도록 지도한다. 환자는 수술 계획전 또는 새로운 약물을 복용하기 전에 이 약을 복용하고 있음을 의사와 치료의사에게 알려야 한다.
- 생물학적 가능성을 토대로, 신속한 전환이 필요할 경우, 이 약의 약물학적 효과를 역전시키기 위해서 혈소판의 수혈을 할 수 있다.
- 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 한다.

6. 상호작용

- 당단백 IIb/IIIa 저해제 : 이 약과 당단백 IIb/IIIa 저해제 사이에 약력학적 상호작용이 있을 수 있으므로, 병용투여시 주의하여야 한다.
- 아스피린 : 이 약과 아스피린 사이에 약력학적 상호작용이 있을 수 있으므로, 병용투여시 주의하여야 한다. 아스피린은 ADP-유도성 혈소판 응집에 대한 이 약의 저해 효과를 변화시키지 않았지만, 이 약은 골라겐-유도성 혈소판 응집에 대한 아스피린의 효과를 상승시켰다. 그러나, 1일 2회 500mg의 아스피린을 이 약과 1일간 병용 투여한 경우, 이 약에 의하여 출혈시간의 연장이 유의하게 증가되지 않았다. 이 약과 아스피린(1일 1회 75

~325mg)을 1년까지 병용투여한 사례가 있다.

- 비스테로이드성 소염제(NSAIDs) : 건강한 지원자를 대상으로 한 임상시험에서 이 약과 나프록센을 병용투여에 의해 잠재 위장관 출혈이 증가되었다. 그러나, 다른 비스테로이드성 소염제와 이 약의 병용투여에 대한 연구가 없으므로 현재로서는 모든 비스테로이드성 소염제가 위장관 출혈의 위험성을 증가시키는지에 대해서는 확실하지 않다. 따라서, 비스테로이드성 소염제와 이 약은 신중하게 병용투여 하여야 한다.
- 혈전용해제 : 최근에 심근경색을 경험한 적이 있는 환자에게 이 약과 rt-PA 및 헤파린을 함께 병용투여했을 때의 안전성을 평가하였다. 이 때, 임상적으로 유의한 출혈의 발생빈도는 아스피린을 rt-PA 및 헤파린과 병용투여 했을 때에 관찰된 것과 유사하였다.
- 주사용 항응고제 : 건강한 지원자를 대상으로 한 연구에서, 이 약은 응고에 대한 헤파린의 효과를 변화시키지 않았으며 또한 헤파린 투여용량을 조절할 필요가 없었다. 헤파린의 병용투여로 이 약에 의한 혈소판응집 저해효과가 영향을 받지는 않았다. 그러나, 이 약과 헤파린 사이에 약력학적 상호작용이 있을 수 있으므로, 병용투여시 주의하여야 한다.
- 경구용 항응고제 : 와파린과 이 약을 병용투여시 출혈의 위험성이 증가하므로, 이 두 약물은 신중하게 병용투여 하여야 한다.
- 기타 병용 치료

이 약과 다른 약물들의 병용투여에 의한 약력학적 및 약동학적 상호작용을 조사하기 위해 많은 임상 연구들이 시행되어 왔다.

- ① 이 약을 아테놀올, 니페디핀 각각 또는 아테놀올 및 니페디핀 둘 다와 동시에 병용투여할 경우, 임상적으로 유의한 약력학적 상호작용은 관찰되지 않았다. 또한 이 약의 약력학은 페노바르비탈, 시메티딘 또는 에스트로겐의 병용 투여로 유의하게 영향을 받지는 않았다. 다국신 또는 데요필린의 약동학은 이 약과의 병용투여로 변하지 않았다. 제산제 투여에 의해 이 약의 흡수정도는 변하지 않았다.
- ② 인체 간 마이크로솜을 이용한 시험결과 이 약은 CYP450 효소중 CYP2C9의 활성을 억제한다. 비록, 이 약은 페니토인, 타목시펜, 톨부타마이드, 와파린, 톨세미드, 플루바스타틴과 비스테로이드성 소염제등과 같이 CYP2C9에 의해 대사되는 약물의 대사를 억제하여 이들 약물의 혈중농도를 증가시킬수 있으나, CAPRIE 연구 결과에 의하면 이 약은 페니토인 또는 톨부타마이드와 안전하게 병용투여될 수 있는 것으로 나타났다.
- ③ 위에 언급된 특정 약물과의 상호작용 연구 이외에, 이 약을 투여 받아 임상 시험(CAPRIE 및 CURE 연구)에 참여한 환자들은 이노제, 베타-차단제, 안지오텐신 전환효소 억제제, 칼슘길항제, 콜레스테롤 저하제, 관상동맥혈관 이완제, 혈당강하제(인슐린을 포함), 항전간제와 호르몬 대체 요법제와 같이 다양한 종류의 약물을 병용 투여 받은 바 있으며, 임상적으로 유의한 유해 상호작용을 나타내지 않았다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

- 임부: 랫트와 토끼에게 이 약을 500 및 300mg/kg/day 용량까지(각각 인체 치료용량의 65배, 78배) 투여한 생식독성시험에서 수태능 이상 또는 태자 독성은 나타나지 않았다. 하지만, 임부를 대상으로는 적절한 대조시험이 시행되지 않았다. 동물을 대상으로 한 생식독성시험을 통해 항상 인체에서의 반응을 예견할 수 있는 것은 아니므로 의사의 판단에 의거하여 분명히 필요한 경우를 제외하고는 이 약을 임신부에게 투여해서는 안된다.
- 수유부: 랫트를 대상으로 한 시험에서 이 약 및/또는 그 대사체는 모두 랫트의 유즙으로 분비되었다. 이 약이 인체의 모유로 분비되는 지에 대해서는 알려진 바 없다. 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 한다.

8. 소아에 대한 투여

소아에서의 안전성과 유효성은 확립되지 않았다.

9. 운전 및 기계 조작에 대한 영향

이 약 투여에 의하여 환자의 운전 기능 또는 심리적 작용에 영향을 미치지 않는 것으로 관찰되었다.

10. 고령자에 대한 투여

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

11. 특정 환자에서의 사용

- 신기능 손상 환자

이 약 75mg을 반복 투여하였을때, 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 낮았다. 비록 ADP-유도 혈소판 응집의 저해가 건강한 지원자에서 관찰된 것보다 낮았지만(25%), 출혈 시간의 연장은 1일 75mg의 이 약을 투여받은 건강한 지원자와 비슷하였다. 신기능 손상 환자에서 용량 조정은 필요하지 않다.
- 성별

남녀간에 주요 순환 대사체의 혈장 농도의 유의한 차이는 관찰되지 않았다. 남녀간의 차이를 비교하는 소규모 시험에서, 여성의 경우 ADP-유도 혈소판응집 저해가 더 적은 것으로 관찰되었지만 출혈시간 연장에서는 차이가 없었다. 대규모 임상시험(허혈성질환 위험 환자를 대상으로 클로피도그렐 대 아스피린: CAPRIE)의 결과, 임상적 이상반응과 실험실적 수치 비정상상의 발생 빈도는 남녀간에 비슷하였다.
- 인종 : 인종에 따른 약동력학적 차이는 연구된 바 없다.

12. 과량투여시의 처치

- 이 약의 해독제는 아직까지 발견되지 않았다. 만약, 연장된 출혈 시간의 신속한 보정이 필요할 경우, 이 약의 효과를 역전시키기 위해 혈소판의 수혈을 할 수 있다.
- 대규모 임상시험에서 이 약의 과량투여가 1례 보고되었다. 34세의 여성이 이 약 1,050mg(이 약 75mg정제로는 14정에 해당)을 1회 복용하였으며, 투약과 관련된 이상반응은 없었다. 특정 치료는 시행되지 않았고, 그 환자는 후유증없이 회복되었다.

건강한 지원자에게 이 약 600mg(이 약 75mg정제로는 8정에 해당)을 1회 경구 투여시 이상반응은 나타나지 않았다. 출혈 시간은 1.7배 연장되었고, 이는 이 약의 1일 치료량(1일 75mg)에서 전형적으로 관찰된 것과 비슷하다.
- 이 약의 1회 경구투여시 마우스와 랫트에서는 1,500 또는 2,000mg/kg이 치사량이었고, 비비에서는 3,000mg/kg이 치사량이었다. 급성독성 증상은 모든 종에서 구토(비비에서), 허탈, 호흡 곤란과 위장관 출혈이었다.

13. 보관 및 취급상의 주의사항

- 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관할 것
- 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의할 것

14. 기타

- 이 약을 마우스와 랫트에 각각 78주, 104주 동안 77mg/kg/day(인체 권장량의 25배 이상의 혈장 분배) 용량까지 투여하였을 때 종양은 발생하지 않았다.
- 4개의 시험관내 시험(Ames test, 랫트의 간세포를 대상으로 한 DNA-repair 시험, 차이나이즈 햄스터 섬유아 세포를 대상으로 한 유전자 돌연변이 시험과 인체 임파구의 중기 염색체 분석시험)과 한개의 생체내 시험(마우스에 경구 투여후 소화시험)에서 이 약에 의한 유전독성은 나타나지 않았다.
- 이 약은 400mg/kg/day(mg/m2를 기초로 인체 권장량의 52배) 용량까지 경구투여시 랫트의 암·수컷의 수태율에 영향을 주지 않았다.
- 동물을 이용한 생식독성시험 결과 : 랫트의 수태능 및 일반생식독성 시험에서 이 약 100mg/kg/day 이상 투여시 차산자의 체중 저하가 관찰되었고(생후 5~8주), 기형발생 시험 및 주산·수유기 시험에서 이 약 400mg/kg/day이상 투여시 암컷 차산자의 체중 저하가 관찰되었다(생후 5~7주 및 5~9주).

【저장방법】 기밀용기, 실온(1~30℃)보관

【포장단위】 자사포장단위

【사용기간】 제조일로부터 36개월

※ [최신 제품 정보확인 방법] : 이 첨부문서 작성일자 (2006. 11. 1) 이후 변경된 내용은 아래에 표시된 홈페이지나 고객센터입실을 통하여 확인할 수 있습니다.

※ 본 의약품은 엄격한 품질관리를 필한 제품입니다. 만약 구입시 사용기한이 경과되었거나 변질·변패 또는 오손된 제품일 경우 병·의원, 약국 및 도매상에 한하여 교환하여 드리오니 이와 같은 제품은 구입처를 통하여 교환하시기 바랍니다.

(K-1)



제조판매원

진양제약주식회사

본사 : 서울특별시 서초구 서초3동 1532-9 [T: (02)3470-0300]
공정 : 경기도 안산시 단원구 초지동 649-3 [T: (031)494-8196]
고객상담실 : (02)3470-0350 홈페이지 : www.jinyangpharm.com