

프리그렐TM정

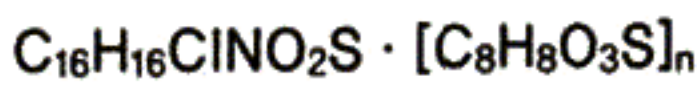
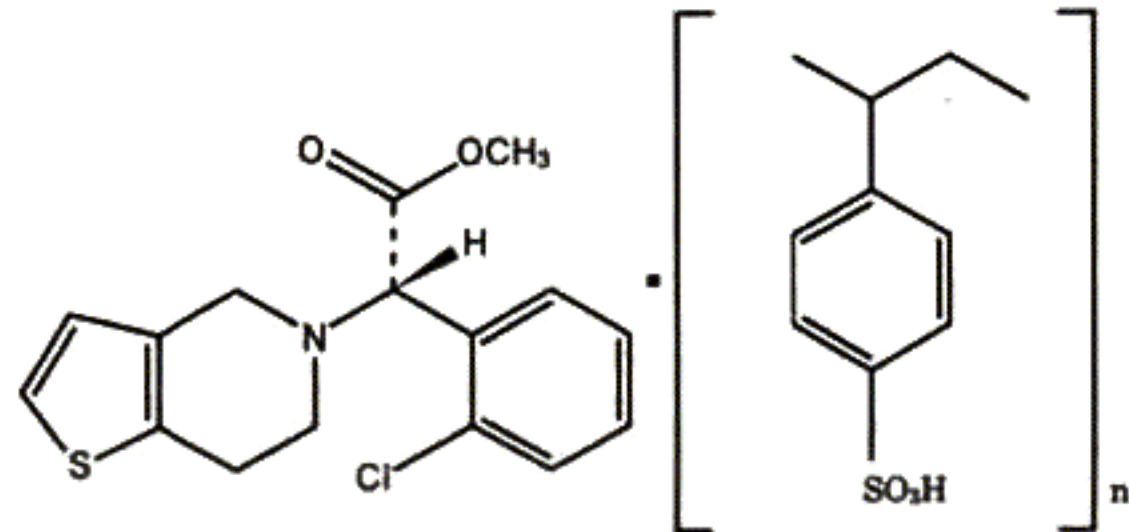
전문의약품

클로피도그렐 제제

이 약을 복용하기 전에 설명서를 주의 깊게 읽으시고, 설명서는 약과 함께 보관하십시오.

작 용 • 특 성 : 클로피도그렐은 경구 투여된 후 간에서 대사를 받아 활성대사체가 되며, 이 활성대사체는 선택적으로 그리고 비가역적으로 혈소판에 있는 ADP 수용체를 변형시킴으로써, ADP가 ADP 수용체와 결합하는 것을 방해합니다. 또한 ADP에 의해 일어나는 피브리노겐과 GPIIb/IIIa 복합체의 결합을 억제하며, ADP에 의해 유도되는 혈소판응집증폭 작용을 적절히 억제함으로써 항혈소판 및 항혈전효과를 나타냅니다. 클로피도그렐을 주성분으로하는 프리그렐 정은 다음과 같은 특징을 갖고 있습니다.

- 1) **프리그렐 정**은 혈소판 응집 억제제인 클로피도그렐(Clopidogrel Resinate)을 주성분으로 하는 세계 최초의 신규염 개량신약입니다. Clopidogrel Resinate의 화학명은 Methyl (+)-(-S)- α -(O-chlorophenyl)-6,7-dihydrothieno-[3,2-c]pyridine-5(4H)-acetate, poly(4-styrenesulfonate)이며 구조식은 다음과 같습니다.



- 2) **프리그렐 정**은 성인남성을 대상으로 한 국내 임상시험을 통하여 Clopidogrel Bisulfate와 동등한 약동학/약력학적 유효성과 안전성이 입증되었습니다.
- 3) **프리그렐 정**은 레지네이트 그 자체는 위장관에서 흡수되지 않고, 약물(클로피도그렐)만을 체내로 전달하는 매우 우수한 약물전달시스템을 가지고 있습니다.

조 성 • 성 상 : 1. **원료약품의 분량 :** 1정 중 클로피도그렐 레지네이트(별규) 150mg (클로피도그렐로서 75mg)
2. **성상 :** 분홍색의 원형 필름코팅 정입니다.

효 능 • 효 과 : 1. 뇌졸중, 심근경색 또는 말초동맥질환이 있는 환자에서 죽상동맥경화성 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 죽상동맥경화성 증상(심혈관계 이상으로 인한 사망, 심근경색, 뇌졸중 또는 불응성 허혈)의 개선

용 법 • 용 량 : 1. 뇌졸중, 심근경색 또는 말초동맥성 질환이 있는 환자에게 투여시 : 음식물의 섭취와 상관없이 1일 1회 1정(75mg)을 투여합니다.
2. 급성관상동맥증후군(불안정성 협심증 또는 비Q파 심근경색)이 있는 환자에게 투여시 : 이 약 300mg을 초기 투여하고 이후에 1일 1회 1정(75mg)을 음식물의 섭취와 상관없이 유지 용량으로 투여합니다. 이때 아스피린 75~325mg을 1일 1회 이 약과 병용투여 하여야 합니다.
고령자 또는 신질환 환자에 대한 용량 조절은 필요하지 않습니다.

사 용 상 의 의 : 1. **경고**
주 의 사 항 혈전성 혈소판감소성 자반증(TTP) : 클로피도그렐 사용 후에 드물게 TTP가 보고되었으며, 때때로 단기간 사용(2주 이내) 후에도 보고되었습니다. TTP는 즉시 치료를 요하는 잠재적으로 치명적인 수 있는 중증의 상태로서, 혈소판감소증, 미소혈관 용혈성 빈혈(분열적혈구[절단된 적혈구]가 미세도말본에서 관찰), 신경학적 소견, 신부전 및 발열을 특징적으로 나타냅니다. 임상시험에서, 클로피도그렐을 투여받은 17,500명 이상의 환자에서 TTP는 나타나지 않았으나, 전 세계적인 시판 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. 한편, 이 질환(TTP)의 기저발생율은 백만 인년(人年) 단위 당 약 4건으로 추정됩니다.
2. **다음 환자에는 투여하지 마십시오.**
1) 이 약 또는 이 약의 구성 성분에 과민증이 있는 환자
2) 투약 당시 소화성궤양 또는 두개내 출혈과 같은 병적인 출혈이 있는 환자
3. **다음 환자에는 신중히 투여하십시오.**
1) 위장관 출혈 환자
이 약은 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 연장시킴으로 출혈이 생길 수 있는 병변을 가진 환자(특히, 위장관 및 안구내 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 등)과 병용시 주의하여야 합니다.
3) 간기능 손상 환자
출혈성 소인이 있는 중증의 간질환 환자에게는 클로피도그렐의 사용 경험이 제한적입니다. 이런 환자에게 이 약은 신중하게 투여하여야 합니다.
4) 중증의 신기능 손상 환자
중증의 신부전 환자에 대한 클로피도그렐의 사용 경험이 제한적이므로, 이런 환자에게 이 약은 신중하게 투여하여야 합니다.

4. **이상반응**
클로피도그렐의 안전성은 클로피도그렐을 1년 이상을 투여한 9,000명을 포함한 17,500명 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 및 CURE 연구에서 관찰된 임상적으로 중요한 이상반응은 아래와 같습니다.

- 1) **출혈장애**
- CAPRIE 연구에서, 클로피도그렐과 아스피린 투여군에서 전반적인 출혈의 발생빈도는 동일했으며(9.3%), 중증의 출혈 발생빈도는 클로피도그렐 투여군에서 1.4%, 아스피린 투여군에서 1.6%로 각각 나타났습니다.
구체적으로 살펴보면, 전반적인 위장관 출혈률이 클로피도그렐 투여군에서 2.0%이었고, 이중 0.7%가 입원을 필요로 하였습니다. 반면, 아스피린을 투여한 환자군의 경우, 위장관 출혈률이 2.7%이었고 입원이 필요한 경우는 1.1%였습니다. 그 외에 기타 출혈의 발생빈도는 클로피도그렐 투여군에서 7.3%로서, 아스피린(6.5%)의 경우보다 높았습니다. 그러나, 이 중에서 중증의 출혈 발생빈도는 두 치료군에서 유사한 것으로 나타났습니다(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 보고되었습니다.
두개내 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 병용투여받은 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 두개내 출혈률은 0.1%로 동일하였습니다.
CURE 연구에서, 클로피도그렐과 아스피린의 병용투여군에서의 출혈률은 아래의 표와 같습니다.

증 상	Clopidogrel (+ aspirin)* (n=6,259)	위 약 (+ aspirin)* (n=6,303)	P-value
주요한 출혈 • 생명을 위협하는 출혈 - 치명적 - 5g/dL 헤모글로빈 저하 - 수술적 중재가 요구 - 출혈성 뇌출중 - 변태성 사용이 요구 - 수혈을 요구 (≥ 4 units)	3.7**(a) 2.2 0.2 0.9 0.7 0.1 0.5 1.2	2.7**(b) 1.8 0.2 0.9 0.7 0.1 0.5 1.0	0.001 0.13
기타 주요한 출혈 - 상당한 정도의 기능부전 - 상당한 시력 손실을 동반한 안구내 출혈 - 2~3 units의 수혈을 요구	1.6 0.4 0.05 1.3	1.0 0.3 0.03 0.9	0.005
경미한 출혈***	5.1	2.4	< 0.001

* 적당한 다른 표준요법제가 치료중 사용되었습니.

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

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

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

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

*** 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 중지한 환자에서 관상동맥회로우회술 이후 7일 이내에 주요한 출혈이 추가로 관찰되지 않았습니다(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.

- 2) **혈액학적 장애(호중구감소증/무과립구증 등)**

- CAPRIE 연구에서, 중증의 호중구감소증(<0.450G/L)이 6례 발생하였는데, 이 중 클로피도그렐 투여군에서 4례(0.04%), 아스피린 투여군에서 2례(0.02%) 발생하였습니다. 클로피도그렐을 투여한 환자 9,599명 중 2명의 호중구 수치가 0이었으나, 아스피린을 투여한 9,586명의 환자에서는 이러한 증상이 나타나지 않았습니다. 클로피도그렐 투여군의 4명의 환자 중, 1명은 세포독성 화학요법을 받고 있었으며 다른 1명은 클로피도그렐의 일시적 중단 후 회복되어 임상시험에 복귀하였습니다.

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

재생불량성 빈혈이 클로피도그렐 투여군에서 1례 발생하였습니다. 중증의 혈소판감소증(<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, 무과립구증 발생률은 각각 3명씩으로 유사하게 나타났습니다.

클로피도그렐의 골수독성 위험은 상당히 낮지만, 클로피도그렐을 투여한 환자에서 위 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 않았습니다(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 이상반응 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 투여 받은 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

증 상	%빈도(%중단)	
	Clopidogrel (n=9,599)	Aspirin (n=9,586)
전신 질환 홍종 사고성 상해 인플루엔자 유사질환 통증 피로	8.3(0.2) 7.9(0.1) 7.5(<0.1) 6.4(0.1) 3.3(0.1)	8.3(0.3) 7.3(0.1) 7.0(<0.1) 6.3(0.1) 3.4(0.1)
심혈관 질환 부종 고혈압	4.1(<0.1) 4.3(<0.1)	4.5(<0.1) 5.1(<0.1)
중추 및 말초신경계 질환 두통 현기증	7.6(0.3) 6.2(0.2)	7.2(0.1) 6.7(0.3)
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)
대사 및 영양질환 고콜레스테롤혈증	4.0(0)	4.4(<0.1)
근육-골격기계 질환 관절통 요통	6.3(0.1) 5.8(0.1)	6.2(0.1) 5.3(<0.1)
혈소판, 출혈 및 응고 질환 자반/좌상 비출혈	5.3(0.3) 2.9(0.2)	3.7(0.1) 2.5(0.1)
정신질환 우울	3.6(0.1)	3.9(0.2)
호흡기계 질환 상부호흡기계 감염 호흡 곤란 비염 기관지염 기침	8.7(<0.1) 4.5(0.1) 4.2(0.1) 3.7(0.1) 3.1(<0.1)	8.3(<0.1) 4.7(0.1) 4.2(<0.1) 3.7 (0) 2.7(<0.1)
피부 및 부속기관 질환 발진 소양증	4.2(0.5) 3.3(0.3)	3.5(0.2) 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 20% 이상인 이상반응은 아래표와 같습니다.

* CURE 연구에서, 클로피도그렐을 투여한 환자군에서 20% 이상 나타난 이상반응

증 상	%빈도 (%중단)	
	Clopidogrel (+ aspirin)* [n=6,259]	위 약 (+ aspirin)* [n=6,303]
전신 질환 통풍	2.7(<0.1)	2.8(0.0)
중추 및 말초신경계 질환 두통 허기증	3.1(0.1) 2.4(0.1)	3.2(0.1) 2.0(<0.1)
위장관 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)

* 적당한 다른 표준요법제가 치료중 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 증상의 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 : 통풍, 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 파사
- 심혈관 질환 : 전신 부종
- 위장관 질환 : 위염, 출혈성 위장염, 십이지장 궤양, 위궤양, 천공성 위궤양, 상부 위장관 궤양 출혈, 고창
- 간과 담낭성 질환 : 빌리루빈혈증, 감염성 간염, 지방간
- 혈소판, 출혈과 응고 질환 : 출혈성 관절증, 혈뇨증, 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
- 비뇨기계 질환 : 신기능 이상, 급성 신부전
- 백혈구 및 세망내피조직계 질환 : 무과립구증, 과립구감소증, 백혈병, 백혈구감소증, 호중구감소증, 호산구증가증

9) 외국에서의 시판 후 사용을 통해 보고된 이상반응을 발현부위별로 구분하고, 다음의 정의에 따라 빈도별로 아래에 나타내었습니다: 매우 흔하게($\geq 1/10$), 흔하게($\geq 1/100$, $<1/10$), 때때로($\geq 1/1,000$, $<1/100$), 드물게($\geq 1/10,000$, $<1/1,000$), 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, 혈뇨 및 수술 상처의 출혈
 - 치명적인 출혈(특히, 두개골내, 위장관계 및 후복막강 출혈)
 - 매우 드물게, 무과립구증, 재생불량성 빈혈/범립구감소증 및 혈전성 혈소판감소성 자반증(TTP) : TTP는 클로피도그렐을 투여 받은 11,300명 이상의 환자가 참가한 임상연구(1년 넘게 클로피도그렐을 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, 기관지경련
- 위장관계 질환 : 매우 드물게, 대장염(궤양성 대장염 또는 림프구성 대장염 포함), 채장염

- 간담도계 질환 : 매우 드물게, 간염
- 피부 및 피하조직 질환 :
 - 매우 드물게, 반점상구진 또는 홍반성 피진, 두드러기, 소양증, 혈관부종, 수포성 피부염(다형홍반, 스티븐스-존슨 증후군 등), 습진, 편평태선
- 근골격계 질환 : 매우 드물게, 관절통, 관절염, 근육통
- 신장 및 비뇨기계 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 합니다.
- 이 약 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 이 약을 복용하고 있음을 의사와 치과의사에게 알려야 합니다.
- 생물학적 가능성을 토대로, 신속한 전환이 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 혈구수측정(blood cell count determination) 또는 다른 적절한 검사를 즉시 고려하여야 합니다.

6. 상호작용

- 당단백 IIb/IIIa 저해제 : 이 약과 당단백 IIb/IIIa 저해제 사이에 약력학적 상호작용이 있을 수 있으므로, 병용투여시 주의하여야 합니다.
- 아스피린 : 이 약과 아스피린 사이에 약력학적 상호작용이 있을 수 있으므로, 병용투여시 주의하여야 합니다. 아스피린은 ADP-유도성 혈소판 응집에 대한 클로피도그렐의 저해 효과를 변화시키지 않았지만, 클로피도그렐은 콜라겐-유도성 혈소판 응집에 대한 아스피린의 효과를 상승시켰습니다. 그러나, 1일 2회 500mg의 아스피린을 클로피도그렐과 1일간 병용 투여한 경우, 클로피도그렐에 의하여 출혈시간의 연장이 유의하게 증가되지 않았습니다. 클로피도그렐과 아스피린(1일 1회 75~325mg)을 1년까지 병용투여한 사례가 있습니다.
- 비스테로이드성 소염제(NSAIDs) : 건강한 지원자를 대상으로 한 임상시험에서 클로피도그렐과 나프록센을 병용투여에 의해 잠재 위장관 출혈이 증가되었습니다. 그러나, 다른 비스테로이드성 소염제와 클로피도그렐의 병용투여에 대한 연구가 없으므로 현재로서는 모든 비스테로이드성 소염제가 위장관 출혈의 위험성을 증가시킨지지에 대해서는 확실하지 않습니다. 따라서, 비스테로이드성 소염제와 이 약은 신중하게 병용투여 하여야 합니다.
- 혈전용해제 : 최근에 심근경색을 경험한 적이 있는 환자에게 클로피도그렐과 rt-PA 및 헤파린을 함께 병용투여했을 때의 안전성을 평가하였습니다. 이 때, 임상적으로 유의한 출혈의 발생빈도는 아스피린을 rt-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 받지 않았습니다. 그러나, 클로피도그렐과 헤파린 사이에 약력학적 상호작용이 있을 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 동

시에 병용투여할 경우, 임상적으로 유의한 약력학적 상호작용은 관찰되지 않았습니다. 또한 클로피도그렐의 약력학은 페노바르비탈, 시메티딘 또는 에스트로겐의 병용 투여로 유의하게 영향을 받지 않았습니다. 디곡신 또는 테오필린의 약동학은 클로피도그렐과의 병용 투여로 변하지 않았습니다. 제산제 투여에 의해 클로피도그렐의 흡수정도는 변하지 않았습니다.

- 인체 간 마이크로솜을 이용한 시험결과 클로피도그렐은 CYP450 효소중 CYP2C9의 활성을 억제합니다. 비록, 클로피도그렐은 페니토인, 타목시펜, 톨부타마이드, 와파린, 플세미드, 플루바스타틴과 비스테로이드성 소염제등과 같이 CYP2C9에 의해 대사되는 약물의 대사를 억제하여 이들 약물의 혈중농도를 증가시킬 수 있으나, CAPRIE 연구 결과에 의하면 클로피도그렐은 페니토인 또는 톨부타마이드와 안전하게 병용투여될 수 있는 것으로 나타났습니다.
- 위에 언급된 특정 약물과의 상호작용 연구 이외에, 클로피도그렐을 투여 받아 임상 시험(CAPRIE 및 CURE 연구)에 참여한 환자들은 이노제, 베타-차단제, 안지오텐신 전환효소 억제제, 칼슘길항제, 콜레스테롤 저하제, 관상동맥혈관 이완제, 혈당강화제(인슐린을 포함), 항진균제와 호르몬 대체 요법제와 같이 다양한 종류의 약물을 병용 투여 받은 바 있으며, 임상적으로 유의한 유해 상호작용을 나타내지 않았습니다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

- 임부 : 랫트와 토끼에게 클로피도그렐을 500 및 300mg/kg/day 용량까지(각각 인체 치료용량의 65배, 78배) 투여한 생식독성시험에서 수태능 이상 또는 태자 독성은 나타나지 않았습니다. 하지만, 임부를 대상으로는 적절한 대조시험이 시행되지 않았습니다. 동물을 대상으로 한 생식독성시험을 통해 항상 인체에서의 반응을 예견할 수 있는 것은 아니므로 의사의 판단에 의거하여 분명히 필요한 경우를 제외하고는 이 약을 임신 부에게 투여해서는 안됩니다.
- 수유부 : 랫트를 대상으로 한 시험에서 클로피도그렐 및/또는 그 대사체는 모두 랫트의 유즙으로 분비되었습니다. 클로피도그렐이 인체의 모유로 분비되는 지에 대해서는 알려지지 않았습니다. 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 기능 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 시간에 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 낮았습니다. 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. 남녀 간의 차이를 비교하는 소규모 시험에서, 여성의 경우 ADP-유도 혈소판응집 저해가 더 적은 것으로 관찰되었지만 출혈시간 연장에서는 차이가 없었습니다. 대규모 임상 시험(허혈성질환 위험 환자를 대상으로 클로피도그렐 대 아스피린: CAPRIE)의 결과, 임상적 이상반응과 실험실적 수치 비정상상의 발생 빈도는 남녀간에 비슷하였습니다.
- 인종 : 인종에 따른 약동학적 차이는 연구된 바 없습니다.

12. 과량투여시의 처리

- 이 약의 해독제는 아직까지 발견되지 않았습니다. 만약, 연장된 출혈 시간의 신속한 보정이 필요할 경우, 이 약의 효과를 역전시키기 위해 혈소판의 수혈을 할 수 있습니다.
- 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 1.7배 연장되었고, 이는 클로피도그렐의 1일 치료량(1일 75mg)에서 전형적으로 관찰된 것과 비슷합니다.
- 클로피도그렐 1회 경구투여시 마우스와 랫트에서는 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

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

14. 기타

- 클로피도그렐을 마우스와 랫트에 각각 78주, 104주 동안 77mg/kg/day(인체 권장량의 25배 이상의 혈장 분배) 용량까지 투여하였을 때 종양은 발생하지 않았습니다.
- 4개의 시험관내 시험(Ames test, 랫트의 간세포를 대상으로 한 DNA-repair 시험, 차이니즈 햄스트림 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.
- 클로피도그렐은 400mg/kg/day(mg/m²를 기초로 인체 권장량의 52배) 용량까지 경구투여시 랫트의 암·수컷의 수태율에 영향을 주지 않았습니다.
- 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).

【주의】

- 개봉 후에는 타제품과의 혼입 및 혼용이 되지 않도록 주의하십시오.
- 충분한 양의 물과 함께 복용하십시오.
- 개봉 후 충전물이 있을 경우 완전히 제거하고 사용하시기 바라며, 두껍게 잘 닫아 보관하십시오.
- 실리카겔을 먹지 마십시오. 실리카겔이 물에 닿으면 화상을 입을 수도 있으니 주의하시기 바라며, 제품에 실리카겔이 혼입되어 있는 경우 구입처를 통하여 교환하십시오.
- 제품 개봉시 또는 취급시 포자재(용기, 케이스)에 상처를 입을 수 있으니 주의하십시오.

저 장 방 법 : 기밀용기에 넣어 실온(1~30℃)에 보관하십시오.

포 장 단 위 : 프리그젤 정 4, 30, 100, 300정

구입시 사용기한이 경과되었거나 변질, 변색 또는 오손된 제품은 사용하지 마시고 구입하신 곳에서 교환하십시오.

약은 어린이의 손이 닿지 않도록 보관해야 합니다.

KGMP(우수의약품 제조 및 품질관리기준) 적격업소 제품

TM = Trade Mark

101 · 022207



중 군 당

본사 : 서울특별시 서대문구 충정로 3가 368
공정 : 충남 천안시 성거읍 오색당리 15-20
소비자상담실 : 080-6776-080(수신자 부담)

이 설명서 작성일자(2007. 2. 22)이후 변경된 내용은 중군당 인터넷홈페이지(www.ckdpharm.com)나 소비자 상담전화(080-6776-080)를 통해 확인할 수 있습니다.