

증상	%반도(%증단)	
	클로피도그렐 (+ aspirin)* [n=6,259]	위약 (+ aspirin)* [n=6,303]
전신 질환 총동	2.7 (< 0.1)	2.8 (0.0)
중추 및 말초 신경계 질환 두통 현기증	3.1 (0.1) 2.4 (0.1)	3.2 (0.1) 2.0(<0.1)
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)

* 적당함 다른 표준요법제가 치료중 사용되었음.

7) 그 외에, CAPRIE 또는 CURE 연구에서 이 약 투여와 관련 없이 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 유사하였음.

- 자율 신경계: 실신, 심계항진
- 전신 질환: 무력증, 발열, 헤르페스
- 신혈관 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: 통증, 고요산혈증, 비단백질성 질소(NFN)의 증가
- 근골격 질환: 관절염, 관절염
- 혈소판, 출혈과 응고 질환: 위장관 출혈, 혈중, 혈소판 감소
- 정신 질환: 불안, 불면증
- 성형성 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 보고되었지만 임상적으로 중요하고 발현 가능성이 있는 증상의 이상 반응은 다음과 같습니다. 일반적으로 이들 증상의 빈도는 아스피린 투여군(CAPRIE 연구에서) 또는 위약과 아스피린 투여군(CURE 연구에서)과 유사하였음.

- 전신: 알레르기 증상, 허혈성 과식
 - 신혈관 질환: 전신 부종
 - 위장관 질환: 위염, 출혈성 위장염, 심이치기 재발, 위궤양, 천공성 위궤양, 상부 위장관 궤양 출혈, 고창
 - 간과 담낭성 질환: 빌리루빈혈증, 담낭염, 간염, 지방간
 - 혈소판, 출혈과 응고성 질환: 출혈성 관상동맥, 혈소판, 객혈, 두개내출혈, 후복막 출혈, 수술상처출혈, 안구출혈, 폐출혈, 자발 알레르기, 혈소판 감소증, 출혈시간 증가
 - 척혈관 질환: 재발성관상동맥, 혈색소감소성 빈혈
 - 생식기 질환: 여성: 월경 과다
 - 호흡기계 질환: 혈중증
 - 피부 및 피부 부속기관의 질환: 대두모진, 흉반성 피진, 반점성구진, 두드러기
 - 비뇨기계 질환: 신기능 이상, 급성 신부전
 - 혈액구 및 혈액조직 질환: 위장관 출혈, 괴혈성 빈혈, 괴혈성 빈혈, 백혈구감소증, 호중구감소증, 호산구감소증
- 9) 혈액에서의 시판 후 사용중을 통해 보고된 이상반응을 발현위험률로 구분하고, 다음의 정의에 따라 빈도별로 아래와 나타내었습니다. : 매우 흔하게(≥ 1/10), 흔하게(≥ 1/100, <1/10), 때때로(≥ 1/1,000, <1/100), 드물게(≥ 1/1,000, <1/1,000), 매우 드물게(<1/10,000)
- 혈액 및 혈관계 질환: 매우 드물게
 - 중증의 출혈: 주로 피부(자반), 근골격계(출혈성 관절염, 혈중), 안구(결막, 안구내, 망막 부위) 및 기도 부위에서의 출혈(객혈, 폐출혈), 비출혈, 혈뇨 및 수술 상처의 출혈
 - 지혈제인 출혈(특히, 두개내출혈, 위장관출혈, 출혈)
 - 매우 드물게, 무관혈구증, 재발성관상동맥 빈혈/변형 혈소판감소성 자반증(ITTP)(1/200,000 노출 환자), 중증의 혈소판 감소증 (혈소판 수치<30×10⁹/L)
 - 빈혈: 매우 드물게, 아나필락토이드 반응, 혈형변
 - 정신적 질환: 매우 드물게, 혼돈, 환각
 - 신경계 질환: 매우 드물게, 미각 이상
 - 혈관계 질환: 매우 드물게, 혈관염, 저혈압
 - 호흡기계 질환: 매우 드물게, 기관지염, 만성폐렴
 - 위장관계 질환: 매우 드물게, 대장염(재발성 대장염 또는 침포성 대장염 포함), 제창염, 위염, 구내염
 - 간담도 질환: 매우 드물게, 간염, 급성 간염
 - 피부 및 피부조직 질환: 매우 드물게, 반점성구진 또는 흉반성 피진, 두드러기, 소양증, 혈관부종, 수포성 피부염(다형홍반, 스티븐스-존슨 증후군, 독성표피괴사증후군), 습진, 판막태선
 - 근골격계 질환: 매우 드물게, 관절염, 관절염, 근육통
 - 신장 및 비뇨기계 질환: 매우 드물게, 사구체신염
 - 전신 장애 및 투약부위 이상: 매우 드물게, 발열
 - 검사치 이상: 매우 드물게, 간기능 수치 비정상, 혈액 크레아티닌 증가

10) 국내 시판후 조사결과

- 1) 국내에서 제1차 투여 후 6년 동안 4,295명을 대상으로 실시한 시판후 조사결과 이상반응의 발현특성들은 인과관계와 상관없이 9.78%(420례/4,295례)로 보고되었고, 이 중 이 약과 인과 관계가 있는 것으로 조사된 것은 6.50%(279례/4,295례)입니다. 현기증이 1.19%(51례)로 가장 많았고, 그 다음은 소화불량 1.12%(48례), 두통 1.07%(46례)의 순으로 나타났습니다.
- 2) 이 약에 1% 미만으로 보고된 이상반응들은 다음과 같습니다.
 - 중추 및 말초신경계: 운동기능장애, 감각이상, 근육통, 비정상보행, 과운동증, 운동장애, 말갈증, 연하곤란, 혀질한
 - 소화기계: 변비, 오심, 설사, 궤양, 복통, 식욕부진, 구토, 설사, 구갈, 연하곤란, 혀질한
 - 정신신경계: 불안, 우울증, 건망증, 불면, 경련, 사고장애, 비정상 행동
 - 골격근계: 관절통, 근육통, 요통, 관절염
 - 전신이상: 홍통, 체중증가, 체중증가, 안면홍조, 피로, 무력, 경직, 얼굴부종, 실신
 - 혈액계: 지반변, 혈변, 비출혈, 출혈, 비출혈, 혈중, 혈뇨증, 객혈, 근육출혈, 두개내출혈, 안구출혈, 지근출혈, 혈소판감소증, 빈혈
 - 호흡기계: 기침, 호흡곤란, 비염
 - 감각기관: 시각이상, 시야장애, 안구건조증, 일시적 실명, 충혈, 이명, 미각이상
 - 요로계: 배뇨장애, 빈뇨증, 비단백질소증, 요로염, 혈중요소침소증
 - 대사 및 영양이상: 저혈당증, 고요산혈증
 - 간 및 담도계: 간효소 증가, SGPT 상승, 간기능 이상
 - 신혈관계: 다리부종, 부종, 사맥, 심계항진
 - 피부 및 부속기관(투약부위 포함): 발진, 소양감, 접촉피부염
 - 내분비 이상: 여성형 유방
 - 생식기계(남성/여성): 전립선특이항원(PSA) 상승
- 3) 이 중 시판후 임상시험에서 나타나지 않았던 새로운 이상반응 중 약과의 인과관계를 배제할 수 없는 것으로 식욕부진, 체중증가 각 7건, 시각이상 4건, 경련, 체중증가, 안면홍조 각 3건, 운동 기능장애, 구갈, 건망증, 사고장애, 빈뇨증, 부종, 체중증가 각 2건, 전신, 음슴장애, 비정상보행, 과운동증, 운동장애, 말갈증, 연하곤란, 혀질한, 비정상 행동, 경직, 시야장애, 안구건조증, 일시적 실명, 충혈, 배뇨장애, 요독증, 저혈당증, 사맥, 이명, 접촉피부염, 안구형염, PSA상승 각 1건으로 보고되었습니다.

5. 일반적 주의

- 1) 이 약은 출혈 시간을 연장시키므로 환자나 수술을 받기로 예정되어 있으며, 항혈소판 효과가 바람직하지 않은 경우에는 수술 5일 내지 7일 전에 이 약의 투여를 중단하여야 합니다.
- 2) 이 약 투여시 출혈이 일어난 데 보통의 경우보다 오래 소모될 수 있음을 환자에게 알려주고, 출혈 이상이 발생할 경우 즉시 의사에게 보고하도록 하고, 환자는 수술 계획 전 또는 새로운 약물을 복용하기 전에 이 약을 복용하고 있음을 의사와 의사에게 알려야 합니다.
- 3) 성형술 가능성 증가는 두드러진, 신속한 치료와 필요할 경우, 이 약의 약학적 작용을 역전시키기 위해서 혈소판의 수혈을 할 수 있습니다.
- 4) 혈구 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

- 1) 당단백제 IIb/IIIa 저해제: 이 약과 당단백제 IIb/IIIa 저해제 사이에 약력학적 상호작용이 있을 수 있으므로, 병용투여시 주의하여야 합니다.
- 2) 아스피린: 이 약과 아스피린 사이에 약력학적 상호작용이 있을 수 있으므로, 병용투여시 주의하여야 합니다. 아스피린은 AOP-유도성 혈소판 응집저해 효과를 변화시키지 않았지만, 이 약은 골관단-유도성 혈소판 응집에 대한 아스피린의 효과를 상충시켰습니다. 그러나, 1일 2회 500mg의 아스피린을 이 약과 1일간 병용 투여한 경우, 이 약에 의하여 출혈시간의 연장이 유의하게 증가하지 않았습니다. 이 약은 골관단-유도성 혈소판 응집에 대한 아스피린의 효과를 상충시켰습니다. 이 약과 아스피린(1일 75 ~ 325mg)을 1년간 병용투여한 사례가 있습니다.
- 3) 비스테로이드성 소염제(NSAIDs): 건강한 지원자를 대상으로 한 임상시험에서 이 약과 나프록센을 병용투여하여 의해 잠재 위험한 출혈이 지적되었습니다. 그러나, 다른 비스테로이드성 소염제와 이 약의 병용투여에 대한 연구가 있으므로 현재로서는 모든 비스테로이드성 소염제와 위험한 출혈의 위험성을 증가시키는지에 대해서는 확실하지 않습니다. 따라서, 비스테로이드성 소염제와 이 약은 신중하게 병용되어야 합니다.
- 4) 혈전용해제: 최근과 최근정맥을 경험한 적이 있는 환자에게 이 약과 t-PA 및 헤파린을 함께 병용투여할 때의 안전성을 평가하였습니다. 이때, 임상적으로 유의한 출혈의 발생빈도는 아스피린을 t-PA 및 헤파린과 병용투여했을 때와 비교하여 증가하지 않았습니다.
- 5) 주사용 항응고제: 건강한 지원자를 대상으로 한 연구에서, 이 약은 응고에 대한 헤파린의 효과를 변화시키지 않았으며 또한 혈관 투여용량을 조절할 필요도 없었습니다. 헤파린의 병용투여로 이 약에 의한 혈소판응집 저해효과가 영향을 받지 않았습니다. 그러나, 이 약과 헤파린 사이에 약력학적 상호작용으로 출혈위험이 증가할 수 있으므로, 병용투여시 주의하여야 합니다.
- 6) 경구용 항응고제: 와파린과 이 약을 병용투여시 출혈의 위험성이 증가하므로, 이 두 약물은 신중하게 병용투여하여야 합니다.
- 7) 기타 병용 치료
 - 이 약과 다른 약물의 병용투여에 의한 약력학적 및 약동학적 상호작용을 조사하기 위해 많은 임상 연구들이 시행되어 왔습니다.
 - (1) 이 약을 마티라놀, 니페디핀 각각 또는 마티라놀 및 니페디핀 둘 다와 동시에 병용투여할 경우, 임상적으로 유의한 약력학적 상호작용은 관찰되지 않았습니다. 또한 이 약의 약력학은 페노바 트리발, 시메티딘 또는 에스트로겐의 병용 투여로 유의하게 영향을 받지 않았습니다. 다극산 또는 테오필린의 약동학은 이 약과의 병용 투여로 변하지 않았습니다. 제산제 투여에 의해 이 약의 흡수능도는 변하지 않았습니다.
 - (2) 인체 간 미아크로졸을 이용한 시험결과 이 약은 CYP4A5 효소상 CYP2C9의 활성을 억제합니다. 비록, 이 약은 페니토인, 티록시놀, 플루타미돈, 와파린, 플세미드, 플루비타민과 비스테로이드성 소염제들과 같이 CYP2C9에 의해 대대되는 약물의 대사를 억제하여 이들 약물의 혈중농도를 증가시킬 수 있으나, CAPRIE 연구 결과에 의하면 이 약은 페니토인 또는 플루비타민과 인체와 연관적 병용투여에 있는 것으로 나타났습니다.
 - (3) 위에 언급된 특정 약물의 상호작용 연구 이외에, 이 약을 투여 받아 임상 시험(CAPRIE 및 CURE 연구)에 참여한 환자들로는 이노제, 베타- 차단제, 안지오텐신 전환효소 억제제, 발산길해제, 골다공증 저해제, 관상동맥혈관 이완제, 혈당강화제(인슐린을 포함), GIIb/IIIa 길해제, 항전간제와 호르몬 대체 요법제와 같이 다양한 종류의 약물을 병용 투여 받은 바 있으며, 임상적으로 유의한 상호작용을 나타내지 않았습니다.
 - (4) 경구항응고제, 연구되지 않은 경구항혈소판제, 그리고 장기 투여된 NSAIDs와 이 약의 병용투여에 대한 자료는 없습니다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

- 1) 임부: 매트와 토끼에게 이 약을 500 및 300mg/kg/day 용량까지(각각 인체 치료용량의 65배, 78배) 투여한 생식독성시험에서 수태능 이상 또는 태아 독성은 나타나지 않았습니다. 하지만, 임부 투여를 대상으로는 적절한 대안시험이 시행되지 않았습니다. 동물용 대상으로 한 생식독성시험을 통해 항상 인체에서의 반응을 예견할 수 있는 것은 아니므로 의사의 판단에 의거하여 분명이 필요한 경우를 제외하고는 이 약을 임신자에게 투여해서는 안 됩니다.
- 2) 수유부: 매트와 토끼에게 이 약을 500 및 300mg/kg/day 투여한 결과, 이 약은 수유를 유도하는 것으로 나타났습니다. 이 약이 인체로 유출되는 지에 대해서는 알려진 바 없습니다. 많은 약물이 인체로 유출되는 것으로는, 수유를 유도하는 수유에서 중증의 이상반응을 일으킬 수 있기 때문에 수유부에 대한 약물의 중요성을 고려하여 수유를 중단할 것인지 약을 투여할 것인지 결정하여야 합니다.

8. 소아에 대한 투여

소아에서의 안전성과 유효성은 확립되지 않았습니다.

9. 운전 및 기계 조작에 대한 영향

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

10. 고령자에 대한 투여

주로 순환 대사이체의 혈장 농도는 젊고 건강한 지원자에 비해 노인 환자(≥75세)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

- 1) 신기능 손상 환자
 - 이 약 75mg을 반복 투여하였을 때, 주요 순환 대사이체의 혈장 수치는 중증 정도의 신기능 손상(크레아티닌 청소율 30 ~ 60mL/min) 또는 건강한 지원자와 비교하여 중증의 신기능 손상 환자(크레아티닌 청소율 ≤ 15mL/min)에서 더 낮았으나, 비록 AOP-유도성 혈소판 응집의 저해가 건강한 지원자에서 관찰된 것보다 낮았지만(25%), 출혈 시간의 연장은 1일 75mg의 이 약을 투여받은 건강한 지원자와 비교하여 않았습니다. 신기능 손상 환자에서 용량 조정은 필요하지 않습니다.
- 2) 성별
 - 남녀간에 주로 순환 대사이체의 혈장 농도의 유의한 차이는 관찰되지 않았습니다. 남녀간의 차이를 비교하는 대규모 시험에서, 여성의 경우 AOP-유도 혈소판응집 저해가 더 적은 것으로 관찰되었지만 출혈시간 연장은 차이가 없었습니다. 대규모 임상시험(혈형성질한 위험 환자를 대상으로 클로피도그렐 대 아스피린: CAPRIE)의 결과, 임상적 이상반응과 실험실적 수치 비정상성의 발생 빈도는 남녀간에 비슷하였습니다.
- 3) 인종: 인종대별 약동학적 차이가 연구된 바 없습니다.

12. 과량투여에 대한 조치

- 1) 이 약의 과량투여시 출혈시간이 연장되지만 출혈 합병증이 나타날 수 있습니다. 이 약의 독성은 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 1,050mg(이 약 75mg정제로는 14정에 해당)을 1회 복용하였으며, 투약과 관련된 이상반응은 없었습니다. 특정 치료로는 관찰되지 않았고, 그 환자는 후유증없이 회복되었습니다. 건강한 지원자에게 이 약 600mg(이 약 75mg정제로는 8정에 해당)을 1회 경구 투여시 이상반응은 나타나지 않았습니다. 출혈 시간은 1.7배 연장되었고, 이는 이 약의 1일 치료량(1일 75mg)에서 전형적으로 관찰된 것과 비슷합니다.
- 3) 이 약의 1회 경구 투여시 마우스와 랫드에서는 1,500 또는 2,000mg/kg(이 약 75mg정제로는 3,000mg/kg) 치사량이었으며, 비비에서는 3,000mg/kg 치사량이었으며, 급성독성 증상은 모든 종에서 구토(비비에서), 허탈, 호흡 곤란과 위장관 출혈이 있었습니다.

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) 이 약을 마우스와 랫드에 각각 78주, 104주 동안 77mg/kg/day(인체 권장량의 25배) 이상의 혈장 분배) 용량까지 투여하였을 때 종양은 발생하지 않았습니다.
- 2) 개간의 시험관내 시험(Ames test, 매트와 토끼를 대상으로 한 DNA-repair 시험, 타미지스 테스트) 성암유체세포를 대상으로 한 유전자 돌연변이 시험과 인체 임파구의 증기 유색체 분석시험과 개간의 생체내 시험(마우스에 경구 투여후 소핵시험)에 의해 의한 유전독성은 나타나지 않았습니다.
- 3) 이 약은 400mg/kg/day/mg/m를 기초로 인체 권장량의 52배 용량까지 경구투여시 매트와 암 - 수컷의 수태능에 영향을 주지 않았습니다.
- 4) 동물용에 이용한 생식독성시험 결과: 매트와 토끼는 1일 100mg/kg/day 이상 투여시 자손의 체중 저하가 관찰되었고(생후 5 ~ 8주), 기형발생 시험 및 자산 - 수컷 자 시험에서 이 약 400mg/kg/day 이상 투여시 암컷 자손의 체중 저하가 관찰되었습니다(생후 5 ~ 7주 및 5 ~ 9주).

여량발생 및 사용기간

기발증상, 심문보관(1~30주), 3년

■ 구입시 사용기간이 경과되었거나 유통과정중 변질, 변패 또는 오손된 제품일 경우에는 구입처를 통하여 교환하여 드려야, 재정정제부서나 "소비자 피해보상규정"에 의거 소비자의 정당한 피해는 보상하지 않습니다.

※ 본 설명서 작성(개정)내용일 이후 변경된 내용일 이래 제품문의 및 홈페이지를 통하여 확인할 수 있습니다.

■ 제품문의 (02)2242-0491-9