2B310M10807

우수의약품 제조지정업체 KGMP

전문의약품

분류번호: 218

혈소판응집억제제
프라빅정
(황산수소클로피도그렐)

프라빅정은 클로피도그렐을 주성분으로 하는 thienopyridine계 혈소판응집억제제로서 뇌졸중, 심근경색, 말초동맥성 질환이 있는 환자의 죽상동맥경화성 증상 개선에 사용할 수 있습니다.

【성분 ·함량】

황산수소클로피도그렐(Clopidogrel Bisulfate)(유.에스.피.) ··················· 97.875mg
(클로피도그렐로서 75mg)

【성 상】

분홍색의 원형 필름코팅정

【약 리 작 용】

1. 클로피도그렐은 경구투여 후 간대사를 통해 활성대사체가 되어 ADP 수용체를 변형시킴으로써, ADP가 ADP수용체와 결합하는 것을 방해하여 혈소판 응집을 억제합니다.
2. 클로피도그렐은 ADP에 의해 일어나는 피브리노겐과 GP IIb/IIIa복합체의 결합을 억제하며, ADP에 의해 유도되는 혈소판응집 증폭작용을 억제합니다.
3. 클로피도그렐은 ADP 수용체를 비가역적으로 변형시킴으로써 결합한 혈소판의 생존기간(7일) 동안 혈소판응집 효과를 나타냅니다.

【특 징】

1. 프라빅정은 음식물의 섭취와 상관 없이 1일 1회 1정(75mg) 복용으로 복약순응도가 우수합니다.
2. 프라빅정은 동일 thienopyridine계 혈소판응집억제제인 ticlopidine과 동일한 효과를 나타내는 반면, 안전성은 더 우수한 것으로 평가되었습니다.
3. 프라빅정은 신기능 손상환자나 노인 환자에서 용량조절이 필요 없습니다.
4. 프라빅정은 대조약과의 생물학적 동등성을 입증 받았습니다.

【효능 ·효과】

1. 뇌졸중, 심근경색 또는 말초동맥성질환이 있는 환자에서 죽상동맥경화성 증상의 개선
2. 급성 관상동맥증후군[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

【용법 ·용량】

1. 뇌졸중, 심근경색 또는 말초동맥성질환이 있는 환자에게 투여 시 :
   음식물의 섭취와 상관 없이 1일 1회 1정(75mg)을 투여하십시오.
2. 급성 관상동맥증후군(불안정성 협심증 또는 비Q파 심근경색)이 있는 환자에게 투여 시:
   이 약 300mg을 초회 투여하고 이후에 1일 1회 1정(75mg)을 음식물의 섭취와 상관없이 유지 용량으로 투여하십시오. 이 때, 아스피린 75~325mg을 1일 1회 이 약과 병용 투여하여야 합니다. 고령자 또는 신질환 환자에 대한 용량 조절은 필요하지 않습니다.

【사용상의 주의사항】

1. 경고
   1) 이 약을 단독으로 또는 아스피린과 병용하여 투여시 출혈이 멈추는 데 걸리는 시간이 보통의 경우보다 오래 소요될 수 있음을 환자에게 알려주고, 출혈이상(출혈부위 또는 지속시간)이 발생할 경우 즉시 의사에게 보고하도록 지도하십시오. 환자는 수술 계획 전 또는 새로운 약물을 복용하기 전에 이 약을 복용하고 있음을 의사와 치과의사에게 알려야 합니다.
   2) 혈전성 혈소판감소성 자반증(TTP) : 이 약 사용 후에 드물게 TTP가 보고되었으며, 때때로 단기간 사용(2주 이내) 후에도 보고되었습니다. TTP는 즉시 혈장분리반출술(혈장교환법)과 같은 치료를 요하는 잠재적으로 치명적일 수 있는 중증의 상태로서, 혈소판감소증, 미소혈관 용혈성 빈혈(분열적혈구[절단된 적혈구]가 미세도말표본에서 관찰), 신경학적 소견, 신부전 및 발열을 특징적으로 나타냅니다. 임상시험에서, 이 약을 투여받은 17,500명 이상의 환자에게서 TTP는 나타나지 않았으나, 전세계적인 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 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) 중증의 간 손상 환자
   4) 수유부
   5) 선천적으로 갈락토오스 불내증, 락타아제 결핍증, 포도당-갈락토오스 흡수장애가 있는 환자(유당 함유제제에 한함)
3. 다음 환자에는 신중히 투여하십시오.
   1) 위장관 출혈 환자
   이 약은 출혈시간을 연장합니다. 대규모 임상시험인 CAPRIE에서, 아스피린에 의한 위장관 출혈률이 2.7%인 반면, 이 약에 의한 위장관 출혈률은 2.0%였습니다. CURE 연구에서, 위약과 아스피린을 투여한 환자군에서 주요한 위장관 출혈률이 0.7%인 반면, 이 약과 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 연장시키므로 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)), 헤파린, 당단백 IIb/ IIIa 저해제 또는 혈전용해제 등과 병용시 주의하여야 합니다. 특히, 투여 첫째 주 및/또는 침습성 심장 처치 또는 수술 이후에 잠재출혈을 포함한 모든 출혈증상에 대하여 환자를 주의해서 관찰하여야 합니다. 허혈성 사건의 재발 위험이 높은 일과성 허혈발작 또는 뇌졸중 환자의 경우, 이 약을 아스피린과 병용하였을 때 주요한 출혈이 증가하는 것으로 나타났습니다. 그러므로 이러한 환자에서는 병용투여의 유익성이 확실할 경우에 병용이 신중하게 고려되어야 합니다. (상호작용 항 참조)
   3) 간기능 손상 환자
   출혈성 소인이 있는 중증의 간질환 환자에게는 이 약의 사용 경험이 제한적입니다. 이런 환자에게 이 약은 신중하게 투여하여야 합니다.
   4) 신기능 손상 환자
   신부전 환자에 대한 이 약의 사용 경험이 제한적이므로, 이런 환자에게 이 약은 신중하게 투여하여야 합니다.
   5) 급성 뇌졸중 환자(7일 이내)
   급성 뇌졸중 환자에 대한 관련자료가 부족하므로 권장되지 않습니다.
4. 이상반응
   이 약의 안전성은 이 약을 1년 이상을 투여한 9,000명을 포함한 42,000명 이상의 환자를 대상으로 평가되었습니다. 이 약의 전반적인 내약성은 연령, 성별, 인종과 관계없이 아스피린과 비슷하였습니다. 이상반응 발현으로 투여를 중단한 환자는 대략 아스피린과 같은 빈도(13%)였습니다. CAPRIE, CURE, CLARITY, COMMIT 연구에서 관찰된 임상적으로 중요한 이상반응은 아래와 같습니다.
   1) 출혈장애
   - CAPRIE 연구에서, 이 약과 아스피린 투여군에서 전반적인 출혈의 발생빈도는 동일했으며(9.3%), 중증의 출혈 발생빈도는 이약 투여 군에서 1.4%, 아스피린 투여군에서 1.6%로 각각 나타났습니다. 구체적으로 살펴보면, 전반적인 위장관 출혈률이 이 약 투여군에서 2.0%이였고, 이중 0.7%가 입원을 필요로 하였습니다. 반면, 아스피린을 투여한 환자군의 경우, 위장관 출혈률이 2.7%이였고 입원이 필요한 경우는 1.1%였습니다. 그 외에 기타 출혈의 발생빈도는 이 약 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/혈종(purpura/bruising/haematoma)과 비출혈(epistaxis)이 가장 빈번하게 발생되었으며, 혈종, 혈뇨, 안구내출혈(주로 결막 부위)은 덜 빈번하게 보고되었습니다. 두개내 출혈률은 아스피린의 경우 0.5%이고 이 약은 0.4%였습니다.
   - CURE 연구에서 위약과 아스피린을 투여받은 환자군에서보다 이약과 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 이 약과 아스피린을 병용투여 받은 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 이 약과 아스피린 투여군에서 유의하게 높았고(1.0% 대 1.6%), 두 치료군에서 두개내 출혈률은 0.1%로 동일하였습니다. CURE 연구에서, 이 약과 아스피린의 병용투여군에서의 출혈률은 아래의 표와 같습니다.(%환자)

증 상	클로피도그렐 (+ aspirin)* (n=6,259)	위 약 (+ aspirin)* (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	
- 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 사용되었습니다.

**(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 이 약의 전반적인 결과와 유사하였습니다. 최소한 수술 5일 전부터 이 약의 투여를 중지한 환자에게서 관상동맥회로우회술 이후 7일 이내에 주요한 출혈이 추가로 관찰되지 않았습니다(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%였습니다.

- CLARITY연구에서 주요한 출혈(두개 내 출혈 또는 헤모글로빈이 5g/dL 이상 감소하는 것과 관련된 출혈)의 발생은 두 투여군에서 유사하게 나타났습니다(이약+아스피린 투여군과 위약+아스피린 투여군에서 각각 1.3% vs 1.1%). 이는 기본적 특징과 섬유소 용해제의 유형 또는 헤파린 요법에 따른 환자 서브그룹에서 일관되었습니다. 치명적인 출혈의 발생 (이 약+아스피린 투여군과 위약+아스피린 투여군에서 각각 0.8% vs 0.6%)과 두개 내 출혈(각각 0.5% vs 0.7%)은 두 그룹에서 낮고 비슷하게 나타났습니다.
- COMMIT연구에서 뇌 이외의 주요한 출혈 또는 뇌에서의 출혈은 위 표에서와 같이 두 그룹에서 낮고 비슷하게 나타났습니다. COMMIT연구에서 출혈이 발생한 환자수(%) 는 다음과 같습니다.

출 혈	클로피도그렐 (+아스피린) (N=22,961)	위약 (+아스피린) (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 않은)	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 또는 뇌에서의 출혈의 상관비율은 연령과 무관하였습니다. 연령에 따른 이약+아스피린 투여군의 발생률은 60세 미만=0.3%, 60~70세= 0.7%, 70세 이상=0.8%로 나타났습니다. 위약+아스피린 투여군에서는 60세 미만 =0.4%, 60~70세= 0.6%, 70세 이상=0.7%로 나타났습니다.

   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%) 발생하였습니다. 이 약을 투여한 환자 9,599명중 2명의 호중구 수치가 0이었으나, 아스피린을 투여한 9,586명의 환자에서는 이러한 증상이 나타나지 않았습니다. 이 약 투여군의 4명의 환자 중, 1명은 세포독성 화학요법을 받고 있었으며 다른 1명은 이 약의 일시적 중단후 회복되어 임상시험에 복귀하였습니다.
   ※ 이 약과 화학적으로 유사한 티클로피딘에 의한 중증의 호중구감소증 발생률은 0.8%이었습니다(<0.450G/L). 재생불량성 빈혈이 이 약 투여군에서 1례 발생하였습니다. 중증의 혈소판감소증(< 80G/L) 발생률은 이 약 투여군에서 0.2%, 아스피린 투여군에서 0.1%였으며, 혈소판 수가 30G/L 이하로 감소한 사례는 매우 드물게 보고되었습니다.
   - CURE 연구에서, 혈소판감소증 발생률은 이 약과 아스피린 투여군에서 19명, 위약과 아스피린 투여군에서 24명, 무과립구증 발생률은 각각 3명씩으로 유사하게 나타났습니다. 이 약의 골수독성 위험은 상당히 낮지만, 이 약을 투여한 환자에서 열 또는 다른 감염 증상이 나타날 경우에는 골수독성의 가능성을 고려해야 합니다.
   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%였습니다. CURE 연구에서의 위장관 증상의 발생빈도는 이 약과 아스피린 투여군에서 11.7%, 위약과 아스피린 투여군에서 12.5%였습니다. CAPRIE 연구에서, 소화성(위 또는 십이지장) 궤양의 발생빈도는 이 약 투여군은 0.7%, 아스피린 투여군은 1.2%이었습니다. CURE 연구에서는 소화성(위 또는 십이지장) 궤양의 발생빈도는 이 약과 아스피린 투여군에서 0.4%, 위약과 아스피린 투여군에서 0.3%였습니다. CAPRIE 연구에서, 설사는 아스피린 투여군에서 3.4%인데 비해 이 약 투여군에서는 환자의 4.5%에서 보고되었습니다. 하지만, 중증은 거의 나타나지 않았습니다(이 약 투여군 0.2%, 아스피린 투여군 0.1%). CURE 연구에 의하면, 설사가 이 약과 아스피린 투여군에서 2.1%, 위약과 아스피린 투여군에서 2.2% 나타났습니다. CAPRIE 연구에서, 위장관계 이상반응으로 투여를 중단한 환자의 빈도는 이 약 투여군에서 3.2%, 아스피린 투여군에서는 4.0%였습니다. CURE 연구에 의하면, 위장관계 이상반응으로 인해 투여가 중단된 환자 의 빈도가 위약과 아스피린 투여군에서 0.8% 인데 비해서 이 약과 아스피린 투여군에서는 0.9%였습니다.
   4) 발진 및 기타 피부 질환
   CAPRIE 연구에서, 이 약을 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 이상발생 빈도는 이 약과 아스피린 투여군에서는 4.0%, 위약과 아스피린 투여군에서는 3.5%였습니다. CAPRIE 연구에서, 피부 및 피부 부속기관의 이상반응으로 이 약의 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 이 약과 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 같았습니다. 평균 치료기간은 20개월이었고, 최장 치료기간은 3년이었습니다.

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

증 상	%빈도(%중단)	
	클로피도그렐(n=9,599)	Aspirin(n=9,586)
전신 질환		
흉통	8.3(0.2)	8.3(0.3)
사고성 상해	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)
심혈관 질환		
부종	4.1(<0.1)	4.5(<0.1)
고혈압	4.3(<0.1)	5.1(<0.1)
중추 및 말초신경계 질환		
두통	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)

증 상	%빈도(%중단)	
	클로피도그렐(n=9,599)	Aspirin(n=9,586)
근육-골격기계 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/좌상	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)
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)
피부 및 부속기관 질환		
발진	4.2(0.5)	3.5(0.2)
소양증	3.3(0.3)	1.6(0.1)
비뇨기계 질환		
요로 감염	3.1(0)	3.5(0.1)

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

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

증 상	%빈도(%중단)	
	클로피도그렐 (+ aspirin)* [n=6,259]	위 약 (+ aspirin)* [n=6,303]
전신 질환		
흉통	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 표준요법제가 치료중 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 : 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, 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, 이 약 투여와 관련 없이 1% 이하로 드물게 보고되었지만 임상적으로 중요하고 발현 가능성이 있는 중증의 이상 반응은 다음과 같습니다. 일반적으로 이들 증상의 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 위장염, 십이지장 궤양, 위궤양, 천공성 위궤양, 상부 위장관 궤양 출혈, 고창
   - 간과 담즙성 질환 : 빌리루빈혈증, 감염성 간염, 지방간
   - 혈소판, 출혈과 응고성 질환 : 출혈성 관절증, 혈뇨증, 객혈, 두개내출혈, 후복막 출혈, 수술상처출혈, 안구출혈, 폐출혈, 자반 알레르기, 혈소판 감소증, 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, 과립구 감소증, 백혈병, 백혈구감소증, 호중구감소증, 호산구증가증
   9) 외국에서의 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(자반), 근골격계(출혈성 관절증, 혈종), 안구(결막, 안구내, 망막 부위) 및 기도 부위에서의 출혈(객혈, 폐출혈), 비출혈, 혈뇨 및 수술 상처의 출혈
   • 치명적인 출혈(특히, 두개골내, 위장관계 및 후복막강 출혈)
   매우 드물게, 무과립구증, 재생불량성 빈혈/범혈구 감소증 및 혈전성 혈소판감소성 자반증(TTP)(1/200,000 노출 환자), 중증의 혈소판 감소증 (혈소판 수치≤30 x 10^9/ℓ)
   ● 면역계 질환 : 매우 드물게, 아나필락토이드 반응, 혈청병
   ● 정신계 질환 : 매우 드물게, 혼돈, 환각
   ● 신경계 질환 : 매우 드물게, 미각 이상
   ● 혈관계 질환 : 매우 드물게, 혈관염, 저혈압
   ● 호흡기계 질환 : 매우 드물게, 기관지경련, 간질성폐렴
   ● 위장관계 질환 : 매우 드물게, 대장염(궤양성 대장염 또는 림프구성 대장염 포함), 췌장염, 위염, 구내염
   ● 간담도계 질환 : 매우 드물게, 간염, 급성 간부전
   ● 피부 및 피하조직 질환 : 매우 드물게, 반점상구진 또는 홍반성 피진, 두드러기, 소양증, 혈관부종, 수포성 피부염(다형홍반, 스티븐스-존슨 증후군, 독성표피괴사용해 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
   10) 국내 시판후 조사결과
   (1) 국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 4,295명을 대상으로 실시한 시판후 조사결과 이상반응의 발현증례율은 인과관계와 상관없이 9.78%(420례/4,295례)로 보고되었고, 이 중 이 약과 인과관계가 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 외에 1% 미만으로 보고된 이상반응은 다음과 같습니다.
   ● 중추 및 말초신경계 : 운동기능감소증, 진전, 음성장애, 비정상보행, 과운동증, 운동실조, 지각이상
   ● 소화기계 : 변비, 오심, 설사, 궤양, 복통, 식욕부진, 구토, 딸꾹질, 구갈, 연하곤란, 혀질환
   ● 정신신경계 : 불면, 우울증, 건망증, 불안, 경면, 사고이상, 비정상 행동
   ● 골격근계 : 관절통, 근육통, 요통, 관절증
   ● 전신이상 : 흉통, 체중감소, 체중증가, 안면홍조, 피로, 무력, 경직, 얼굴부종, 실신
   ● 혈액계 : 자반병, 혈변, 비출혈, 출혈, 뇌출혈, 혈종, 혈뇨증, 객혈, 근육출혈, 두개내출혈, 안구출혈, 치은출혈, 혈소판감소증, 빈혈
   ● 호흡기계 : 기침, 호흡곤란, 비염
   ● 감각기관 : 시각이상, 시야장애, 안구건조증, 일시적 실명, 충혈, 이명, 미각도착
   ● 요로계 : 배뇨장애, 빈뇨증, 비단백질소증가, 요독증, 혈중요소질소 증가
   ● 대사 및 영양 이상 : 저혈당증, 고요산혈증
   ● 간 및 담도계 : 간효소 증가, SGPT 상승, 간기능 이상
   ● 심혈관계 : 다리부종, 부정맥, 서맥, 심계항진
   ● 피부 및 부속기계(투여부위 포함) : 발진, 소양감, 접촉피부염
   ● 내분비 이상 : 여성형 유방
   ● 생식기계 이상(남자) : 전립선특이항원(PSA) 상승
   (3) 이 중 시판전 임상시험에서 나타나지 않았던 새로운 이상반응 중 약과의 인과관계를 배제할 수 없는 것으로 식욕부진, 체중감소 각 7건, 시각이상 4건, 경면, 체중증가, 안면홍조 각 3건, 운동기능감소증, 구갈, 건망증, 사고이상, 빈뇨증, 부정맥 각 2건, 진전, 음성장애, 비정상보행, 과운동증, 운동실조, 딸꾹질, 연하곤란, 혀질환, 비정상 행동, 경직, 시야장애, 안구건조증, 일시적 실명, 충혈, 배뇨장애, 요독증, 저혈당증, 서맥, 이명, 접촉피부염, 여성형유방, PSA상승 각1건으로 보고되었습니다.
5. 일반적 주의
   1) 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.
   2) 이 약 투여시 출혈이 멈추는 데 보통의 경우보다 오래 소요될 수 있음을 환자에게 알려주고, 출혈 이상이 발생할 경우 즉시 의사에게 보고하도록 지도하십시오. 환자는 수술 계획전 또는 새로운 약물을 복용하기 전에 이 약을 복용하고 있음을 의사와 치과의사에게 알려야 합니다.
   3) 생물학적 가능성을 토대로, 신속한 전환이 필요할 경우, 이 약의 약물학적 효과를 역전시키기 위해서 혈소판의 수혈을 할 수 있습니다.
   4) 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
   1) 당단백 IIb/IIIa 저해제 : 이 약과 당단백 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 이 약의 ADP-유도성 혈소판 응집저해 효과를 변화시키지 않았지만, 이 약은 콜라겐-유도성 혈소판 응집에 대한 아스피린의 효과를 상승시켰습니다. 그러나, 1일 2회 500mg의 아스피린을 이 약과 1일간 병용 투여한 경우, 이 약에 의하여 출혈시간의 연장이 유의하게 증가되지 않았습니다. 이 약은 콜라겐-유도성 혈소판 응집에 대한 아스피린의 효과를 상승시켰습니다. 이 약과 아스피린(1일 1회 75 ~ 325mg)을 1년까지 병용투여한 사례가 있습니다.
   3) 비스테로이드성 소염제(NSAIDs) : 건강한 지원자를 대상으로 한 임상시험에서 이 약과 나프록센을 병용투여에 의해 잠재 위장관 출혈이 증가되었습니다. 그러나, 다른 비스테로이드성 소염제와 이 약의 병용투여에 대한 연구가 없으므로 현재로서는 모든 비스테로이드성 소염제가 위장관 출혈의 위험성을 증가시키는지에 대해서는 확실하지 않습니다. 따라서, 비스테로이드성 소염제와 이 약은 신중하게 병용투여 하여야 합니다.
   4) 혈전용해제 : 최근에 심근경색을 경험한 적이 있는 환자에게 이 약과 rt-PA 및 헤파린을 함께 병용투여했을 때의 안전성을 평가하였습니다. 이때, 임상적으로 유의한 출혈의 발생빈도는 아스피린을 rt-PA 및 헤파린과 병용투여 했을 때에 관찰된 것과 유사하였습니다.
   5) 주사용 항응고제 : 건강한 지원자를 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.
   6) 경구용 항응고제 : 와파린과 이 약을 병용투여시 출혈의 위험성이 증가하므로, 이 두 약물은 신중하게 병용투여 하여야 합니다.
   7) 기타 병용 치료
   이 약과 다른 약물들의 병용투여에 의한 약력학적 및 약동학적 상호작용을 조사하기 위해 많은 임상 연구들이 시행되어 왔습니다.
   (1) 이 약을 아테놀올, 니페디핀 각각 또는 아테놀올 및 니페디핀 둘 다와 동시에 병용투여할 경우, 임상적으로 유의한 약력학적 상호작용은 관찰되지 않았습니다. 또한 이 약의 약력학은 페노바르비탈, 시메티딘 또는 에스트로겐의 병용 투여로 유의하게 영향을 받지는 않았습니다. 디곡신 또는 테오필린의 약동학은 이 약과의 병용 투여로 변하지 않았습니다. 제산제 투여에 의해 이 약의 흡수정도는 변하지 않았습니다.
   (2) 인체 간 마이크로좀을 이용한 시험결과 이 약은 CYP450 효소중 CYP2C9의 활성을 억제합니다. 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 나타났습니다.
   (3) 위에 언급된 특정 약물과의 상호작용 연구 이외에, 이 약을 투여 받아 임상 시험(CAPRIE 및 CURE 연구)에 참여한 환자들은 이뇨제, 베타-차단제, 안지오텐신 전환효소 억제제, 칼슘길항제, 콜레스테롤 저하제, 관상동맥혈관 이완제, 혈당강하제(인슐린을 포함), GPIIb/IIIa 길항제, 항전간제와 호르몬 대체 요법제와 같이 다양한 종류의 약물을 병용 투여 받은 바 있으며, 임상적으로 유의한 유해 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 : 랫트와 토끼에게 이 약을 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 임신부에게 투여해서는 안됩니다.
   2) 수유부: 랫트를 대상으로 한 시험에서 이 약 및/또는 그 대사체는 모두 랫트의 유즙으로 분비되었습니다. 이 약이 인체의 모유로 분비되는 지에 대해서는 알려진 바 없습니다. 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
   이 약 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(≥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 투여하였을때, 주요 순환 대사체의 혈장 수치는 중등도의 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 이 약을 투여받은 건강한 지원자와 비슷하였습니다. 신기능 손상 환자에서 용량 조정은 필요하지 않습니다.
   2) 성별
   남녀간에 주요 순환 대사체의 혈장 농도의 유의한 차이는 관찰되지 않았습니다. 남녀간의 차이를 비교하는 소규모 시험에서, 여성의 경우 ADP-유도 혈소판응집 저해가 더 적은 것으로 관찰되었지만 출혈시간 연장에서는 차이가 없었습니다. 대규모 임상시험(허혈성질환 위험 환자를 대상으로 클로피도그렐 대 아스피린; CAPRIE)의 결과, 임상적 이상반응과 실험실적 수치 비정상의 발생 빈도는 남녀간에 비슷하였습니다.
   3) 인종 : 인종에 따른 약동력학적 차이는 연구된 바 없습니다.
12. 과량투여시의 처치
   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 1,050mg(이 약 75mg정제로는 14정에 해당)을 1회 복용하였으며, 투약과 관련된 이상반응은 없었습니다. 특정 치료는 시행되지 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 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
   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 랫트에 각각 78주, 104주 동안 77mg/kg/day(인체 권장량의 25배 이상의 혈장 분배) 용량까지 투여하였을 때 종양은 발생하지 않았습니다.
   2) 4개의 시험관내 시험(Ames test, 랫트의 간세포를 대상으로 한 DNA-repair 시험, 차이니즈 햄스터 섬유아세포를 대상으로 한 유전자 돌연변이 시험과 인체 임파구의 중기 염색체 분석시험)과 한개의 생체내 시험(마우스에 경구 투여후 소핵시험)에서 이 약에 의한 유전독성은 나타나지 않았습니다.
   3) 이 약은 400mg/kg/day(mg/m²를 기초로 인체 권장량의 52배) 용량까지 경구투여시 랫트의 암 · 수컷의 수태율에 영향을 주지 않았습니다.
   4) 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 관찰되었습니다(생후 5 ~ 7주 및 5 ~ 9주).

【저장방법 및 사용기간】 기밀용기, 실온보관(1~30℃), 3년

※ 구입시 사용기한이 경과되었거나 유통과정중 변질, 변패 또는 오손된 제품일 경우에는 구입처를 통하여 교환하여 드리며, 재정경제부고시 "소비자 피해보상규정"에 의거 소비자의 정당한 피해는 보상하여 드립니다

※ 본 설명서 작성(개정)년월일 이후 변경된 내용은 아래 제품문의 및 홈페이지를 통하여 확인할 수 있습니다.

■ **제품문의 (02)2211-6700, www.sinilpharm.com**

코스닥상장
신일제약(주)

종이
분리배출

설명서 개정년월일 : 2008. 5. 15