

안 전 성 유효 성 검 토 서

(■ 최초, □ 변경)

2009 년 11 월 2 일

담당자	연구관	과 장

종류: 안전성유효성심사(수입품목허가)

① 회 사 명	한국릴리(주)	② 문서번호	접수 : 허가-20090434195 허가-20090434214 (2009.9.30.) 협의 : 2009.10.6. 기한 : 2009.12.14.				
③ 제 품 명	에피언트정 5밀리그램 / 10밀리그램 (프라수그렐염산염)	④ 구분	의약품, 수입, 전문 분류번호 : 218				
⑤ 원료약품분량 (주성분)	이 약 1정 (104mg) 중						
	배합목적	원료명	규 격	분 량		단 위	활성물질용량
				5mg	10mg		
	주성분	프라수그렐 염산염	별규	5.49	10.98	mg	프라수그렐 염기로서 5mg/10mg
⑥ 성 상	5mg 정제 : 황색의 육각형 모양 필름 코팅 정제 10mg 정제 : 미황색의 육각형 모양 필름 코팅 정제						
⑦ 신청효능·효과	이 약은 아스피린과 병용 투여되며, 일차적 또는 지연 관상중재시술 [PCI]로 조절된급성관상동맥증후군(ACS) 환자(즉, 불안정성 협심증, 비ST 분절 상승 심근경색[UA/NSTEMI] 또는 ST 분절 상승 심근경색 [STEMI])에 대하여 스텐트 혈전증을 포함하여 죽상동맥경화성 사건(심혈관계 사망, 치명적이지 않은 심근 경색 또는 치명적이지 않은 뇌졸중의 통합결과변수)의 예방에 사용된다.						
⑧ 신청용법·용량	1) 성인 이 약은 단회 60mg 부하 용량으로 시작한 후 1일 1회 10mg으로 계						

속 투여해야 한다.

이 약을 투여하는 환자들은 매일 아스피린도 투여해야 한다(75 mg~325 mg). 관상중재시술(PCI)로 조절되는 급성관상동맥증후군(ACS) 환자에서, 이 약을 포함한 항 혈소판제의 조기 중단은 혈전증, 심근경색 또는 환자의 기저 질환으로 인한 사망의 위험을 증가시킬 수 있다. 이 약의 중단이 임상적으로 필요한 경우가 아니라면 12개월간 치료를 계속할 것을 권장한다.

2) 75세 이상의 매우 고령의 환자

75세 이상의 환자에 대한 이 약의 사용은 일반적으로 권장되지 않는다. 의사에 의해 개별적인 유익성/위험성 평가를 신중하게 실시한 후, 75세 이상의 환자에 대하여 치료가 필요하다고 판단한 경우, 60mg 부하 용량을 투여한 후, 유지 용량을 5mg으로 줄여서 처방해야 한다. 75세 이상의 환자들의 경우 출혈에 대한 감수성이 더 높고, 프라수그렐의 활성 대사체에 대한 노출이 증가한다.

5mg 용량에 대한 증거는 약력학/약동학 분석에만 근거하였으며, 75세 이상의 환자에 대한 이 용량의 안전성에 대한 임상 자료는 현재 존재하지 않는다.

3) 60kg 미만의 환자

이 약은 단회 60mg 부하 용량으로 투여해야 하며, 이후 1일 1회 5mg 용량으로 계속 투여한다. 10mg 유지 용량은 권장되지 않는다. 이는 60kg 이상인 환자들에 비해 60kg 미만의 환자들에서 출혈의 위험이 증가하고, 프라수그렐의 활성 대사체에 대한 노출이 증가하기 때문이다. 5mg 용량의 유효성 및 안전성은 전향적으로 평가되지 않았다.

4) 신부전 환자에 대한 사용

말기 신 질환자를 포함하여 신부전 환자에 대한 용량 조절은 필요하지 않다. 신부전 환자에 대한 치료 경험은 제한적이다.

5) 간부전 환자에 대한 사용

경증 내지 중등증의 간부전(Child Pugh Class A 및 B) 환자에 대한 용량 조절은 필요하지 않다. 경증 및 중등증의 간부전 환자에 대한 치료 경험은 제한적이다.

	<p>6) 소아 및 청소년 이 약은 안전성 및 유효성에 대한 자료의 부족으로 인해 18세 미만의 소아에 대해 사용이 권장되지 않는다.</p> <p>투여 방법 경구 투여할 것. 이 약은 음식 섭취와 관계없이 투여할 수 있다. 공복 상태에서 60mg 프라스그렐 부하 용량을 투여할 때 가장 신속하게 작용이 발현될 수 있다. 정제를 으깨거나 부수지 않는다.</p> <p>여러 가지 심혈관계 사건이 최초 발현 이후 수 시간 이내에 발생하기 때문에 일반적으로 항혈소판 요법은 ACS 조절을 위해 신속하게 투여하기를 권장한다. 에피언트의 유효성을 확립한 임상 시험에서 에피언트와 대조약은 관상동맥에 대한 해부학적 검토가 확립되기 전까지는 UA/NSTEMI 환자에게 투여되지 않았다. 에피언트 치료 후 긴급 CABG가 필요했던 소수의 환자들의 경우 중대한 출혈 위험이 상당했다(사용상의 주의사항 참조). 그러나 대부분의 환자가 CABG 없이 조절되므로 CABG가 필요하지 않다고 판단되면 관상 해부학을 결정하기 전에 치료를 고려할 수 있다. 에피언트 조기 치료의 이점은 긴급 CABG를 받아야 하는 환자의 출혈 비율 증가와 비교 평가되어야 한다.</p>
<p>⑨ 신청저장방법 및 사용기간</p>	<p>실온보관(25℃ 이하), 기밀용기 제조일로부터 24개월 (제조방법 상의 포장용기 : Cold-form aluminum blister)</p>
<p>⑩ 기원 및 개발경위</p>	<p>기존의 시판중인 한독약품(주) “플라빅스정 (클로피도그렐황산염)”과 기전(thienopyridine adenosine diphosphate (ADP) 수용체 길항제)이 동일한 신약을 허가받고자 함.</p>
<p>⑪ 약리작용기전</p>	<p>thienopyridine adenosine diphosphate (ADP) 수용체 길항제로, P2Y12 수용체에 의해 매개되는 혈소판 활성화 및 응집을 비가역적으로 저해함.</p>
<p>⑫ 국내외 사용현황</p>	<ul style="list-style-type: none"> ◦ EMEA 허가 : 2009.2.25. ◦ 영국 의약품집 수재 : Eli Lilly "Efient 5mg, 10mg film coated tablets" (허가일 : 2009.2.25.) ◦ 미국 허가 : 2009.7.10.
<p>⑬ 관련조항</p>	<p>1. 의약품등의 품목허가신고심사규정 ((식품의약품안전청고시 제2009-42호, 2009.6.30.) 제2조제7호 및 별표 1. 화학구조 또는 본질 구성이 전혀 새로운 신물질 의약품</p>

	2. 의약품등의 품목허가신고심사규정 (식품의약품안전청 제2008-56호, 2008.8.14.) 제28조제2항 : 개발국 외의 사용국이 있는 품목 (EMA 허가, 영국의약품집 수재) → 비임상시험자료 (독성 및 약리 시험자료) 면제가능																
⑭ 검토결과	<p>시정적합</p> <p><시정사항></p> <p>1) 효능·효과 : 문구수정 및 주요 임상결과에 대한 문구 추가 (시정근거 : 제출된 임상시험자료, 외국 허가사항, 클로피도그렐 국내 기허가사항 등)</p> <p>2) 용법·용량 : 문구수정 및 특수 환자군에 대한 용법·용량 추가 (시정근거 : 가교자료 및 외국 허가사항)</p> <p>3) 사용상의 주의사항 : 문구수정 및 국내 유사제제 허가사항 반영, 아시아인에 대한 정보 추가 (시정근거 : 외국 허가사항, 클로피도그렐 국내 기허가사항 등)</p>																
<참고사항>																	
1. 관련규정																	
구분 제출자료	자료 번호 ^{주1)}																
	1	3				4						5			6		7
		가	나	가	나	다	라	마	바	가	나	다	가	나	7	8	
		1)	2)	1)	2)												
I. 신약																	
1. 화학구조 또는 본질조성이 전혀 새로운 신물질 의약품	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	○	○	○	○	○	○
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	×	○	○	○	○	○	○	○
비 고	의약품등의 품목허가신고심사 제28조제2항에 따른 독성 및 약리시험자료 면제가능																

붙임 1. 검토의견서 (시정사항)

○ 효능·효과, 용법·용량, 사용상의 주의사항을 다음과 같이 시정하였습니다.

가. 효능·효과

관상동맥중재술(percutaneous coronary intervention PCI)이 예정된 다음의 급성관상동맥증후군 환자에서 스텐트 혈전증을 포함한 혈전성 심혈관 사건(심혈관 질환으로 인한 사망, 치명적이지 않은 심근경색 또는 치명적이지 않은 뇌졸중)의 발생을 감소

- 불안정형 협심증(UA) 또는 비-ST 분절 상승 심근경색(NSTEMI) 환자
- 일차적 또는 지연 관상동맥중재술(primary or delayed PCI)을 받은 ST 분절 상승 심근경색(STEMI) 환자

나. 용법·용량

◦ 성인

이 약은 체중이 60 킬로그램 이상이고 연령이 75세 미만(체중 \geq 60 kg, 연령 $<$ 75세)인 성인에 한하여, 부하용량으로 프라스그렐로서 60밀리그램을 단회 경구투여한 후, 유지용량으로 1일 1회 10밀리그램을 투여한다. 다만, 출혈경향성이 높은 환자인 경우 유지용량으로 1일 1회 5밀리그램을 투여한다. (사용상의 주의사항 중 1. 경고 및 3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것. 중 출혈 위험 요인 참조)

식사와 관계없이 이 약을 투여하며, 아스피린(1일 75 ~ 325 밀리그램)과 병용투여하여야 한다.

◦ 신장애 환자

신장애 환자에 대한 용량 조절은 필요하지 않으나, 이 약의 사용 경험이 제한적이므로 신중하게 투여하여야 한다.

◦ 간장애 환자

경증 내지 중등증의 간장애(Child Pugh Class A 및 B) 환자에 대한 용량 조절은 필요하지 않으나, 이 약의 사용 경험이 제한적이므로 신중하게 투여하여야 한다.

◦ 소아 및 청소년

18세 이하의 소아 및 청소년 환자에 대한 안전성·유효성이 확립되어 있지 않다.

다. 사용상의 주의사항

1. 경고

이 약은 유의하고, 때때로 치명적인 출혈을 유발할 수 있다.(4. 이상반응 참조) 병리학적 활동성 출혈이 있는 환자나 일과성 허혈 발작 혹은 뇌졸중에 대한 병력이 있는 환자에게 이 약을 투여해서는 안 된다. (2. 다음 환자에는 투여하지 말 것. 참조)

75세 이상(연령 \geq 75세)의 고령자는 치명적인 출혈 및 두개내 출혈 위험성 증가, 불확실한 유익성으로 인하여 이 약의 투여가 권장되지 않는다.

또한 체중이 60 킬로그램 미만(체중 $<$ 60 kg)인 경우 출혈 위험성 증가로 인하여 이 약의 투여가 권장되지 않는다.

관상동맥우회술(coronary-artery bypass graft, CABG)을 받을 가능성이 있는 환자인 경우 이 약의 투여를 시작하지 않으며, 가능한 한 모든 수술 전 적어도 7일 전에 이 약의 투여를 중단한다.

출혈에 대한 추가 위험 요인은 다음과 같다.

- 출혈 경향성
- 출혈의 위험을 증가시킬 수 있는 약물(예 : 와파린, 헤파린, 클로피도그렐, 비스테로이드성 소염제(NSAIDs), 혈전용해제, 당단백 IIb/ IIIa 저해제 등)의 병용투여

최근에 관상동맥조영술, 경피적 관상동맥중재술(PCI), 관상동맥우회술(CABG), 기타 외과적 수술을 받은 환자로, 이 약 투여시 저혈압 증상이 나타나면 출혈을 의심해야 한다. 가능하면 이 약의 투여를 중단하지 않고 출혈을 치료하도록 한다. 특히 급성 관상동맥증후군 발병 후 수주 이내 이 약의 투여 중단시, 심혈관 사건에 대한 위험이 증가한다.(5. 일반적 주의 참조)

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 이 약의 구성성분에 과민증이 있는 환자
- 2) 소화성 궤양 또는 두개내 출혈과 같은 병리학적 활동성 출혈이 있는 환자
- 3) 뇌졸중 또는 일과성 허혈 발작(TIA)에 대한 병력이 있는 환자
- 4) 중증의 간장애 환자(Child Pugh class C)

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.

1) 출혈 위험성

이 약을 포함한 티에노피리딘계 약물은 출혈에 대한 위험성을 증가시킨다. 3상 임상시험(TRITON-TIMI 38)에서 출혈 위험성 증가, 빈혈, 혈소판 감소증, 두개내 병리소견에 대한 병력이 주요 제외기준에 포함되었음에도 불구하고, 관상동맥중재술(PCI)을 받는

급성 관상동맥증후군 환자에게 이 약과 아스피린을 병용투여한 결과, TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction) 분류 기준에 따른 대출혈(major bleeding) 및 소출혈(minor bleeding)의 위험성이 증가하였다. 따라서, 출혈 위험성이 높은 환자 인 경우 허혈 사건의 예방과 관련된 이익이 심각한 출혈의 위험성을 상회한다고 판단되는 경우에만 이 약의 투여가 고려되어야 한다.

출혈에 대한 다른 위험요인은 다음과 같다.

- 75세 이상의 연령 (치명적인 출혈 및 두개내 출혈에 대한 위험성 증가, 불확실한 유익성으로 인하여 이 약의 투여가 권장되지 않는다.)
 - 관상동맥중재술(CABG) 또는 다른 수술 과정
 - 출혈 경향성(예. 최근의 외상, 최근의 수술, 최근 또는 재발성 위장관 출혈, 활동성 소화성 궤양 등)
 - 60 킬로그램 미만의 체중 (출혈 위험성 증가로 인하여 이 약의 투여가 권장되지 않는다.)
 - 출혈의 위험을 증가시킬 수 있는 약물의 투여 (예 : 와파린, 헤파린, 클로피도그렐, 비스테로이드성 소염제(NSAIDs), 혈전용해제, 당단백 IIb/ IIIa 저해제 등)
- 최근에 관상동맥조영술, 경피적 관상동맥중재술(PCI), 관상동맥우회술(CABG), 기타 외과적 수술을 받은 환자로, 이 약 투여시 저혈압 증상이 나타나면 출혈을 의심해야 한다.

2) 관상동맥우회술(CABG) 관련 출혈

관상동맥우회술을 받은 환자에게 이 약 투여시 출혈 위험성이 증가하므로 이 시술을 받을 가능성이 있는 환자인 경우 이 약의 투여를 시작하지 않으며, 가능한 한 시술 전 적어도 7일 전에 이 약의 투여를 중단한다.

3) 신장애 환자 및 간장애 환자

이 약의 치료 경험은 제한적이다. 이러한 환자들은 출혈 위험성이 증가될 수 있으므로, 이 약 투여시 주의하여야 한다.

4) 혈전성 혈소판 감소성 자색반증 (Thrombotic Thrombocytopenic Purpura, TTP)

혈전성 혈소판 감소성 자색반증은 다른 티에노피리딘계열 투여 후 드물게 보고되었으며, 때때로 단기간 투여(2주 이내) 후에도 보고되었다. 이러한 질환은 중대한 증상으로 치명적일 수 있으며, 혈장분리반출술(혈장교환법)과 같은 즉각적인 치료가 요구된다. 혈전성 혈소판 감소성 자색반증은 혈소판감소증, 미소혈관 용혈성 빈혈(분열적혈구[절단된 적혈구]가 미세도말표본에서 관찰), 신경학적 소견, 신부전 및 발열을 특징적으로 나타낸다. 이 약으로 실시된 임상시험에서는 혈전성 혈소판 감소성 자색반증이 보고되지 않았다.

5) 아시아인

코카시안이 주로 참여한 3상 임상시험에서 체중이 60 킬로그램 이상인 환자군 보다

60 킬로그램 미만인 환자군에서 프라스그렐 활성대사체의 AUC가 약 30 ~ 40% 증가하였으며 출혈 발생률이 더 높게 보고되어, 체중이 60 킬로그램 미만인 환자에 대해 유지용량으로 프라스그렐 5밀리그램 투여가 권장되었다.

아시아인 환자에 대한 이 약의 치료 경험은 제한적이다. 이 약의 유지용량인 프라스그렐 10밀리그램에 대한 약동학 메타분석 결과, 프라스그렐 활성대사체에 대한 아시아인(중국인, 일본인, 한국인)의 AUC가 코카시아인에 비해 약 40% 증가하였으며, 약력학 평가 변수인 혈소판응집억제 정도도 더 높았다. 이에 대해 체중을 고려한 하위분석 결과, 체중 60 킬로그램 이상인 건강한 아시아인의 AUC가 코카시아인에 비해 약간 증가하였으며(약 19%), 체중이 60 킬로그램 미만인 경우 AUC가 더 많이 증가하였다(약 45%). 또한 체중과 연령을 함께 고려한 하위분석 결과, 체중이 60 킬로그램 이상이며 75세 미만(체중 \geq 60 kg, 연령 $<$ 75세)인 건강한 아시아인의 AUC가 코카시아인에 비해 약 22% 증가하였다. 이러한 프라스그렐 활성대사체의 체내 노출(AUC) 증가는 출혈 위험성을 증가시킬 수 있으므로, 신중한 용량 결정 및 출혈에 대한 주의깊은 모니터링이 요구된다.

4. 이상반응

이 약의 안전성은 경피적 관상동맥중재술(PCI)이 예정된 급성관상동맥증후군 환자 6741명을 대상으로 14.5개월(중앙값)의 기간 동안 이 약(프라스그렐)을 투여한 3상 임상시험(TRITON-TIMI 38)에서 평가되었다. 이 약은 부하용량으로 60mg 단회 경구 투여 후 유지용량으로 1일 1회 10밀리그램 투여하였으며, 대조약으로 클로피도그렐(부하용량으로 300밀리그램 단회 경구투여 후 유지용량으로 1일 1회 75밀리그램을 투여하였다. 이 시험에 참여한 모든 피험자에게 아스피린을 함께 투여하였으며, 이 중 5802 명은 6개월 이상 투여하였고, 4136명은 1년 이상 투여하였다.

이상반응으로 인한 임상시험 중단율은 프라스그렐 투여군에서 7.2%, 클로피도그렐 투여군에서 6.3%였다. 시험약의 중단이 요구되었던 가장 흔한 이상반응은 두 약물 모두 출혈이었다(프라스그렐 투여군 2.5%, 클로피도그렐 투여군 1.4%).

■ 출혈

1) 비-CABG 관련 출혈

3상 임상시험에서 관상동맥우회술(CABG)과 관련이 없는 출혈의 발생률은 표1과 같다. 불안정형 협심증/비-ST 분절 상승 심근경색 및 전체 급성관상동맥증후군 환자에서 생명을 위협하는 출혈 및 치명적인 출혈을 포함한 비-CABG 관련 TIMI 대출혈 또는 소출혈의 발생률은 클로피도그렐 투여군에 비해 이 약 투여군에서 통계적으로 유의하게 더 높았으며, ST분절 상승 심근경색 환자군에서는 투여군간 유의한 차이가 없

었다. 가장 흔한 출혈 부위는 위장관 출혈이었고(프라수그렐 투여군 1.7%, 클로피도그렐 투여군 1.3%), 가장 많이 보고된 출혈 부위는 동맥 천자 부위였다(프라수그렐 투여군 1.3%, 클로피도그렐 투여군 1.2%)

표1. 비-CABG 관련 출혈의 발생률^a (환자의 %).

발생율	전체 관상동맥증후군		불안정성 협심증/비ST 분절 상승 심근경색		ST-분절 상승 심근경색	
	프라수그렐 ^b +아스피린 (N=6741)	클로피도그렐 ^b +아스피린 (N=6716)	프라수그렐 ^b +아스피린 (N=5001)	클로피도그렐 ^b +아스피린 (N=4980)	프라수그렐 ^b +아스피린 (N=1740)	클로피도그렐 ^b +아스피린 (N=1736)
TIMI 대출혈 ^c	2.2	1.7	2.2	1.6	2.2	2.0
▪ 생명을 위협하는 출혈 ^d	1.3	0.8	1.3	0.8	1.2	1.0
- 치명적	0.3	0.1	0.3	0.1	0.4	0.1
- 증상성 두개내 출혈 (ICH) ^e	0.3	0.3	0.3	0.3	0.2	0.2
- 수축촉진제가 요구	0.3	0.1	0.3	0.1	0.3	0.2
- 수술적 중재가 요구	0.3	0.3	0.3	0.3	0.1	0.2
- 수혈 요구(≥ 4 units)	0.7	0.5	0.6	0.3	0.8	0.8
TIMI 소출혈 ^f	2.4	1.9	2.3	1.6	2.7	2.6

a TIMI 분류기준에서 정한 정의에 따라 판정하였다.

b 기타 표준 요법은 적절하게 사용하였다.

c 모든 두개내 출혈 또는 헤모글로빈이 5g/dL 이상 감소와 관련된 임상적으로 명백한 출혈을 의미한다.

d 생명을 위협하는 출혈은 TIMI 대출혈의 하위 분류로, 환자들은 중복 평가될 수 있다.

e ICH ; intracranial haemorrhage.(두개내 출혈)

f 3 g/dL \leq 헤모글로빈 < 5 g/dL의 감소와 관련된 임상적으로 명백한 출혈을 의미한다.

2) 체중과 연령을 고려한 출혈

3상 임상시험에서 연령 및 체중에 따른 비-CABG-관련 TIMI 대출혈 또는 소출혈 발생률은 표2와 같다:

표2. 체중과 연령에 따른 비-CABG 관련 출혈 발생률 (%)

구분	프라수그렐 + 아스피린	클로피도그렐 + 아스피린
연령 ≥ 75 세 (N = 1785)	9.0 % (치명적인 출혈 1.0 %)	6.9 % (치명적인 출혈 0.1 %)
연령 < 75 세 (N = 11672)	3.8 % (치명적인 출혈 0.2 %)	2.9 % (치명적인 출혈 0.1 %)
체중 < 60 킬로그램 (N = 664)	10.1 % (치명적인 출혈 0 %)	6.5 % (치명적인 출혈 0.3 %)
체중 ≥ 60 킬로그램 (N = 12672)	4.2 % (치명적인 출혈 0.3 %)	3.3 % (치명적인 출혈 0.1 %)

체중이 60 킬로그램 이상이고 75세 미만인 환자에서, 비-CABG 관련 TIMI 대출혈 또는 소출혈의 발생율은 프라스그렐 투여군에서 3.6%, 클로피도그렐 투여군에서 2.8%였으며, 치명적인 출혈의 발생율은 프라스그렐 투여군에서 0.2%, 클로피도그렐 투여군에서 0.1%였다.

3) CABG-관련 출혈

3상 임상시험에서, 437명의 환자들이 임상시험 도중에 관상동맥우회술(CABG)을 받았다. 관상동맥우회술과 관련된 TIMI 대출혈 또는 소출혈의 발생율은 프라스그렐 투여군에서 14.1%, 클로피도그렐 투여군에서 4.5%였다. 프라스그렐을 투여한 환자에서 출혈 위험성이 더 높은 것은 시험약의 마지막 투여일로부터 최대 7일간 지속되었다.

표3. CABG-관련 출혈 발생율 (%)

발생율	프라스그렐 + 아스피린 (N = 213)	클로피도그렐 + 아스피린 (N = 224)
TIMI 대출혈	11.3 %	3.6 %
- 치명적	0.9 %	0 %
- 재수술	3.8 %	0.5 %
- 수혈 요구(≥ 5 units)	6.6 %	2.2 %
- 두개내 출혈 (ICH)	0 %	0 %
TIMI 소출혈	2.8 %	0.9 %

관상동맥우회술 전 3일 이내에 이 약 또는 대조약을 투여한 환자에서, TIMI 대출혈 또는 소출혈의 발생율은 프라스그렐 투여군에서 26.7% (45명 중 12명)인 반면, 클로피도그렐 투여군에서 5.0%(60명 중 3명)이었다. 관상동맥우회술 전 4일 내지 7일 이내에 이 약 또는 대조약의 마지막 용량을 투여받은 환자에서의 출혈 발생율은 프라스그렐 투여군에서 11.3% (80명 중 9명), 클로피도그렐 투여군에서 3.4% (89명 중 3명)였다. 투약 중단 후 7일 경과시 관상동맥우회술 관련 출혈의 발생율이 투여군 간에 유사하였다.

4) 이상반응으로 보고된 출혈

3상 임상시험에서 이상반응으로 보고된 출혈 사건은 다음과 같다.

	프라스그렐 + 아스피린	클로피도그렐 + 아스피린
코피	6.2%	3.3%
위장관 출혈	1.5%	1.0%
객혈	0.6%	0.5%
피하의 혈종	0.5%	0.2%

	프라수그렐 + 아스피린	클로피도그렐 + 아스피린
시술 후 출혈	0.5%	0.2%
후복막 출혈	0.3%	0.2%
망막 출혈	0.0%	0.01%

▪ **종양**

3상 임상시험에서 새롭게 진단받은 종양이 프라수그렐 투여군에서 1.6%, 클로피도그렐 투여군에서 1.2% 보고되었으며, 두 군간 차이는 주로 결장 및 폐에서 나타났다. 종양 발견에 대한 시험약의 연관성 유무는 명확하지 않다.

▪ **다른 이상반응**

3상 임상시험에서 보고된 기타 중요한 비출혈성 이상반응은 다음과 같다.

	프라수그렐 + 아스피린	클로피도그렐 + 아스피린
심각한 혈소판 감소증	0.06%	0.04%
빈혈	2.2%	2.0%
비정상적인 간기능	0.22%	0.27%
알레르기 반응	0.3%	0.36%
혈관부종	0.06%	0.04%

또한 이 약 투여시 2.5% 이상 보고된 이상반응은 다음과 같다.

	프라수그렐 + 아스피린	클로피도그렐 + 아스피린
고혈압	7.5 %	7.1%
고콜레스테롤혈증/고지혈증	7.0%	7.4%
두통	5.5%	5.3%
요통	5.0%	4.5%
호흡곤란	4.9%	4.5%
구역	4.6%	1.3%
어지러움	4.1%	4.6%
기침	3.9%	4.1%
저혈압	3.9%	3.8%
피로	3.7%	4.8%
비 심인성 흉통	3.1%	3.5%
심방세동	2.9%	3.1%
서맥	2.8%	2.4%
백혈구 감소증 ($< 4 \times 10^9$ WBC/L)	2.8%	3.5%
발진	2.8%	2.4%

	프라수그렐 + 아스피린	클로피도그렐 + 아스피린
발열	2.7%	2.25
말초혈관 부종	2.7%	3.0%
사지 통증	2.6%	2.6%
설사	2.3%	2.6%

3상 임상시험에서 일과성허혈발작(TIA) 또는 뇌졸중의 병력이 있거나 없는 환자의 뇌졸중 발생율은 다음과 같았다:

TIA 또는 뇌졸중 병력	프라수그렐 + 아스피린	클로피도그렐 + 아스피린
예 (N = 518)	6.5% (2.3% ICH*)	1.2% (0% ICH*)
아니오 (N = 13090)	0.9% (0.2% ICH*)	1.0% (0.3% ICH*)

* ICH : intracranial haemorrhage (두개내 출혈)

5. 일반적 주의

- 1) 이 약 투여시 출혈이 멈추는 데 보통의 경우보다 오랜 시간이 소요될 수 있음을 환자에게 알려주어야 하며, 출혈 이상이 발생할 경우 즉시 의사에게 보고하도록 지도한다. 환자는 수술 계획 전 또는 새로운 약물을 복용하기 전에 이 약을 복용하고 있음을 의사와 치과의사에게 알려야 한다.
- 2) 이 약은 출혈 시간을 연장시키므로 수술이 예정된 환자로 항혈소판 효과가 바람직하지 않은 경우, 수술(CABG 포함) 전 적어도 7일 전에 이 약의 투여를 중단하여야 한다.
- 3) 출혈 및 혈액학적 이상반응의 위험성이 있으므로, 치료 도중에 이러한 이상반응으로 의심되는 임상적 증상이 나타나면 혈구수 측정(blood cell count determination) 또는 다른 적절한 검사를 즉시 고려하여야 한다.
- 4) 티에노피리딘계 약물은 혈소판의 생존기간(7~10일) 동안 혈소판 응집을 억제한다. 프라수그렐 활성대사체의 반감기(약 7.4시간)가 혈소판 생존기간에 비해 짧은 것을 고려해볼 때, 이 약의 약리효과에 대한 역전이 요구되는 경우 혈소판 수혈 등이 유효할 수 있다. 그러나, 부하용량 투여 후 6시간 이내 및 유지용량 투여 후 4시간 이내의 혈소판 수혈은 덜 효과적일 수 있다.
- 5) 활동성 출혈, 예정된 수술, 뇌졸중 또는 일과성 허혈 발작 발생시 이 약을 포함한 티에노피리딘계 약물의 중단이 요구된다. 티에노피리딘계 약물에 대한 최적의 투여기간은 알려져 있지 않다. 관상동맥중재술(PCI) 및 스텐트 시술 환자에서 항혈소판제의 조기 투여중단은 스텐트 혈전증, 심근경색 및 사망에 대한 위험성 증가를 초래한다. 따라서 티에노피리딘계 약물의 조기 중단이 요구되는 환자인 경우 심장 사건(cardiac event)에 대한 위험성이 증가할 수 있다. 그러므로 가능한 한 치료를 중단하지 말아야 하며, 이상반응 등으로 인하여 일시적 중단이 요구되는 경우 되도록 빨리 치료를 재시작하여야 한다.

6. 상호작용

- 1) 와파린 : 이 약과 와파린이 아닌 쿠마린 유도체와의 병용투여는 연구되지 않았으나, 이 약과 와파린(또는 기타 쿠마린 유도체)을 병용 투여시 출혈 위험성이 증가할 수 있으므로, 주의하여야 한다.
- 2) 비스테로이드성 소염제(NSAIDs) : 이 약과 NSAIDs와의 만성 병용투여는 연구되지 않았으나, 출혈 위험성이 증가할 수 있으므로, 이 약과 NSAIDs(Cox-2 저해제 포함)를 병용 투여시 주의하여야 한다.
- 3) 이 약은 시토크롬 P450 효소에 의해 대사되는 약물(스타틴 포함) 또는 시토크롬 P450 효소를 유도하거나 저해하는 약물과 병용 투여할 수 있다. 또한 이 약은 아스피린, 헤파린, 디곡신 및 프로톤펌프억제제와 H2 차단제를 포함한 위 pH를 상승시키는 약물과 병용투여할 수 있다. 특정 상호작용 연구가 수행되지 않았으나, 3상 임상시험에서 이 약과 저분자량 헤파린, 단당백 IIb/IIIa 저해제(사용한 단당백 IIb/IIIa 저해제의 유형에 대한 정보는 없음)와 병용 투여한 결과, 임상적으로 유의한 상호작용이 보고되지 않았다.

프라수그렐에 대한 다른 약물의 영향 :

- 4) 아스피린 : 아스피린(1일 150mg 투여)과 병용 투여시 프라수그렐에 의한 혈소판 응집 억제에 유의한 영향을 주지 않았으나, 개개 약물 단독 투여시에 비해 출혈 시간이 연장되었다. 이 약은 아스피린과 병용 투여하여야 한다. 아스피린과의 약력학적 상호작용을 통해 출혈 위험성이 증가될 가능성이 있지만, 이 약과 아스피린과 병용 투여한 환자에서 유효성 및 안전성이 입증되었다.
- 5) 헤파린 : 비분획 헤파린(100 U/kg)을 단회 정맥 급속 주입시 이 약의 혈소판 응집 저해에 대한 유의한 영향이 없었다. 이와 마찬가지로, 이 약은 헤파린에 의한 응고에 유의한 영향을 주지 않았다. 그러나, 개개 약물 단독 투여시에 비해 출혈 시간이 연장되었다.
- 6) 와파린 : 와파린(1일 15mg 투여)과 병용 투여시 출혈시간이 유의하게 연장되었다.
- 7) 스타틴 : 아토르바스타틴(1일 80 mg 투여)과 병용 투여시 이 약의 약동학 및 혈소판 응집 저해에 유의한 영향이 없었다.
- 8) 위 pH를 상승시키는 약물 : 이 약과 라니티딘(H2 차단제) 또는 란소프라졸(프로톤 펌프억제제)을 병용 투여시 프라수그렐 활성대사체의 AUC와 Tmax는 영향이 없었으나, Cmax가 각각 14% 및 29% 정도 감소하였다. 그러나, 3상 임상시험에서 이 약은 프로톤펌프억제제 또는 H2 차단제 병용 여부와 관계없이 투여되었다.
- 9) CYP3A 저해제 : 케토코나졸(1일 400 mg 투여)은 CYP3A4와 CYP3A5에 대한 선택적이고 강력한 저해제로 이 약에 의한 혈소판 응집 저해능 및 프라수그렐 활성대사체의

AUC 및 Tmax에 영향을 주지 않았으나, Cmax를 34% ~ 46% 감소시켰다. 따라서, 아졸계 항균제, HIV 단백질해효소 저해제, 클래리트로마이신, 텔리트로마이신, 베라파밀, 딜티아젬, 인디나비르, 시프로플록사신 및 자몽 주스와 같은 CYP3A 저해제는 프라수그렐 활성대사체의 약동학에 유의한 영향을 미치지 않을 것으로 예상된다.

- 10) 시토크롬 P450의 유도제 : 리팜피신 (1일 600 mg)은 CYP3A 및 CYP2B6의 강력한 유도제이며, CYP2C9, CYP2C19, 및 CYP2C8의 유도제로 프라수그렐 활성대사체의 약동학 및 혈소판 응집 저해능에 유의한 영향을 주지 않았다. 따라서, 리팜피신, 카르바마제핀과 같은 CYP3A 유도제 및 기타 시토크롬 P450의 유도제는 프라수그렐 활성대사체의 약동학에 유의한 영향을 미치지 않을 것으로 예상된다.

기타 약물에 대한 프라수그렐의 영향:

- 11) 디곡신 : 이 약은 디곡신의 약동학에 임상적으로 유의한 영향을 미치지 않는다.
- 12) CYP2C9에 의해 대사되는 약물 : 이 약은 와파린의 약동학에 영향을 미치지 않았으므로, CYP2C9를 저해하지 않았다. 그러나, 출혈 위험성을 증가시킬 가능성이 있으므로, 이 약과 와파린 병용투여시 주의하여야 한다.
- 13) CYP2B6에 의해 대사되는 약물 : 이 약은 CYP2B6의 약한 저해제이다. 건강한 피험자에서, 이 약은 CYP2B6에 의한 부프로피온의 대사체인 히드록시부프로피온의 체내 노출을 23% 감소시켰다. 따라서 이 약과 CYP2B6에 의해서만 대사되며, 치료 역이 좁은 약물(예 : 사이클로포스파미드, 에파비렌즈 등)과 병용투여시 주의가 요구될 수 있다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

- 1) 임신 또는 수유 중인 여성에 대한 임상시험은 실시되지 않았다.
- 2) 임부 : 동물시험 결과 임신, 배·태자 발달, 분만 또는 수유기 발달과 관련하여 직접적으로 유해한 영향은 나타내지 않았다. 동물 생식독성 시험이 항상 사람에게 대한 반응을 예상하는 것은 아니므로, 임신기간 동안 산모에 대한 잠재적 이익이 태아에 대한 잠재적 위험을 상회하는 경우에만 투여해야 한다.
- 2) 수유부 : 사람의 유즙으로 이 약이 이행되는지는 알려지지 않았다. 동물시험 결과, 이 약이 유즙으로 이행되는 것이 확인되었다. 따라서 수유부에 대한 이 약의 투여는 권장되지 않는다. 프라수그렐은 사람에게 대한 1일 권장 유지 용량의 240배(mg/m² 기준)까지의 노출을 나타내는 경구 용량에서 수컷 및 암컷 랫트의 수태능에 영향을 미치지 않았다. 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

18세 이하 소아 및 청소년 환자에서의 안전성과 유효성은 확립되지 않았다.

9. 운전 및 기계 조작에 대한 영향

이 약이 운전 및 기계 조작에 미치는 영향에 대한 연구는 수행되지 않았다.

10. 고령자에 대한 투여

75세 이상인 고령자에서 증상성 두개내 출혈과 같은 치명적인 출혈 위험성이 더 높게 보고되었다. 따라서, 75세 이상의 고령자에서 이 약의 투여가 권장되지 않는다.

11. 과량 투여시의 처치

과량 투여시 출혈 시간 연장 및 출혈 합병증으로 악화될 수 있다. 프라수그렐의 약리 작용 회복에 대한 자료는 없다. 하지만 출혈 시간 연장의 즉각적 수정이 요구되는 경우 혈소판 수혈 및/또는 기타 혈액 제품의 수혈을 고려할 수 있다. 투석에 의해 프라수그렐 활성대사체가 제거되지 않는다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
- 2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.

13. 기타

- 1) 3상 임상시험에서 이 약 투여시 클로피도그렐에 비해 혈전성 심혈관 사건(심혈관 질환으로 인한 사망, 치명적이지 않은 심근경색 또는 치명적이지 않은 뇌졸중의 통합 결과변수)의 발생률이 감소하였다. 이러한 차이는 주로 심근경색의 발생률 감소에 의한 것으로, 뇌졸중 및 심혈관 질환으로 인한 사망에 대해 유의한 차이가 없었다.
- 2) 비임상시험 결과는 안전성 약리, 반복 투여 독성, 유전독성, 발암성 또는 생식독성시험들에 근거하였을 때 특별한 위험을 나타내지 않는다. 비임상시험에서 이 약의 영향은 사람에서의 최대 노출수준을 훨씬 초과하는 것으로 간주되는 노출에서만 관찰되었고, 임상적 사용과 관련이 거의 없었다.
- 3) 랫드와 토끼에 대한 배태자 발달 독성 시험 결과 프라수그렐로 인한 기형의 증거는 없었다. 모체의 체중 및/또는 사료 소비량에 영향을 미치는 매우 높은 용량에서 (mg/m^2 에 근거하였을 때 사람에게 대한 1일 권장 유지 용량의 240배 초과), 자손의 체중이 약간 감소하였다(대조군에 비해). 랫드에 대한 출생 전후 생식독성시험에서

모체에 투여한 결과, mg/m²에 근거하였을 때 사람에게 대한 1일 권장 유지 용량의 240배까지의 노출에서 자손의 행동 또는 생식 발달에 대한 영향은 없었다.

- 4) 랫드에 2년 동안 100 mg/kg/day까지 경구투여한 결과, 프라스그렐과 관련된 종양은 관찰되지 않았다. (사람에서의 활성 및 주요 순환 대사체에 대한 혈장 노출에 근거로 볼 때, 사람에게 대한 권장 치료 노출 수준의 75배 이상까지 프라스그렐을 노출시킨 것에 해당함.) 2년간 고용량(사람에 대한 노출 수준의 75배 초과)에 노출시킨 마우스에서 종양의 발생률이 증가하였으나(간세포 선종), 이는 프라스그렐로 유도된 효소에 의한 2차적 영향으로 간주되었다. 설치류에서 간 종양과 약물에 의한 효소 증가와 상관성은 문헌에 이미 보고되어 있어, 마우스에서 관찰된 프라스그렐 투여시의 간 종양 증가는 사람에게 대한 위험과 관련이 없을 것으로 판단된다.