

<안전성·유효성 심사관련 제출자료 목록>

○ 관련조항 : 의약품등의안전성·유효성심사에관한규정 (식품의약품안전청고시 제2003-17호, 2003.4.14.) 제3조제2항제7호 허가사항변경 (효능·효과 변경)

구분	기허가사항	변경신청사항(시정사항 포함)
제품명	아릭스트라주	
주성분	폰다파리녹스나트륨 2.5mg/0.5mL	
효능 효과	고관절 골절수술, 슬관절 및 고관절 대체수술과 같은 하지의 정형외과 수술을 받은 환자에서의 정맥혈전색전증의 예방	<p>1. 고관절 골절수술, 슬관절 및 고관절 대체수술과 같은 하지의 <u>주요</u> 정형외과 수술을 받은 환자에서의 정맥혈전색전증의 예방</p> <p>2. <u>복부암 수술과 같은 복부 수술을 받은 환자 중 혈전색전증 합병증의 위험이 높다고 판단되는 환자</u>에서의 정맥혈전색전증의 예방</p> <p>3. 심부전(NYHA class III 또는 IV), 급성 호흡기 질환, 급성 감염 또는 염증 질환과 같은 급성 질환으로 <u>거동이 제한되는 환자</u>와 정맥혈전색전증의 위험이 높다고 판단되는 내과 환자에서의 정맥혈전색전증의 예방</p>
용법 용량	<p>1일 1회 권장용량 2.5mg 을 수술 후 피하로 투여한다. 초회투여는 지혈이 확인되면 수술부위의 봉합 후 6시간 후에 투여한다. 정맥혈전색전증의 위험이 감소될 때까지(대개 환자가 보행 가능할 때까지) 수술 후 최소 5~9일간 이 약의 투여를 계속한다. 고관절 골절 수술을 받은 환자의 경우, 정맥혈전색전증의 위험은 수술 9일 이후에도 지속된다. 이러한 환자에서는 이 약을 추가로 24일까지 투여하여 장기간 예방하는 것을 고려하여야 한다.</p> <p>특수환자군 75세 이상의 환자 및/또는 체중 50Kg미만의 환자 및/또는 중등도의 신기능장애환자 (30ml/min≤크레아티닌 클리어런스< 50ml/min)에서 이 약의 첫 번째 투여는 수술부위의 봉합후 6시간이전에 투여되어서는 안 된다. 투약은 지혈이 확인되지 않는다면 투여되어서는 안 된다.</p>	<p>1. <u>주요 정형외과 또는 복부 수술을 받은 환자 이 약의 권장용량으로 1일 1회 2.5mg을 수술 후 피하주사한다.</u> 초회투여는 지혈이 확인되면 수술부위의 봉합 후 6시간 후에 투여한다. 투여는 정맥혈전색전증의 위험이 감소될 때까지(대개 환자가 보행 가능할 때까지) 수술 후 최소 5~9일간 이 약의 투여를 계속한다. 고관절 수술을 받은 환자의 경우, 정맥혈전색전증의 위험은 수술 9일 이후에도 지속된다. 이러한 환자에서는 이 약을 추가로 24일까지 투여하여 장기간 예방하는 것을 고려하여야 한다.</p> <p>2. <u>개별 위험도 평가에 근거하여 혈전색전증의 위험이 높은 내과 환자 이 약의 권장용량으로 1일 1회 2.5mg을 피하주사한다. 내과 환자를 대상으로 한 임상시험에서 6~14일간 투여되었다.</u></p> <p>3. <u>특수환자군 수술을 받은 환자 중 75세 이상의 환자 및/또는 체중 50Kg미만의 환자 및/또는 신기능장애 환자 (30ml/min≤크레아티닌 클리어런스<50ml/min)에서 이 약의 첫 번째 투여는 수술부위의 봉합 후 6시간 이전에 투여되어서는 안 된다. 투약은 지혈이 확인되지 않는다면 투여되어서는 안 된다.</u></p> <p>4. <u>신장애 환자 크레아티닌 클리어런스가 30ml/min 미만인 환자에게 이 약을 투여해서는 안 된다. 약동학적 모델링 결과에 근거할 때 크레아티닌 클리어런스가 30ml/min 이상 50 ml/min 미만인 환자에서 이 약 1.5mg 투여할 것을 고려해야 한다.</u></p>

구분	기허가사항	변경신청사항(시정사항 포함)
제품명	아릭스트라주	
주성분	폰다파리녹스나트륨 2.5mg/0.5mL	
	<p>투여방법 이 약은 환자가 누운 상태로 피하 심부에 투여한다. 주사부위는 왼쪽과 오른쪽 전외측과 왼쪽과 오른쪽 후외측복벽부위에 교대로 투여한다. 프리필드 실린지를 사용할 때 약물의 손실을 피하기 위하여 투여전 시린지에서 공기를 제거하는 작업을 해서는 안된다. 엄지와 집게 손가락을 이용하여 잡은 피부의 피하조직내에 주사침의 전체를 수직으로 삽입하여 주사한다. 피하조직은 주사하고 있는 동안 잡고 있어야만 한다.</p>	<p>5. 간장애 환자 <u>중등도 간기능 손상자에서는 용량을 조절할 필요는 없으나, 중증 간장애 환자에서는 이 약을 주의하여 투여한다.</u></p> <p>6. 소아 환자 <u>만 17세 이하의 소아환자에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 연구된 바 없다.</u></p> <p>7. 투여방법 이 약은 환자가 누운 상태로 피하 심부에 투여한다. 주사부위는 왼쪽과 오른쪽 전외측과 왼쪽과 오른쪽 후외측복벽 부위에 교대로 투여한다. 프리필드 실린지를 사용할 때 약물의 손실을 피하기 위하여 투여전 시린지에서 공기를 제거하는 작업을 해서는 안된다. 엄지와 집게 손가락을 이용하여 잡은 피부의 피하조직내에 주사침의 전체를 수직으로 삽입하여 주사한다. 피하조직은 주사하고 있는 동안 잡고 있어야만 한다.</p>
사용상의 주의사항	<p>1. 경고 2) 이 약 투여와 척추/경막외 마취 또는 척추천자를 동시에 실시함으로써</p>	<p>1. 경고 2) <u>주요 정형외과 수술을 받은 환자에서 이 약 투여와 척추/경막외 마취 또는 척추천자를 동시에 실시함으로써 장기간 또는 영구 마비를 초래할 수 있는 척추 또는 경막외혈종이 발생할 가능성을 배제할 수 없다.</u> 이러한 부작용이 발생할 가능성은 낮지만, 수술 후 유치경막외도관(indwelling epidural catheter)을 사용하거나 지혈에 영향을 주는 다른 약물의 병용투여함으로써 그 위험성이 높아질 수 있다.</p>
	<p>2. 다음 환자에는 투여하지 말 것. 1) 이 약 성분에 과민증이 있는 환자</p>	<p>2. 다음 환자에는 투여하지 말 것 1) 이 약 또는 이 약의 성분에 과민증이 있는 환자</p>
	<p>4. 이상 반응 이 약 2.5mg의 안전성은 주요 하지의 정형외과 수술을 받고 9일까지 이 약을 투여 받은 3,595명의 환자와 고관절 골절수술을 받고 초기 1주일 동안 예방 투여 후 3주간 이 약을 투여 받은 327명의 환자를 대상으로 평가되었다. 연구자가 적어도 이 약과 관련이 있을 가능성이 있을 것이라고 보고한 이상 반응을 각 빈도별 및 중증도의 내림차순으로 발현부위별로 나타내면 다음과 같다.</p>	<p>4. 이상반응 이 약 2.5mg의 안전성은 <u>하지의 주요 정형외과 수술을 받고 9일까지 이 약을 투여 받은 3,595명의 환자, 고관절 골절수술을 받고 초기 1주일 동안 예방 투여 후 3주간 이 약을 투여 받은 327명의 환자, 복부 수술을 받고 9일까지 이 약을 투여 받은 1,407명의 환자, 혈전색전증의 위험이 높아 14일까지 이 약을 투여 받은 425명의 환자</u>를 대상으로 평가되었다. 연구자가 적어도 이 약과 관련이 있을 가능성이 있을 것이라고 보고한 이상 반응을 각 빈도별 및 중증도의 내림차순으로 발현부위별로 나타내면 다음과 같다; <u>이러한 이상반응들은 적응증의 외과 및 내과적 상황을 바탕으로 해석되어야 한다.</u></p>

구분	기허가사항	변경신청사항(시정사항 포함)																																												
제품명	아릭스트라주																																													
주성분	폰다파리녹스나트륨 2.5mg/0.5mL																																													
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>발현 부위별</th> <th>이상 반응</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>적혈구 장애</td> <td>빈혈</td> </tr> <tr> <td>혈소판, 출혈 및 응고 장애</td> <td>출혈(수술 부위의 출혈, 위장관, 혈뇨, 폐혈종), 혈소판감소증, 자반 때때로 : 혈소판혈증</td> </tr> <tr> <td>중추 및 말초 신경계 장애</td> <td>때때로 : 현기증, 어지러움, 두통</td> </tr> <tr> <td>심혈관계 장애, 일반</td> <td>때때로 : 저혈압</td> </tr> <tr> <td>위장관계 장애</td> <td>때때로 : 오심, 구토, 복통, 소화불량, 위염, 변비, 설사</td> </tr> <tr> <td>간 및 담즙계 장애</td> <td>간기능 검사 수치 이상</td> </tr> <tr> <td>피부 및 부속계 장애</td> <td>때때로 : 홍반성 발진, 발진, 소양증, 주사 부위의 반응</td> </tr> <tr> <td>전신 장애</td> <td>부종 때때로 : 발열, 말초부종, 상처부위의 분비물 드물게 : 알러지 반응</td> </tr> </tbody> </table>	발현 부위별	이상 반응	적혈구 장애	빈혈	혈소판, 출혈 및 응고 장애	출혈(수술 부위의 출혈, 위장관, 혈뇨, 폐혈종), 혈소판감소증, 자반 때때로 : 혈소판혈증	중추 및 말초 신경계 장애	때때로 : 현기증, 어지러움, 두통	심혈관계 장애, 일반	때때로 : 저혈압	위장관계 장애	때때로 : 오심, 구토, 복통, 소화불량, 위염, 변비, 설사	간 및 담즙계 장애	간기능 검사 수치 이상	피부 및 부속계 장애	때때로 : 홍반성 발진, 발진, 소양증, 주사 부위의 반응	전신 장애	부종 때때로 : 발열, 말초부종, 상처부위의 분비물 드물게 : 알러지 반응	<table border="1"> <thead> <tr> <th>발현 부위별</th> <th>내과 환자에서의 이상반응</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>하지의 주요 정형외과 수술/ 복부 수술을 받은 환자에서의 이상반응</td> <td>내과 환자에서의 이상반응</td> </tr> <tr> <td>감염</td> <td>드물게: 수술 후 상처 감염</td> </tr> <tr> <td>혈액 및 림프계</td> <td>때때로: 수술 후 출혈, 빈혈, 출혈(비출혈, 위장관, 객혈, 혈뇨, 혈종), 혈소판감소증, 자색반, 혈소판증가증, 혈소판 이상, 응고장애</td> </tr> <tr> <td>면역계</td> <td>드물게 : 알러지 반응</td> </tr> <tr> <td>대사 및 영양 장애</td> <td>드물게 : 저칼륨혈증</td> </tr> <tr> <td>신경계 장애</td> <td>드물게 : 불안, 졸림, 현기증, 어지러움, 두통, 혼돈</td> </tr> <tr> <td>혈관계 장애</td> <td>드물게 : 저혈압</td> </tr> <tr> <td>호흡기 및 흉부</td> <td>드물게 : 호흡곤란, 기침 때때로 : 호흡곤란</td> </tr> <tr> <td>위장관계 장애</td> <td>때때로 : 오심, 구토, 복통 드물게 : 복통, 소화불량, 위염, 변비, 설사</td> </tr> <tr> <td>간 및 담즙계 장애</td> <td>때때로 : 간 효소 상승, 간기능 이상 드물게 : 빌리루빈혈증</td> </tr> <tr> <td>피부 및 피하조직 장애</td> <td>때때로 : 발진, 소양증 때때로 : 발진, 소양증</td> </tr> <tr> <td>전신 장애 및 투여 부위 상태</td> <td>때때로 : 부종, 말초부종, 발열, 상처부위의 분비물 드물게 : 홍통, 피로, 안면홍조, 다리 통증, 성기부종, 홍조, 실신 때때로 : 홍통</td> </tr> </tbody> </table>	발현 부위별	내과 환자에서의 이상반응	하지의 주요 정형외과 수술/ 복부 수술을 받은 환자에서의 이상반응	내과 환자에서의 이상반응	감염	드물게: 수술 후 상처 감염	혈액 및 림프계	때때로: 수술 후 출혈, 빈혈, 출혈(비출혈, 위장관, 객혈, 혈뇨, 혈종), 혈소판감소증, 자색반, 혈소판증가증, 혈소판 이상, 응고장애	면역계	드물게 : 알러지 반응	대사 및 영양 장애	드물게 : 저칼륨혈증	신경계 장애	드물게 : 불안, 졸림, 현기증, 어지러움, 두통, 혼돈	혈관계 장애	드물게 : 저혈압	호흡기 및 흉부	드물게 : 호흡곤란, 기침 때때로 : 호흡곤란	위장관계 장애	때때로 : 오심, 구토, 복통 드물게 : 복통, 소화불량, 위염, 변비, 설사	간 및 담즙계 장애	때때로 : 간 효소 상승, 간기능 이상 드물게 : 빌리루빈혈증	피부 및 피하조직 장애	때때로 : 발진, 소양증 때때로 : 발진, 소양증	전신 장애 및 투여 부위 상태	때때로 : 부종, 말초부종, 발열, 상처부위의 분비물 드물게 : 홍통, 피로, 안면홍조, 다리 통증, 성기부종, 홍조, 실신 때때로 : 홍통
발현 부위별	이상 반응																																													
적혈구 장애	빈혈																																													
혈소판, 출혈 및 응고 장애	출혈(수술 부위의 출혈, 위장관, 혈뇨, 폐혈종), 혈소판감소증, 자반 때때로 : 혈소판혈증																																													
중추 및 말초 신경계 장애	때때로 : 현기증, 어지러움, 두통																																													
심혈관계 장애, 일반	때때로 : 저혈압																																													
위장관계 장애	때때로 : 오심, 구토, 복통, 소화불량, 위염, 변비, 설사																																													
간 및 담즙계 장애	간기능 검사 수치 이상																																													
피부 및 부속계 장애	때때로 : 홍반성 발진, 발진, 소양증, 주사 부위의 반응																																													
전신 장애	부종 때때로 : 발열, 말초부종, 상처부위의 분비물 드물게 : 알러지 반응																																													
발현 부위별	내과 환자에서의 이상반응																																													
하지의 주요 정형외과 수술/ 복부 수술을 받은 환자에서의 이상반응	내과 환자에서의 이상반응																																													
감염	드물게: 수술 후 상처 감염																																													
혈액 및 림프계	때때로: 수술 후 출혈, 빈혈, 출혈(비출혈, 위장관, 객혈, 혈뇨, 혈종), 혈소판감소증, 자색반, 혈소판증가증, 혈소판 이상, 응고장애																																													
면역계	드물게 : 알러지 반응																																													
대사 및 영양 장애	드물게 : 저칼륨혈증																																													
신경계 장애	드물게 : 불안, 졸림, 현기증, 어지러움, 두통, 혼돈																																													
혈관계 장애	드물게 : 저혈압																																													
호흡기 및 흉부	드물게 : 호흡곤란, 기침 때때로 : 호흡곤란																																													
위장관계 장애	때때로 : 오심, 구토, 복통 드물게 : 복통, 소화불량, 위염, 변비, 설사																																													
간 및 담즙계 장애	때때로 : 간 효소 상승, 간기능 이상 드물게 : 빌리루빈혈증																																													
피부 및 피하조직 장애	때때로 : 발진, 소양증 때때로 : 발진, 소양증																																													
전신 장애 및 투여 부위 상태	때때로 : 부종, 말초부종, 발열, 상처부위의 분비물 드물게 : 홍통, 피로, 안면홍조, 다리 통증, 성기부종, 홍조, 실신 때때로 : 홍통																																													
5. 일반적 주의	4) 심한 간기능 장애 환자의 경우 이 약의 용량조절은 필요하지 않으나, 응고인자 결핍에 의해 출혈의 위험성이 증가할 수 있다.	5. 일반적 주의																																												
5) 이 약은 혈소판 감소증 환자에 대한 더 많은 경험을 얻기 전까지, 약물투여직전 및 투여종료 후 혈소판모니터링이 권장된다.	4) 중증의 간기능 장애 환자의 경우 이 약의 용량조절은 필요하지 않으나, 응고인자 결핍에 의해 출혈의 위험성이 증가할 수 있으므로 주의해서 투여해야 한다.	5) 이 약은 혈소판 factor-4에 결함하지 않으며 헤파린 유발성 혈소판 감소증(HIT)-type II 환자의 혈청과 교차반응하지 않는다. 이 약은 혈소판 감소증 환자에 대한 더 많은 경험을 얻기 전까지, 약물투여 직전 및 투여종료 후 혈소판모니터링이 권장된다.																																												

구분	기허가사항	변경신청사항(시정사항 포함)
제품명	아릭스트라주	
주성분	폰다파리녹스나트륨 2.5mg/0.5mL	
	<p>8. 소아에 대한 투여 이 약에 대한 안전성과 유효성은 17세미만의 환자에서 연구되지 않았다.</p> <p>10. 과량투여시의 처치 이 약의 과량투여는 출혈의 위험성을 증가시킬 수 있다. 과량투여하여 출혈합병증이 발생하였을 경우, 약의 투여를 중지하고 일차적인 원인을 규명하여야 한다. 수술지혈, 대용혈액제제, 신선한 혈장 수혈, 혈장분리법 (plasmapheresis) 등의 처치를 우선 고려할 수 있다.</p>	<p>8. 소아에 대한 투여 이 약에 대한 안전성과 유효성은 만17세미만의 소아 환자에서 연구되지 않았다.</p> <p>10. 과량투여시의 처치 이 약의 과량투여는 출혈의 위험성을 증가시킬 수 있다. 과량투여하여 출혈합병증이 발생하였을 경우, 약의 투여를 중지하고 일차적인 원인을 규명하여야 한다. 수술적 지혈, 혈액대체제, 신선한 혈장 수혈, 혈장투석 (plasmapheresis) 등의 처치를 우선 고려할 수 있다.</p>

○ 제출자료 목록

1. 변경신청사유

2. 임상시험성적에 관한 자료

- 1) 고-위험의 복부 수술에서의 정맥혈전색전증 예방을 위한 fondaparinux sodium (Org 31540/SR90107A)과 dalteparin (Fragmin[®]) 투여의 안전성과 유효성을 비교하기 위한 다국가, 다기관, 임의배정, 이중맹검 시험 (EFC3557-PEGASUS)
- 2) 급성 질환으로 인한 내과 환자에서의 정맥혈전색전증 예방을 위해 fondaparinux sodium과 위약을 1일 1회 피하 투여하여 비교한 다기관, 임의배정, 이중맹검 시험 (No. 63129)
- 3) 신장장애 환자에서의 VTE 예방을 위한 아릭스트라주(폰다파리녹스나트륨) 투여의 약동학적 시뮬레이션 (EFC3557)
- 4) 중등도의 간장애 환자와 간기능이 정상인 환자에서 Org31540/SR90107A (폰다파리녹스나트륨) 7.5mg을 단회피하 투여하였을 때의 안전성, 약력학 및 약동학을 비교평가하기 위한 임상 1상 시험 (No. 63132)
- 5) Org31540/SR90107A(폰다파리녹스나트륨)와 혈소판 factor-4와의 상호작용 (No. CTT0101)
- 6) SR90107A(폰다파리녹스나트륨)와 헤파린 유발성 혈소판 감소증(HIT) 환자의 혈청과의 교차반응 (No. HVT0005)

3. 외국의 사용현황등에 관한 자료

- 1) 영국 의약품집 수재 (eMC, 2007)