

안 전 성 유효 성 검 토 서

(□최초, ■변경)

2008년 5월 일

담당자	연구관	과 장
왕소영	박인숙	이선희

종류1): 안전성·유효성(허가사항변경)

① 회 사 명	(주)글락소스미스클라인	② 문서번호	20080026507(2008.3.11.)
③ 제 품 명	아릭스트라주 (폰다파리녹스나트륨)	④ 구분	수입 전문의약품 혈액응고저지제(333)
⑤ 원료약품분량 (주성분)	1 실린지 중(0.5 mL 중) 폰다파리녹스나트륨 (별규) 2.5 밀리그램		
⑥ 성 상	투명하거나 거의 투명한 무색의 액체가 1회용 주사침이 부착된 무색 투명한 프리필드실린지에 든 주사제		
⑦ 신청효능·효과	<ol style="list-style-type: none"> 1. 고관절 골절수술, 슬관절 및 고관절 대체수술과 같은 하지의 주요 정형외과 수술을 받은 환자에서의 정맥혈전색전증의 예방 2. 복부암 수술과 같은 복부 수술을 받은 환자 중 혈전색전증 합병증의 위험이 높다고 판단되는 환자에서의 정맥혈전색전증의 예방 3. 심부전(NYHA class III 또는 IV), 급성 호흡기 질환, 급성 감염 또는 염증 질환과 같은 급성 질환으로 거동이 제한되는 환자와 정맥혈전색전증의 위험이 높다고 판단되는 <u>내과계</u> 환자에서의 정맥혈전색전증의 예방 4. <u>응급(<120분) 침습 치료(Percutaneous Coronary Intervention, PCI; 경피적 관상동맥중재술)가 필요하지 않은 환자의 불안정형 협심증 또는 비-ST 분절 상승 심근 경색(Unstable Angina/Non-ST segment Elevation Myocardial Infarction, UA/NSTEMI)의 치료</u> 5. <u>혈전용해제로 치료 받고 있거나 처음에 다른 형태의 재관류 요법 치료를 받지 않는 환자의 ST 분절 상승 심근 경색(ST segment Elevation Myocardial Infarction, STEMI) 치료</u> 		

1) 신청서류를 구분하여 작성한다. ① “안전성유효성(허가신청)” 허가신청서중 안유심사시, ② “안전성유효성 심사제외(허가신청)” 허가신청서중 안전성유효성제외여부 심사시, ③ “안전성유효성(단독심사)” 안전성유효성심사의뢰서만 접수시

<p>⑧ 신청용법·용량</p>	<p>1. 주요 정형외과 또는 복부 수술을 받은 환자 이 약의 권장용량은 1일 1회 2.5mg이며, 수술 후 피하주사한다. 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 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. 개별 위험도 평가에 근거하여 혈전색전증의 위험이 높은 내과 환자 이 약의 권장용량은 1일 1회 2.5mg이며, 피하주사한다. <u>내과계</u> 환자를 대상으로 한 임상시험에서 6~14일간 투여되었다.</p> <p>3. 불안정형 협심증 또는 비-ST 분절 상승 심근 경색(UA/NSTEMI) 치료 이 약의 권장 용량은 1일 1회 2.5mg 이며, 피하 주사로 투여한다. 치료는 진단 즉시 시작되어야 하며 최대 8일 동안 또는 이보다 이른 경우 퇴원 시까지 계속해야 한다. 환자가 일차적 PCI(경피적 관상동맥중재술)를 받을 예정인 경우 이 약을 마지막으로 투여한 시점을 포함하여 환자의 출혈 위험에 대한 가능성을 고려하여 PCI를 받는 동안 미분획 헤파린(Unfractionated heparin, UFH)을 관련 진료 지침에 따라 투여해야 한다. sheath 제거 후 이 약의 피하 투여 재개 시점은 임상적 판단에 근거하여야 한다. 주요 UA/NSTEMI 임상 시험에서 이 약으로의 치료는 sheath 제거 후 2시간 이후에 재개되었다.</p> <p>4. ST 분절 상승 심근 경색(STEMI) 치료 이 약의 권장 용량은 1일 1회 2.5mg이다. 이 약의 최초 용량은 정맥으로 투여하고 이후에는 피하 주사로 투여한다. 치료는 진단 즉시 시작되어야 하며 최대 8일 동안 또는 이보다 이른 경우 퇴원 시까지 계속해야 한다. 환자가 비-일차적 PCI(경피적 관상동맥중재술)을 받을 예정인 경우 이 약을 마지막으로 투여한 시점을 포함하여 환자의 출혈 위험에 대한 가능성을 고려하여 PCI를 받는 동안 미분획 헤파린(Unfractionated heparin, UFH)을 투여해야 한다. sheath 제거 후 이 약의 피하 투여</p>
------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

재개 시점은 임상적 판단에 근거하여야 한다. 주요 STEMI 임상 시험에서 이 약으로의 치료는 sheath 제거 후 3시간 이후에 재개되었다. 관상동맥우회술을 받을 예정인 STEMI 또는 UA/NSTEMI 환자는 가능한 경우 수술 전 24시간 동안 이 약을 투여해서는 안 되며 수술 후 48시간 후에 이 약 투여를 재개할 수 있다.

5. 특수환자군

수술 후 정맥혈전색전증 예방 :

수술을 받은 환자 중 75세 이상의 환자 및/또는 체중 50Kg미만의 환자 및/또는 신기능 장애 환자($30\text{ml}/\text{min} \leq \text{크레아티닌 청소율} < 50\text{ml}/\text{min}$)에서 이 약의 첫 번째 투여는 수술부위의 봉합 후 6시간 이전에 투여되어서는 안 된다. 투약은 지혈이 확인되지 않는다면 투여되어서는 안 된다.

6. 신장애 환자

● **정맥혈전색전증 예방** - 크레아티닌 **청소율**이 $30\text{ml}/\text{min}$ 미만인 환자에게 이 약을 투여해서는 안 된다. 약동학적 모델링 결과에 근거할 때 크레아티닌 **청소율**이 $30\text{ml}/\text{min}$ 이상 $50\text{ml}/\text{min}$ 미만인 환자에서 이 약 1.5mg 투여할 것을 고려해야 한다.

● **UA/NSTEMI 및 STEMI 치료** - 크레아티닌 **청소율**이 $20\text{ml}/\text{min}$ 미만인 환자에게 이 약을 투여해서는 안 된다. 크레아티닌 **청소율**이 $20\text{ml}/\text{min}$ 을 넘는 환자에서 용량 조절은 필요하지 않다.

7. 간장애 환자

경도 및 중등도 간기능 손상자에서는 용량을 조절할 필요가 없으나, 중증 간장애 환자에서는 이 약을 주의하여 투여한다.

8. 소아 환자

만 17세 **미만**의 소아 환자에 대한 이 약의 안전성 및 유효성 자료가 부족하므로 이 약을 만 17세 미만의 소아에 투여하는 것은 권장되지 않는다.

9. 투여방법

● **피하 투여 :**

이 약은 환자가 누운 상태로 피하 심부에 투여한다. 주사부위는 왼쪽과

	<p>오른쪽 전외측과 왼쪽과 오른쪽 후외측복벽 부위에 교대로 투여한다. 프리필드 실린지를 사용할 때 약물의 손실을 피하기 위하여 투여 전 실린지에서 공기를 제거하는 작업을 해서는 안된다. 엄지와 집게 손가락을 이용하여 잡은 피부의 피하조직 내에 주사침의 전체를 수직으로 삽입하여 주사한다. 피하조직은 주사하고 있는 동안 잡고 있어야만 한다.</p> <p>● 정맥 투여 (STEMI 환자에 최초 투여하는 경우에 한함) : 정맥 투여는 이미 만들어 놓은 정맥 투여 라인을 통해 직접 또는 소량 (25 또는 50mL)의 0.9% 식염수 미니백을 사용하여 주입한다. 프리필드 실린지를 사용할 때 약물의 손실을 피하기 위하여 투여 전 실린지에서 공기를 제거하는 작업을 해서는 안된다. 약물이 모두 주입될 수 있도록 주입 후에 식염수가 정맥 주입 튜브로 잘 흘러가도록 해야 한다. 미니백을 통해 투여하는 경우 1~2분에 걸쳐 주입하도록 한다.</p>
<p>⑨ 신청저장방법 및 사용기간</p>	<p>(기허가사항과 동일) 밀봉용기, 실온(1-30℃)보관, 제조일로부터 24개월</p>
<p>⑩ 기원 및 개발경위</p>	<p>최근에 '불안정형 협심증 또는 비-ST 분절 상승 심근 경색(UA/NSTEMI)의 치료' 및 'ST 분절 상승 심근 경색(STEMI) 치료'에 대한 사용이 유럽(2007년 8월 29일)에서 승인되어, 이를 국내 허가사항에 반영하고자 함.</p>
<p>⑪ 약리작용기전</p>	<p>안티트롬빈 III에 선택적으로 결합하여 Factor Xa의 생리적 중화를 강화시키고, 이러한 작용은 혈액응고 cascade 반응을 방해하여 트롬빈 생성을 억제하고 혈전 생성을 억제한다. 이러한 혈전 생성 억제작용으로, 폰다파리녹스 나트륨은 정맥 혈액순환에서는 정맥혈전색전증 예방효과를 나타내며 동맥 혈액순환에서는 효과적인 항혈전제로 작용한다.</p>
<p>⑫ 국내외 사용현황</p>	<p>국내허가 : 2004.10.2. 최초허가, 2007.37.13. 효능·효과, 용법·용량 추가 미국허가 : 상품명 - Arixtra Injection (제조사 : GSK) 2001.12.7. 최초허가 유럽허가 : 상품명 - Arixtra Injection (제조사 : GSK) 2002.3.21. 최초허가, 2007.8.29. 적응증 추가 (centralized)</p>
<p>⑬ 관련조항</p>	<p>의약품등의안전성·유효성심사에관한규정 제3조제2항제7호 - 효능·효과, 용법·용량, 사용상의 주의사항 변경</p>

<p>⑭ 검토결과</p>	<p>시정적합</p> <p><시정사항></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 효능·효과 : 문구수정 (시정근거 : 유럽 허가사항) 2. 용법·용량 : 문구수정 (시정근거 : 유럽 허가사항) 3. 사용상의 주의사항 : 문구수정 (시정근거: 유럽 허가사항)
<p><참고사항></p>	

[붙임] 시정사항

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

가. 효능·효과

1. 고관절 골절수술, 슬관절 수술 또는 고관절 대체수술과 같은 하지의 주요 정형외과 수술을 받은 환자에서의 정맥혈전색전증의 예방
2. 복부암 수술과 같은 복부 수술을 받은 환자 중 혈전색전증 합병증의 위험이 높다고 판단되는 환자에서의 정맥혈전색전증의 예방
3. 심부전(NYHA class III 또는 IV), 급성 호흡기 질환, 급성 감염 또는 염증 질환과 같은 급성 질환으로 거동이 제한되는 환자와 정맥혈전색전증의 위험이 높다고 판단되는 내과계 환자에서의 정맥혈전색전증의 예방
4. 응급 침습적 치료(120분 이내의 경피적 관상동맥중재술(Percutaneous Coronary Intervention, PCI))가 적용되지 않는 환자의 불안정형 협심증 또는 비-ST분절상승 심근경색(Unstable Angina/Non-ST segment Elevation Myocardial Infarction, UA/NSTEMI) 치료
5. 혈전용해제로 치료 받고 있거나 초기에 다른 형태의 재관류 요법 치료를 받지 않은 환자의 ST분절상승 심근경색(ST segment Elevation Myocardial Infarction, STEMI) 치료

나. 용법·용량

1. 주요 정형외과 또는 복부 수술을 받은 환자

이 약의 권장용량은 1일 1회 2.5mg이며, 수술 후 피하 주사로 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 수술을 받은 환자의 경우, 정맥혈전색전증의 위험은 수술 9일 이후에도 지속된다. 이러한 환자에서는 이 약을 추가로 24일까지 투여하여 장기간 예방하는 것을 고려하여야 한다.

2. 개별 위험도 평가에 근거하여 혈전색전증의 위험이 높은 내과 환자

이 약의 권장용량은 1일 1회 2.5mg이며, 피하 주사로 투여한다. 내과계 환자를 대상으로 한 임상시험에서 6~14일간 투여되었다.

3. 불안정형 협심증 또는 비-ST분절 상승 심근경색(UA/NSTEMI) 치료

이 약의 권장 용량은 1일 1회 2.5mg이며, 피하 주사로 투여한다. 치료는 진단 이후 가능한 한 빨리 시작하여야 하며, 최대 8일 동안 투여를 지속한다. 8일 이전에 퇴원하는 경우 퇴원일까지 투여를 지속한다.

환자가 경피적 관상동맥중재술(PCI)을 받을 예정인 경우, 이 약의 최종 투여 시점 및 환자의 출혈 위험성을 고려하여 관련 진료 지침에 따라 PCI를 받는 동안 미분획 헤파린(Unfractionated heparin, UFH)을 투여해야 한다. sheath 제거 후 이 약을 다시 피하 투여하는 시점은 임상적 판단에 근거하여야 한다. 주요 불안정형 협심증 또는 비-ST분절 상승 심근경색(UA/NSTEMI) 임상 시험에서 sheath 제거 후 2시간 이후에 이 약의 투여가 재개되었다.

4. ST분절 상승 심근경색(STEMI) 치료

이 약의 권장 용량은 1일 1회 2.5mg이다. 이 약의 초회 용량은 정맥주사로 투여하고 이후에는 피하 주사로 투여한다. 치료는 진단 이후 가능한 한 빨리 시작하여야 하며, 최대 8일 동안 투여를 지속한다. 8일 이전에 퇴원하는 경우 퇴원일까지 투여를 지속한다. 환자가 비-일차적 PCI(경피적 관상동맥중재술)을 받을 예정인 경우 이 약의 최종 투여 시점 및 환자의 출혈 위험성을 고려하여 관련 진료 지침에 따라 PCI를 받는 동안 미분획 헤파린(Unfractionated heparin, UFH)을 투여해야 한다. sheath 제거 후 이 약을 다시 피하 투여하는 시점은 임상적 판단에 근거하여야 한다. 주요 ST분절 상승 심근경색(STEMI) 임상 시험에서 sheath 제거 후 3시간 이후에 이 약의 투여가 재개되었다.

관상동맥우회술(CABG)을 받을 예정인 ST분절 상승 심근경색 (STEMI) 또는 불안정형 협심증/비-ST분절상승심근경색 (UA/NSTEMI) 환자는 가능한 경우 수술 전 24시간 이내에 이 약을 투여해서는 안 되며 수술 후 48시간 이후에 이 약 투여를 재개할 수 있다.

5. 특수환자군

수술 후 정맥혈전색전증 예방 :

수술을 받은 환자 중 75세 이상의 환자 및/또는 체중 50Kg미만의 환자 및/또는 신기능 장애 환자($30\text{ml}/\text{min} \leq \text{크레아티닌 청소율} < 50\text{ml}/\text{min}$)에서 이 약의 첫 번째 투여는 수술부위의 봉합 후 6시간 이전에 투여되어서는 안 된다. 투약은 지혈이 확인되지 않는다면 투여되어서는 안 된다.

6. 신장애 환자

- 정맥혈전색전증 예방 - 크레아티닌 청소율이 $30\text{ml}/\text{min}$ 미만인 환자에게 이 약을 투여해서는 안 된다. 약동학적 모델링 결과에 근거할 때 크레아티닌 청소율이 $30\text{ml}/\text{min}$ 이상 $50\text{ml}/\text{min}$ 미만인 환자에서 이 약 1.5mg 투여할 것을 고려해야 한다.
- 불안정형 협심증/비-ST분절상승 심근경색(UA/NSTEMI) 및 ST분절상승 심근경색(STEMI) 치료 - 크레아티닌 청소율이 $30\text{ml}/\text{min}$ 미만인 환자에게 이 약을 투여해서는 안 된다. 크레아티닌 청소율이 $30\text{ml}/\text{min}$ 을 넘는 환자에서 용량 조절은 필요하지 않다.

7. 간장애 환자

경도 및 중등도 간기능 손상자에서는 용량을 조절할 필요가 없으나, 중증 간장애 환자에서는 이 약을 주의하여 투여한다.

8. 소아 환자

만 17세 미만의 소아 환자에 대한 이 약의 안전성 및 유효성 자료가 없으므로, 이 약을 만 17세 미만의 소아에 투여하는 것은 권장되지 않는다.

9. 투여방법

● 피하 투여

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 투여 전 실린지에서 공기를 제거하는 작업을 해서는 안 된다. 엄지와 집게 손가락을 이용하여 잡은 피부의 피하조직 내에 주사침의 전체를 수직으로 삽입하여 주사한다. 피하조직은 주사하고 있는 동안 잡고 있어야만 한다.

● 정맥 투여 (STEMI 환자에 최초 투여하는 경우에 한함)

ST분절상승 심근경색(STEMI) 환자에 최초 투여하는 경우에 한함) : 정맥 투여는 이미 만들어 놓은 정맥 투여 라인을 통해 직접 또는 소량 (25 또는 50mL)의 0.9% 식염수 미니백을 사용하여 주입한다. 프리필드 실린지를 사용할 때 약물의 손실을 줄이기 위하여 투여 전 실린지에서 공기를 제거하는 작업을 하지 않는다. 약물이 모두 투여될 수 있도록 약물 주사 후에 식염수가 정맥 주입 튜브로 잘 흘러가도록 해야 한다. 미니백을 통해 투여하는 경우 1~2분에 걸쳐 주입하도록 한다.

다. 사용상의 주의사항

1. 경고

- 1) 출혈 : 이 약은 선천적 또는 후천성의 출혈질환(예를 들면, 혈소판 수 <math>< 50,000/\text{mm}^3</math>) 이 있거나 활동성 궤양성 위장관 질환 및 최근 두개골내출혈 또는 뇌, 척추, 안과 수술 직후 등과 같이, 출혈의 위험이 높은 환자에게는 주의하여 사용하여야 한다.
- 2) 정맥혈전색전증 예방의 경우, 출혈의 위험을 증가시킬 수 있는 약물은 이 약과 병용 투여해서는 안된다(예를 들면, desirudin, 섬유소용해제, GP IIb/IIIa 수용체 길항제, 헤파린, 헤파린류 약물 또는 저분자량헤파린). 필요하다면, 비타민 K 길항제를 6. 약물상호작용에 수재된 정보에 따라 병용투여하여야 한다. 다른 항혈소판제(아세틸 살리실산, 디피리다몰, 설핀피라존, 티클로피딘, 클로피도그렐)와 NSAIDs는 주의하여 사용하여야 한다. 만약 병용투여가 필요하다면, 주의 깊은 모니터링이 필요하다.
- 3) 불안정형 협심증/비-ST분절상승 심근경색(UA/NSTEMI) 및 ST분절상승 심근경색(STEMI) 치료 시, 이 약과 출혈의 위험을 증가시킬 수 있는 다른 약물을 병용 투여하는 환자는 주의하여 사용하여야 한다.
(예 : GP IIb/IIIa 수용체 길항제 또는 혈전용해제)
- 4) 경피적 관상동맥중재술(PCI) 및 가이드 카테터로 인한 혈전 위험 : 일차적 경피적 관상동맥중재술(PCI)을 시술받는 ST분절상승심근경색(STEMI) 환자에서 이 약을 경피적 관상동맥중재술(PCI) 시술 전 및 시술 동안 투여하는 것은 권장되지 않는다. 이와 유사하게, 긴급한 혈관재형성이 요구되는 생명을 위협하는 상황의 불안정형협심증/비-ST분절상승심근경색(UA/NSTEMI) 환자에게, 이 약을 경피적 관상동맥중재술(PCI) 시술 전 및 시술 동안 투여하는 것은 권장되지 않는다. 위의 환자는 역동적 ST 분절 편위, 심부전, 생명을 위협하는 부정맥 또는 혈액동력학적 불안정 상태와 관련된 난치성 또는 재발성 협심증 환자를 말한다.
- 5) 비-일차적 경피적 관상동맥중재술(PCI)을 시술 받는 불안정형협심증/비-ST분절상승 심근경색(UA/NSTEMI) 환자 및 ST분절상승 심근경색(STEMI) 환자에서, 경피적 관상동맥중재술(PCI) 시술 동안 이 약만을 항응고제로서 사용하는 것은 권장되지 않으므로, 관련 진료 지침에 따라 미분획 헤파린을 사용하도록 한다.
- 6) 이 약으로 치료 받은 환자들에게 비-일차적 경피적 관상동맥중재술(PCI) 시술 동안 미분획 헤파린을 사용한 자료는 제한적이다. 이 약 마지막 투여 후 6시간~24시간 후에 비-일차적 경피적 관상동맥중재술(PCI)을 시술 받은 환자들에서, 미분획 헤파린의 중간 용량은 8000 IU였으며 주요 출혈의 발생률은 2% (2/98)이었다. 이 약 마지막 투여 후 6시간 이전에 비-일차적 경피적 관상동맥중재술(PCI)을 시술 받은 환자들에서, 표준 헤파린의 중간 용량은 5,000 IU였으며 주요 출혈의 발생률은 4.1%

(2/49)이었다.

- 7) 임상 시험에서 경피적 관상동맥중재술(PCI) 시술 동안 항응고제로서 이 약을 투여한 환자들에서 가이드 카테터로 인한 혈전 위험은 낮은 것으로 나타났지만, 대조군에 비해서는 증가하였음이 관찰되었다. 비-일차적 경피적 관상동맥중재술(PCI)을 시술 받은 비-ST분절상승 심근경색 (UA/NSTEMI) 환자의 경우 발생률은 각각 1.0%(이 약), 0.3%(에녹사파린)이었으며, 일차 경피적 관상동맥중재술(PCI)을 시술 받은 ST 분절상승 심근경색 (STEMI) 환자의 경우 발생률은 각각 1.2%(이 약), 0%(대조약)이었다.
- 8) 척추/경막외 마취 : 주요 정형외과 수술을 받은 환자에서 이 약 투여와 척추/경막외 마취 또는 척수천자를 동시에 실시함으로써 장기간 또는 영구 마비를 초래할 수 있는 척추 또는 경막외 혈종이 발생할 가능성을 배제할 수 없다. 이러한 부작용이 발생할 가능성은 낮지만, 수술 후 유치경막외도관(indwelling epidural catheter)을 사용하거나 지혈에 영향을 주는 다른 약물을 병용투여함으로써 그 위험성이 높아질 수 있다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 이 약 또는 이 약의 성분에 과민증이 있는 환자
- 2) 임상적으로 유의한 활동성 출혈 상태에 있는 환자
- 3) 출혈성 뇌혈관 사고 환자
- 4) 출혈하기 쉬운 조직 병소가 있는 환자
- 5) 혈소판 감소증 환자
- 6) 급성 세균성 심근내막염이 있는 환자
- 7) 다음의 신장장애 환자
 - 정맥혈전색전증 예방을 위한 투여시 : 크레아티닌 청소율이 30ml/min 미만인 환자
 - 불안정형 협심증/비-ST분절상승 심근경색(UA/NSTEMI) 및 ST분절상승 심근경색 (STEMI) 치료시 : 크레아티닌 청소율이 30ml/min 미만인 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 1) 출혈 경향이 증가된 환자(최근 위장관 궤양 및 출혈의 병력이 있는 환자 또는 출혈하기 쉬운 조직 병소를 지닌 병력이 있는 환자, 뇌 또는 척수 수술 후 회복기에 있는 환자 등)
- 2) 척추 및 경막외 마취 환자
- 3) 고령인 환자

4) 저체중 환자

5) 다음의 신장장애 환자

- 정맥혈전색전증 예방을 위한 투여시 : 30 mL/min ≤ 크레아티닌 청소율 < 50 mL/min인 환자
- 불안정형 협심증/비-ST분절상승 심근경색(UA/NSTEMI) 및 ST분절상승 심근경색 (STEMI) 치료시 20 mL/min ≤ 크레아티닌 청소율 < 50 mL/min인 환자)

6) 심한 간장애 환자

4. 이상 반응

1) 다음 환자들에 대하여 이 약 2.5mg의 안전성이 평가되었다.

- 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 내과계 환자
- 불안정형협심증 또는 비-ST상승 심근경색 급성관상동맥질환 (UA 또는 NSTEMI ACS) 치료를 받은 10,057명의 환자
- ST분절상승심근경색 급성관상동맥질환 (STEMI ACS) 치료를 받은 6,036명의 환자

정맥혈전색전증 예방의 경우, 연구자가 적어도 이 약과 관련이 있을 가능성이 있을 것이라고 보고한 이상 반응을 각 빈도별 (매우 흔하게: ≥1/10, 흔하게: ≥ 1/100 ~ <1/10, 때때로: ≥1/1000 ~ <1/100, 드물게: ≥1/10000 ~ <1/1000, 매우 드물게 : ≤ 1/10000) 및 중증도의 내림차순으로 발현부위별로 나타내면 다음과 같다; 이러한 이상반응들은 적응증의 외과 및 내과적 상황을 바탕으로 해석되어야 한다.

발현부위별	하지의 주요 정형외과 수술/ 복부 수술을 받은 환자에서의 이 상반응	내과계 환자에서의 이상 반응
감염	드물게: 수술 후 상처 감염	
혈액 및 림프계 장애	흔하게: 수술 후 출혈, 빈혈 때때로 : 출혈(비출혈, 위장관, 객혈, 혈뇨, 혈종), 혈소판감소증, 자색반, 혈소판증가증, 혈소판 이상, 응고장애	흔하게 : 출혈(혈종, 혈 뇨, 객혈, 잇몸출혈) 때때로 : 빈혈

발현부위별	하지의 주요 정형외과 수술/ 복부 수술을 받은 환자에서의 이 상반응	내과계 환자에서의 이상 반응
면역계 장애	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 장애	드물게 : 호흡곤란, 기침	때때로 : 호흡곤란
위장관계 장애	때때로 : 오심, 구토 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 투 여 부위 상태	때때로 : 부종, 말초부종, 발열, 상처부위의 분비물 드물게 : 흉통, 피로, 안면홍조, 다리 통증, 성기부종, 흉조, 실신	때때로 : 흉통

- 2) 다른 연구 또는 시판 후 경험에서, 두개내/대뇌내 및 복막후의 출혈이 보고된 바 있다.
- 3) 급성관상동맥질환 (ACS) 임상시험에서 보고된 이상 반응 양상은 정맥혈전색전증 예방에 대해 확인된 약물 이상 반응과 일치하였다.
- 4) 불안정형 협심증/비-ST분절상승 심근경색(UA/NSTEMI) 및 ST분절상승심근경색 (STEMI) 환자에서 출혈이 흔하게 보고되었다. 불안정형 협심증/비-ST분절상승 심근경색(UA/NSTEMI) 3상 임상 연구에서 환자에게 9일까지 투여한 결과, 주요 출혈로 판정된 출혈의 발생률은 2.1% (이 약), 4.1% (에녹사파린)이었으며, ST분절상승 심근경색 (STEMI) 3상 임상 연구에서 환자에게 9일까지 투여한 결과, TIMI 기준에 의해 중증 출혈로 판정된 출혈의 발생률은 1.1% (이 약), 1.4% (대조군 [미분획헤파린/위약])이었다.
- 5) 불안정형 협심증/비-ST분절상승 심근경색 (UA/NSTEMI) 3상 임상 연구에서 가장 흔하게 보고된 (이 약 투여군 피험자의 1% 이상에서 보고) 비-출혈 이상 반응은

두통, 흉통 및 심방 세동이였다.

- 6) ST분절상승 심근경색 (STEMI) 3상 임상연구에서 가장 흔하게 보고된 (이 약 투여군 피험자의 1% 이상에서 보고) 비-출혈 이상 반응은 심방 세동, 발열, 흉통, 두통, 심실성 빈맥, 구토 및 저혈압이었다.

5. 일반적 주의

- 1) 치료 기간 동안 혈액학적 검사를 실시해야 한다. 다른 헤파린 제제 투여에 의해 혈소판 감소증의 병력이 있는 환자의 경우 주의깊게 임상 모니터링(혈소판 수 등)을 한다.
- 2) 저체중 : 체중 50Kg 미만의 환자는 출혈의 위험성이 증가한다. 이 약의 배설은 체중이 감소함에 따라 감소한다. 이러한 환자들에게 이 약은 주의하여 투여해야 한다.
- 3) 신장애 : 이 약은 신장을 통해 주로 배설되는 것으로 알려져 있다. 정맥혈전색전증 예방의 경우, 크레아티닌 청소율 < 50 mL/min인 환자는 출혈 및 정맥혈전색전증의 위험이 증가되어 있으므로 주의하여 치료해야 한다. 불안정형 협심증/비-ST분절상승 심근경색(UA/NSTEMI) 및 ST분절상승심근경색(STEMI) 치료에 대해서는 크레아티닌 청소율이 20 ~ 30 mL/min인 환자에게 이 약 2.5mg을 1일 1회 투여하여 사용한 임상 자료가 제한적이다. 따라서 의사는 이 약 치료의 유익성이 위험성을 상회하는 지를 결정해야 한다.
- 4) 중증 간장애 : 이 약의 용량조절은 필요하지 않다. 그러나 중증 간장애 환자에서는 응고인자 결핍에 의한 출혈 위험성이 증가되어 있으므로 주의해서 투여해야 한다.
- 5) 헤파린 유발성 혈소판감소증 환자 : 이 약은 혈소판 인자-4에 결합하지 않으며 헤파린 유발성 혈소판 감소증(HIT)-type II 환자의 혈청과 교차반응하지 않는다. HIT type II 환자에 대한 이 약의 유효성과 안전성은 공식적으로 연구되지 않았다. 혈소판 감소증 환자에 대한 더 많은 경험을 얻기 전까지, 약물투여 직전 및 투여 종료 후 혈소판모니터링이 권장된다. 헤파린 또는 저분자량 헤파린으로의 추적 치료가 고려되는 경우, 이는 특히 중요하다. 헤파린 유발성 혈소판감소증(HIT)-type II 환자에게 이 약을 사용한 경험은 없으므로 이 약은 혈소판 감소증 환자에게는 사용해서는 안된다.

6. 상호작용

- 1) 이 약과 출혈 위험을 증가시킬 수 있는 약물을 병용투여하였을 때, 출혈 위험이 증가한다.
- 2) 경구용 항응고제(와파린), 혈소판저해제(아세틸 살리실산), NSAIDs(피록시캄) 및

디곡신은 이 약의 약동학과 상호작용을 일으키지 않는다. 상호작용을 위해 연구된 이 약의 용량은 권장용량인 2.5mg보다 훨씬 높은 10mg이었다. 이 약은 와파린의 INR 활성에 영향을 주지도 않았으며, 아세틸 살리실산이나 피록시캠 치료 하에 출혈시간이나 항정 상태에서의 디곡신의 약동학에도 영향을 미치지 않았다.

- 3) 다른 항응고제로 치료가 계속되어야 할 경우 : 만약 헤파린이나 저분자량헤파린을 예방적 치료 목적으로 계속 사용하여야 한다면, 일반적으로 이들 약물은 본 제제를 마지막으로 투여한 후 하루가 지난 후부터 투여하여야 한다.
- 4) 만약 비타민 K 저해제를 이용한 추적치료가 필요하다면, 이 약의 투약은 INR 수치가 목표치에 도달할 때까지 계속되어야 한다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

- 1) 이 약을 임신부에 사용한 예는 없다. 동물시험결과는 노출이 제한적이었기 때문에 임신, 배/태자 발달 및 출산과 출생 후 발육에 대한 영향을 평가하기에는 충분하지 않다. 이 약 사용의 유익성이 위험성을 상회할 경우에만 임부에 사용하도록 한다.
- 2) 이 약은 젖의 모유로 분비되지만 사람에게 대해서도 모유로 분비되는 지는 알려지지 않았다. 이 약을 투여하는 동안 수유는 권장되지 않는다. 그러나 유아에게 경구로 흡수되는 것 같지는 않다.

8. 소아에 대한 투여

만 17세 미만의 소아 환자에 대한 이 약의 안전성 및 유효성 자료가 없으므로 이 약을 만 17세 미만의 소아에 투여하는 것은 권장되지 않는다.

9. 고령자에 대한 투여

고령자들은 출혈의 위험이 증가되어 있다. 이 약은 주로 신장으로 배설되며 신기능은 일반적으로 연령이 증가함에 따라 감소하기 때문에, 고령자는 이 약의 배설이 감소되고 노출이 증가할 수 있다. 고령자는 출혈의 위험성이 높아, 이약을 고령자에게 사용할 경우 주의하여 투여한다.

10. 과량투여시의 처치

- 1) 권장 용량을 초과하여 투여할 경우 출혈의 위험성을 증가시킬 수 있다. 이 약에 대한 해독제는 알려져 있지 않다.
- 2) 과량 투여하여 출혈합병증이 발생한 경우, 약의 투여를 중지하고 일차적인 원인을 규명하여야 한다. 수술적 지혈, 혈액대체, 신선한 혈장 수혈, 혈장분리교환술(plasmapheresis) 등의 처치를 우선 고려할 수 있다.

11. 적용상의 주의

- 1) 이 약을 근육주사 해서는 안 된다.
- 2) 배합에 대한 연구가 없으므로 이 약을 다른 약제와 혼합하여 투여해서는 안 된다.
- 3) 이 약을 0.9% 식염수 미니백에 주입하여 투여하는 경우, 주입 후 즉시 투여해야 한다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
- 2) 얼리지 않는다. 끝.