마약류(향정신성의약품) 품목허가 보고서

접수일자	2020.9.19.		**접수번호**	20200200544, 20200152585
신청구분	자료제출의약품			
신 청 인 (회사명)	프레지니우스카비코리아(주)			
제 품 명	프레조폴엠시티프리필드주1%(프로포폴) 프레조폴엠시티프리필드주2%(프로포폴)			
주성분명 **(원료의약품등록 번호)**	프로포폴 (20200806-210-J-463 / 20201006-210-J-526)			
제조/수입 품목	□ 제조 ■ 수입	**전문/일반**	■ 전문 □ 일반	
제형/함량	프리필드시린지 1mL 중, 프로포폴 10mg(1%), 20mg(2%)			
신청사항	**효능효과**	**(1%)** 1. 성인 및 3세 이상 소아의 전신마취의 유도 및 유지 2. 인공호흡중인 중환자의 진정 3. 수술 및 진단시의 의식하 진정 **(2%)** 1. 성인 및 3세 이상 소아의 전신마취 유도 및 유지 2. 인공호흡중인 중환자의 진정		
	용법용량	**(1%)** 1. 전신마취 1) 전신마취의 유도 (1) 55세 미만 성인 : 마취 발현의 임상적 징후가 나타날 때까지 환자의 반응을 관찰하여 이 약의 용량을 결정한다. 보통 건강한 성인의 경우 10초마다 프로포폴로서 40 mg(4 mL)을 정맥 또는 점적 정맥 주사한다. 55세 미만의 성인에는 체중 ㎏당 1.5 ~ 2.5 mg을 투여하며 투여 속도를 감소시켜(20 ~ 50 mg/min) 총 투여량을 감소시킬 수 있다. (2) 55세 이상 성인, 허약 환자, ASA 3, 4등급 성인 환자, 심장기능 손상환자: 이 약의 효과가 매우 민감할 수 있으므로 이 약의 용량을 임상반응과 조건에 따라 감량(약 체중 kg당 1 ~ 1.5 mg) 한다(10초마다 20 mg). 55세 이상 성인, 허약 환자, ASA 3, 4등급 성인 환자의 경우 빠른 정맥주사(bolus)는 저혈압, 무호흡, 기도폐쇄, 산소불포화를 포함한 심장호흡 억제가 증가될 수 있으므로 사용하지 않는다. (3) 3세 이상의 소아 : 마취 발현의 임상적 징후가 나타날 때까지 이 약을 천		

		천히 투여한다. 용량은 연령 및/또는 체중에 따라 조절한다. 보통 8세 이상의 소아에는 체중 kg당 2.5 mg을 투여하고 8세 미만의 소아에는 체중 kg당 2.5 mg 이상을 투여한다. ASA 3, 4등급의 소아에는 감량하여 투여한다 2) 전신마취의 유지 (1) 55세 미만 성인: 이 약을 지속적인 점적정맥주사나 반복적 정맥주사로 마취 상태를 유지시킬 수 있다. ① 지속적 점적정맥주사: 평균 투여 속도는 환자에 따라 차이가 있지만 일반적으로 체중 kg당 4 ~ 12 mg/hr의 투여 속도로 충분한 마취 상태를 유지할 수 있다. ② 반복적 정맥주사: 반복 정맥주사시 임상적 필요에 따라 25 ~ 50 mg을 증량하여 투여할 수 있다. (2) 55세 이상 성인, 허약 환자, ASA 3, 4등급 성인 환자, 심장기능 손상 환자 : 일반적으로 체중 kg당 3 ~ 6 mg/hr의 투여 속도로 충분한 마취 상태를 유지할 수 있다. 55세 이상 성인, 허약 환자, ASA 3, 4등급 성인 환자의 경우 빠른 정맥주사(bolus)는 저혈압, 무호흡, 기도폐쇄, 산소불포화를 포함한 심장호흡 억제가 증가될 수 있으므로 사용하지 않는다. (3) 3세 이상의 소아 : 환자에 따라 차이가 있으나 일반적으로 체중 kg당 9 ~ 15 mg/hr의 투여 속도로 충분한 마취 상태를 유지할 수 있다. ASA 3, 4등급 환자에게는 감량투여가 권장된다. 2. 인공호흡 중인 중환자의 진정 1) 성인: 이 약을 진정 목적으로 사용할 때에는 3일 이내에 한하며 지속적 점적정맥주사로 투여한다. 투여 속도는 필요한 진정의 심도에 따라 조절하지만 보통 체중 kg당 0.3 ~ 4.0 mg/hr의 투여 속도로 충분한 진정 효과를 볼 수 있으며, 체중 kg당 4.0 mg/hr 이상의 투여 속도는 투여하지 않는다. 2) 고령자 : 이 약을 진정을 위해 사용할 때 투여속도를 감량해야 한다. ASA 3, 4등급의 환자는 투여량과 투여속도를 더 감량할 필요가 있다. 3) 소아 : 소아에는 안전성과 유효성이 확립되어 있지 않으므로 투여하지 않는다. 3. 수술 및 진단 시 의식하 진정 1) 55세 미만 성인 : 투여 속도는 개인에 따라 다르며 임상 반응에 따라 조절한다. 대부분의 환자에서 체중 kg당 0.5 ~ 1 mg을 1 ~ 5분에 걸쳐 투여하면 진정작용이 유도된다. 유지 용량은 원하는 정도의 진정 효과를 얻을 때까지 점적 주사하는데 대부분의 환자에서 이 용량은 체중 kg당 1.5 ~ 4.5 mg/h 이다, 진정 효과의 심도를 급격히 상승시킬 필요가 있을 때에는 점적 주사에 더해 10 ~ 20 mg을 정맥주사할 수 있다.

2) 55세 이상 성인, 허약 환자, ASA 3, 4등급 성인 환자 : 이 약의 용량과 투여 속도를 성인의 약 20 ~ 30 % 감량이 필요할 수 있다.
3) 소아 : 소아에는 안전성과 유효성이 확립되어 있지 않으므로 투여하지 않는다.

병용투여 기법	첨가제 또는 희석제	조제	주의
사전혼합	정맥주사용 5%포도당주사액 또는 정맥주사용 생리식염주사액	이 약과 5%포도당 주사액을 1 : 4 이하 비율로 PVC 주입백이나 유리주입병에서 혼합한다. PVC주입백에서 희석시, 먼저 5%포도당 주사액에서 빼낸 후에 이 약을 넣어 섞는 것이 바람직하다.	투여직전 무균조제, 혼합액은 6시간동안 안정하다. 희석 후 이 약의 최종 농도가 2 mg/ml 보다 낮아서는 안된다.
	리도카인염산염 (보존제 없는 0.5% 또는 1%주사액)	이 약과 0.5%또는 1%리도카인염산염 주사액을 20:1 이하의 비율로 혼합한다.	
	알펜타닐 주사액 (500 μg/mL)	이 약과 알펜타닐 주사액 20 : 1에서 50 : 1의 비율로 혼합한다.	투여직전 무균 조제하여 6시간 이내에 사용한다.
Y-piece 연결관을 경유하여 병용투여	정맥주사용 5% 또는 포도당주사액	Y-piece 연결관을 통해 병용투여한다.	주사부위에 Y-piece연결관을 근접하게 장치한다.
	정맥주사용 생리식염주사액	상동	상동
	0.18 %염화나트륨 4 %포도당 주사액	상동	상동

(2%)
1. 전신마취
1) 전신마취의 유도
(1) 55세 미만 성인 : 마취 발현의 임상적 징후가 나타날 때까지 환자의 반응을 관찰하여 이 약의 용량을 결정한다. 보통 건강한 성인의 경우 10초마다 프로포폴로서 20 ~ 40 mg을 syringe pump등을 이용하여 점적정맥 주사한다. 55세 미만의 성인은 체중 kg당 이 약으로서 1.5 ~ 2.5 mg을 투여한다.
(2) 55세 이상 성인, ASA 3, 4등급 성인 환자, 심장기능 손상환자: 이 약을 최소 체중 kg당 1 mg으로 감량하여 투여 투여하며, 마취의 유도를 더 서서히 진행시킨다. 이와 같은 경우 투여속도를 감소시켜 10초마다 이 약으로서 20 mg을 투여한다. 55세 이상 성인, 허약 환자, ASA 3, 4등급 성인 환자의 경우

빠른 정맥주사(bolus)는 저혈압, 무호흡, 기도폐쇄, 산소불포화를 포함한 심장호흡 억제가 증가될 수 있으므로 사용하지 않는다.
(3) 3세 이상 소아: 마취 발현의 임상적 징후가 나타날 때까지 이 약을 천천히 투여한다. 용량은 연령 및/또는 체중에 따라 조절한다. 보통 8세 이상의 소아에는 체중 kg당 이 약으로서 2.5 mg을 투여하고, 8세 미만의 소아에게는 증량(체중 kg당 2.5 ~ 4 mg)하여 투여한다. 위험성이 증가된 소아환자의 경우(ASA 등급 3, 4)에는 감량하여 투여한다

2) 전신마취의 유지
(1) 성인: 이 약을 지속적인 점적 정맥 주사로 마취상태를 유지시킬 수 있다. 투여속도와 투여량은 환자에 따라 차이가 있지만 일반적으로 체중 kg당 4 ~ 12 mg/h가 투여된다. 최소침습수술 (minimal invasive surgery)과 같은 스트레스가 적은 수술과정 중에는 체중 kg당 약 4 mg으로서 충분히 마취상태를 유지할 수 있다.
고령자, 상태가 불안정한 환자 혹은 저혈액증 환자, ASA 3, 4 등급 환자 특히, 심장기능이 손상된 환자에는 용량을 체중 kg당 4 mg으로 감량하는 것이 권장된다. 55세 이상 성인, 허약 환자, ASA 3, 4등급 성인 환자의 경우 빠른 정맥주사(bolus)는 저혈압, 무호흡, 기도폐쇄, 산소불포화를 포함한 심장호흡 억제가 증가될 수 있으므로 사용하지 않는다.
(2) 3세 이상의 소아: 일반적으로 체중 kg 당 9 ~ 15 mg/hr의 양을 지속적으로 주입해야 한다. ASA 3, 4 등급환자에게는 감량투여가 권장된다.

2. 인공호흡 중인 중환자의 진정
1) 성인: 투여속도는 필요한 진정의 심도에 따라 조절하지만 보통 체중 kg당 이 약으로서 0.3 ~ 4.0 mg/h의 투여 속도로 지속적으로 점적 정맥주사로 투여한다. 체중 kg당 4.0 mg/hr 이상의 투여 속도는 투여하지 않는다.
2) 고령자 : 이 약을 진정을 위해 사용할 때 투여속도는 감량 되어야 한다. ASA 3, 4등급의 환자는 투여량과 투여속도를 더 감량할 필요가 있다.
3) 소아 : 16세 이하의 소아의 진정에는 투여해서는 안된다.
4) 투여기간은 7일을 초과해서는 안된다.

병용투여기법	첨가제	조제	주의
Y-piece 연결관을 경유하여 병용투여	정맥주사용 5% 또는 포도당주사액	Y-piece 연결관을 통해 병용 투여한다.	주사부위에 Y-piece연결관을 근접하게 장치한다.
	정맥주사용 생리식염주사액	상동	상동
	0.18 %염화나트륨 또는 4 %포도당 주사액	상동	상동

최종 허가 사항	허가일자	2021.10.13.		
	효능·효과	붙임 참조		
	용법·용량	붙임 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황		영국, 프랑스 등		
허가부서		마약정책과	허가담당자	김광미 심사관, 김미경 주무관, 임상우 사무관, 김일수 과장
심사부서		순환신경계약품과 첨단의약품품질심사과	심사담당자	(안유) 정경아 주무관, 정주연 연구관, 김호정 과장 (기시) 서지희 심사관, 이경신 연구관, 오일웅 과장
GMP* 평가부서		의약품품질과	GMP 담당자	안창수 심사관, 박미자 사무관, 강영아 과장

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

1. 허가·심사 개요 (「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항 관련)

1.1 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과 <붙임 1 참조>

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

<1%>
1. 성인 및 3세 이상 소아의 전신마취의 유도 및 유지
2. 인공호흡중인 중환자의 진정
3. 수술 및 진단시의 의식하 진정

<2%>
1. 성인 및 3세 이상 소아의 전신마취의 유도 및 유지
2. 인공호흡중인 중환자의 진정

○ 용법·용량

<1%>

1. 전신마취

1) 전신마취의 유도

(1) 55세 미만 성인 : 마취 발현의 임상적 징후가 나타날 때까지 환자의 반응을 관찰하여 이 약의 용량을 결정한다. 보통 건강한 성인의 경우 10초마다 프로포폴로서 40 mg(4 mL)을 정맥 또는 점적 정맥 주사한다. 55세 미만의 성인에는 체중 kg당 1.5 ~ 2.5 mg을 투여하며 투여 속도를 감소시켜(20 ~ 50 mg/min) 총 투여량을 감소시킬 수 있다.

(2) 55세 이상 성인, 허약 환자, ASA 3, 4등급 성인 환자, 심장기능 손상환자: 이 약의 효과가 매우 민감할 수 있으므로 이 약의 용량을 임상반응과 조건에 따라 감량(약 체중 kg당 1 ~ 1.5 mg) 한다(10초마다 20 mg). 55세 이상 성인, 허약 환자, ASA 3, 4등급 성인 환자의 경우 빠른 정맥주사(bolus)는 저혈압, 무호흡, 기도폐쇄, 산소불포화를 포함한 심장호흡 억제가 증가될 수 있으므로 사용하지 않는다.

(3) 3세 이상의 소아 : 마취 발현의 임상적 징후가 나타날 때까지 이 약을 천천히 투여한다. 용량은 연령 및/또는 체중에 따라 조절한다. 보통 8세 이상의 소아에는 체중 kg당 2.5 mg을 투여하고 8세 미만의 소아에는 체중 kg당 2.5 mg 이상을 투여한다. ASA 3, 4등급의 소아에는 감량하여 투여한다.

2) 전신마취의 유지

(1) 55세 미만 성인: 이 약을 지속적인 점적정맥주사나 반복적 정맥주사로 마취 상태를 유지시킬 수 있다.

① 지속적 점적정맥주사: 평균 투여 속도는 환자에 따라 차이가 있지만 일반적으로 체중 kg당 4 ~ 12 mg/hr의 투여 속도로 충분한 마취 상태를 유지할 수 있다.

② 반복적 정맥주사: 반복 정맥주사시 임상적 필요에 따라 25 ~ 50 mg을 증량하여 투여할 수 있다.

(2) 55세 이상 성인, 허약 환자, ASA 3, 4등급 성인 환자, 심장기능 손상 환자 : 일반적으로 체중 kg당 3 ~ 6 mg/hr의 투여 속도로 충분한 마취 상태를 유지할 수 있다. 55세 이상 성인, 허약 환자, ASA 3, 4등급 성인 환자의 경우 빠른 정맥주사(bolus)는 저혈압, 무호흡, 기도폐쇄, 산소불포화를 포함한 심장호흡 억제가 증가될 수 있으므로 사용하지 않는다.

(3) 3세 이상의 소아 : 환자에 따라 차이가 있으나 일반적으로 체중 kg당 9 ~ 15 mg/hr의 투여 속도로 충분한 마취 상태를 유지할 수 있다. ASA 3, 4등급 환자에게는 감량투여가 권장된다.

2. 인공호흡 중인 중환자의 진정

1) 성인: 이 약을 진정 목적으로 사용할 때에는 3일 이내에 한하며 지속적 점적정맥주사로 투여한다. 투여 속도는 필요한 진정의 심도에 따라 조절하지만 보통 체중 kg당 0.3 ~ 4.0 mg/hr의 투여 속도로 충분한 진정 효과를 볼 수 있으며, 체중 kg당 4.0 mg/hr 이상의 투여 속도는 투여하지 않는다. 이 약은 5 % 포도당 주사액 또는 정맥주사용 생리식염주사액으로 희석하여 투여할 수 있다 (적용상의 주의 및 희석 또는 병용투여표 참조).

2) 고령자 : 이 약을 진정을 위해 사용할 때 투여속도를 감량해야 한다. ASA 3, 4등급의 환자는 투여량과 투여속도를 더 감량할 필요가 있다.

3) 소아 : 소아에는 안전성과 유효성이 확립되어 있지 않으므로 투여하지 않는다.

<프로포폴의 희석 또는 병용 투여>

병용투여 기법	첨가제 또는 희석제	조제	주의
사전혼합	정맥주사용 5%포도당 주사액 또는 정맥주사용 생리식염주사액	이 약과 5%포도당 주사액 또는 생리식염주사액을 1 : 4 이하 비율로 PVC 주입백이나 유리주입병에서 혼합한다. PVC주입백에서 희석시, 먼저	투여직전 무균조제, 혼합액은 6시간동안 안정하다. 희석 후 이 약의 최종 농도가 2

		5%포도당 주사액 또는 생리식염주사액을 에서 빼낸 후에 이 약을 넣어 섞는 것이 바람직하다.	mg/ml 보다 낮아서는 안된다.
	리도카인염산염 (보존제 없는 0.5% 또는 1%주사액)	이 약과 0.5%또는 1%리도카인염산염 주사액을 20:1 이하의 비율로 혼합한다.	투여직전 무균조제, 마취유도만을 위하여 사용한다.
	알펜타닐 주사액 (500 μg/mL)	이 약과 알펜타닐 주사액 20 : 1에서 50 : 1의 비율로 혼합한다.	투여직전 무균 조제하여 6시간 이내에 사용한다.
Y-piece 연결관을 경유하여 병용투여	정맥주사용 5% 또는 포도당주사액	Y-piece 연결관을 통해 병용투여한다.	주사부위에 Y-piece연결관을 근접하게 장치한다.
	정맥주사용 생리식염주사액	상동	상동
	0.18 %염화나트륨 4 %포도당 주사액	상동	상동

3. 수술 및 진단 시 의식하 진정

1) 55세 미만 성인 : 투여 속도는 개인에 따라 다르며 임상 반응에 따라 조절한다. 대부분의 환자에서 체중 kg당 0.5 ~ 1 mg을 1 ~ 5분에 걸쳐 투여하면 진정작용이 유도된다. 유지용량은 원하는 정도의 진정 효과를 얻을 때까지 점적 주사하는데 대부분의 환자에서 이 용량은 체중 kg당 1.5 ~ 4.5 mg/h 이다, 진정 효과의 심도를 급격히 상승시킬 필요가 있을 때에는 점적 주사에 더해 10 ~ 20 mg을 정맥주사할 수 있다.

2) 55세 이상 성인, 허약 환자, ASA 3, 4등급 성인 환자 : 이 약의 용량과 투여 속도를 성인의 약 20 ~ 30 % 감량이 필요할 수 있다.

3) 소아 : 소아에는 안전성과 유효성이 확립되어 있지 않으므로 투여하지 않는다.

<2%>

1. 전신마취

1) 전신마취의 유도

(1) 55세 미만 성인 : 마취 발현의 임상적 징후가 나타날 때까지 환자의 반응을 관찰하여 이

약의 용량을 결정한다. 보통 건강한 성인의 경우 10초마다 프로포폴로서 20 ~ 40 mg을 syringe pump등을 이용하여 점적정맥 주사한다. 55세 미만의 성인은 체중 kg당 이 약으로서 1.5 ~ 2.5 mg을 투여한다.

(2) 55세 이상 성인, ASA 3, 4등급 성인 환자, 심장기능 손상환자: 이 약을 최소 체중 kg당 1 mg으로 감량하여 투여 투여하며, 마취의 유도를 더 서서히 진행시킨다. 이와 같은 경우 투여속도를 감소시켜 10초마다 이 약으로서 20 mg을 투여한다. 55세 이상 성인, 허약 환자, ASA 3, 4등급 성인 환자의 경우 빠른 정맥주사(bolus)는 저혈압, 무호흡, 기도폐쇄, 산소불포화를 포함한 심장호흡 억제가 증가될 수 있으므로 사용하지 않는다.

(3) 3세 이상 소아: 마취 발현의 임상적 징후가 나타날 때까지 이 약을 천천히 투여한다. 용량은 연령 및/또는 체중에 따라 조절한다. 보통 8세 이상의 소아에는 체중 kg당 이 약으로서 2.5 mg을 투여하고, 8세 미만의 소아에게는 증량(체중 kg당 2.5 ~ 4 mg)하여 투여한다. 위험성이 증가된 소아환자의 경우(ASA 등급 3, 4)에는 감량하여 투여한다.

2) 전신마취의 유지

(1) 성인: 이 약을 지속적인 점적 정맥 주사로 마취상태를 유지시킬 수 있다. 투여속도와 투여량은 환자에 따라 차이가 있지만 일반적으로 체중 kg당 4 ~ 12 mg/h가 투여된다. 최소침습수술 (minimal invasive surgery)과 같은 스트레스가 적은 수술과정 중에는 체중 kg당 약 4 mg으로서 충분히 마취상태를 유지할 수 있다.

고령자, 상태가 불안정한 환자 혹은 저혈액증 환자, ASA 3, 4 등급 환자 특히, 심장기능이 손상된 환자에는 용량을 체중 kg당 4 mg으로 감량하는 것이 권장된다. 55세 이상 성인, 허약 환자, ASA 3, 4등급 성인 환자의 경우 빠른 정맥주사(bolus)는 저혈압, 무호흡, 기도폐쇄, 산소불포화를 포함한 심장호흡 억제가 증가될 수 있으므로 사용하지 않는다.

(2) 3세 이상의 소아: 일반적으로 체중 kg 당 9 ~ 15 mg/hr의 양을 지속적으로 주입해야 한다. ASA 3, 4 등급환자에게는 감량투여가 권장된다.

2. 인공호흡 중인 중환자의 진정

1) 성인: 투여속도는 필요한 진정의 심도에 따라 조절하지만 보통 체중 kg당 이 약으로서 0.3 ~ 4.0 mg/h의 투여 속도로 지속적으로 점적 정맥주사로 투여한다. 체중 kg당 4.0 mg/hr 이상의 투여 속도는 투여하지 않는다.

2) 고령자 : 이 약을 진정을 위해 사용할 때 투여속도는 감량 되어야 한다. ASA 3, 4등급의 환자는 투여량과 투여속도를 더 감량할 필요가 있다.

3) 소아 : 16세 이하의 소아의 진정에는 투여해서는 안된다.

4) 투여기간은 7일을 초과해서는 안된다.

<프로포폴의 병용 투여>

병용투여 기법	첨가제	조제	주의
Y-piece 연결판을 경유하여 병용투여	정맥주사용 5% 또는 포도당주사액	Y-piece 연결관을 통해 병용 투여한다.	주사부위에 Y-piece연결관을 근접하게 장치한다.
	정맥주사용 생리식염 주사액	상동	상동
	0.18 %염화나트륨 또는 4 %포도당 주사액	상동	상동

○ 사용상의 주의사항

<1%>

1. 경고

1) 이 약은 마취과에서 수련 받은 사람에 의해 투여되어야 하며 환자의 기도유지를 위한 장치, 인공호흡, 산소공급을 위한 시설과 즉각적인 심혈관계 소생술의 실시가 가능한 시설이 준비되어야 한다.

2) 이 약은 진단자나 수술시행자에 의해 투여되어서는 안된다.

3) 전신마취 또는 진정 목적으로 이 약 투여시 환자에게 저혈압, 무호흡, 기도폐쇄, 산소불포화가 있는지 지속적으로 관찰해야 한다. 이러한 심·호흡계 영향은 특히 고령자, 허약환자, 또는 ASA-PS 3 또는 4 환자에게 이 약을 빠르게 정맥주사할 때 나타나기 쉽다.

4) 중환자실에서 인공호흡중인 환자의 경우 이 약은 중증의 환자를 다루는데 능숙하거나 심혈관계 소생술 및 기도관리(airway management)에 숙련된 의사에 의해서만 투여되어야 한다.

5) 중환자에게 진정목적으로 이 약 투여시 일련의 대사성 교란과 장기(organ system) 부전으로 인해 결국 사망에 이르게 되는 “프로포폴 정맥주입 증후군(propofol infusion syndrome)"이 보고되었다. 이 증후군은 대사성산증, 고칼륨혈증, 고지질혈증, 횡문근융해증, 간비대증, 신부전증, 심부정맥, 부르가다형 ECG(ST분절 상승 및 굽어진 T파(elevated ST-segment and coved T-wave)) 및 수축 촉진 보조치료(inotropic supportive treatment)에 반응하지 않는 급성 진행성 심부전이 복합적으로 발생한다. 이러한 이상반응은 주로 이 약을 성인 권장 용량을 초과하여 투여한 환자 중 머리에 심한 상처가 있는 환자나 기도 감염이 있는 소아 환자에게서 보고되었다.

증상 발현의 주요 위험인자로 추정되는 것은 다음과 같다.

- 조직 내 산소전달의 감소

- 심각한 신경 손상 및/또는 패혈증

- 혈관수축제, 스테로이드, 수축촉진제 및/또는 프로포폴(48시간을 초과하 는 시간동안 4 mg/kg/h을 초과하여 투여)을 하나 또는 그 이상 고용량으로 투여.

처방 의사는 상기의 위험인자를 가진 환자에게 이 증후군의 증상에 대해 경고해야 하며 이러한 증상들이 발현되면 즉시 투여를 중단한다. 중환자실에서 사용되는 모든 진정제 또는 치료제는 최적의 산소공급 및 혈류역학적 인자들의 유지를 위해 적정화되어야 한다. 치료의 변경 시, 두개내압이 증가된 환자에 대해서는 뇌관류압 유지를 위한 적절한 처치를 수행해야 한다.

의사는 가능한 한 4 mg/kg/h의 용량을 초과하여 투여하지 않도록 해야 한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것.

1) 이 약 및 이 약의 구성성분에 대한 과민반응의 병력이 있는 환자

2) 콩 또는 땅콩에 과민반응이 있는 환자(원료의약품 중 대두유 함유제제에 한함.)

3) 마취를 목적으로 3세 미만의 소아에게 투여하지 말 것.

4) 진정 목적으로 소아에게 사용하지 말 것.

5) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성, 수유부

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.

1) 간질 환자, 발작의 병력이 있는 환자(경련 발생의 위험이 있다. 지연 시 기가 수 시간에서 수 일 후로 다양한 지연형 경련이 일어날 수 있다.)

2) 심장, 순환계, 호흡기계, 폐, 신장 또는 간 부전 환자

3) 혈액량 감소증 환자

4) 고령자 또는 허약자

5) 지방대사 이상 환자 또는 지질성 유제를 신중히 투여해야 하는 환자(일반적 주의 항 참고)

(원료의약품 중 대두유 함유제제에 한함.)

6) 두개내압이 높고, 동맥압이 낮은 환자

7) ASA 3, 4 등급 환자(무호흡, 저혈압 등 호흡순환억제가 나타날 수 있으므로 도입시 투여속도를 감속하는 등 신중히 투여한다.)

8) 약물의존의 병력이 있는 환자

9) 약물 과민반응의 병력이 있는 환자

4. 이상반응

가장 흔하게 보고되는 약물이상반응은 저혈압과 같은 마취제에서 약리학적으로 예상 가능한 이상반응들이다. 마취제와 중환자의 특성을 고려하면, 비록 마취제 및 집중 치료와 관련이 있다고 보고되었을지라도 시행한 시술 또는 환자의 상태와도 인과관계가 있을 수 있다. 이상반응 발생 빈도의 정의는 다음과 같다.; 매우 흔하게(≥1/10), 흔하게(≥1/100, <1/10), 흔하지 않게(≥1/1,000, <1/100), 드물게(≥1/10,000, <1/1,000), 매우 드물게(<1/10,000)

기관조직 분류	빈도	이상반응
면역계 장애	매우 드물게	아나필락시스-혈관부종, 기관지연축, 홍반 및 저혈압을 포함하기도 함
대사 및 영양 장애	알려지지 않음[9]	대사성산증[5], 고칼륨혈증[5], 고지질혈증[5]
정신계 장애	드물게	무도병, 흥분, 착란, 섬망, 피로, 신음, 식욕이상
	매우 드물게	성적쾌감
	알려지지 않음[9]	다행증, 성탈억제 약물남용 및 약물의존성[8]
신경계 장애	흔하게	회복기 동안 두통, 운동, 급성 경련, 지연형 경련, 연축, 기침동작, 근반사, 몸부림
	드물게	마취 유도, 유지 및 회복기 동안 경련과 활모양강직을 포함한 간질성 움직임. 어지러움, 회복기 동안 오한 및 추운 느낌 경면, 긴장항진, 근긴장이상, 지각이상, 강직
	매우 드물게	수술 후 무의식
	알려지지 않음[9]	불수의운동
눈 장애	드물게	약시, 복시, 눈의 통증
심장 장애	흔하게	서맥[1] 및 마취 유도하는 동안 빈맥
	매우 드물게	폐부종
	알려지지 않음	심부정맥[5], 심부전[5], [7]

	(9)	
혈관계 장애	흔하게	저혈압(2), 고혈압
	흔하지 않게	혈전증 및 정맥염
	드물게	조기심실수축, 조기심방수축, 실신, ST 분절 하강
호흡기, 흉관, 종격동장애	흔하게	마취 유도하는 동안 일시적인 무호흡, 기침 및 딸국질
	드물게	상기도폐색, 호흡곤란, 천식음, 호흡부전, 인후작열감, 재채기, 빈호흡, 과도호흡, 저산소증
	알려지지 않음(9)	호흡억제(용량의존)
위장관 장애	흔하게	회복기 동안 구역 및 구토
	흔하지 않게	복부경련
	드물게	타액분비과다, 구갈, 연하증
	매우 드물게	췌장염
피부 및 피하조직	흔하지 않게	홍조
	드물게	발적, 두드러기
간담도 장애	알려지지 않음(9)	간 비대증(5)
근골격 및 결합조직 장애	드물게	근통증
	알려지지 않음(9)	횡문근융해증(3), (5)
신장 및 비뇨기 장애	드물게	요저류
	매우 드물게	장기간 투여 후 요변색
	알려지지 않음(9)	신부전(5), 지속발기증
귀 및 미로 장애	드물게	이명
일반적장애 및 투약부위장애	매우 흔하게	마취 유도 중 국소 통증(4)
	흔하지 않게	열감, 자극감, 타진통, 냉감, 무감각
	드물게	정맥염, 두드러기, 가려움, 발적, 퇴색, 사지통증, 흉통, 목부분 강직
	매우 드물게	혈관 외 투여에 따른 피부조직 괴사(10)
	알려지지 않음(9)	혈관 외 투여에 따른 국소 통증, 부종,
실험실적 검사	알려지지 않음(9)	브루가다형 ECG(5), (6)
손상, 중독, 처치 합병증	매우 드물게	수술 후 발열

(1) 심각한 서맥의 사례는 드물다. 무수축으로 진행된 사례가 보고된바 있다.

(2) 때때로 저혈압으로 인해 정맥 투여 수액의 사용 및 이 약의 투여 속도 감소가 필요할 수 있다.

(3) 중환자실에서 진정을 위해 체중 kg당 4 mg/hr 초과 용량으로 이 약을 투여 시 매우 드물

게 횡문근융해증이 나타날 수 있다.

(4) 아래팔 및 팔오금의 굵은 정맥에 주사 시 최소화 할 수 있다. 리도카인을 병용투여하여 주사부위 통증을 최소화 할 수 있다.

(5) "프로포폴 정맥주입 증후군"으로 보고된 해당 증상의 복합적 발현이 위험인자를 가진 중환자에게서 관찰될 수 있다.

(6) 브루가다형 ECG: ST분절 상승 및 굽어진 T파(elevated ST-segment and coved T-wave)

(7) 성인에 있어서 급속하게 진행하는 심부전(때때로 치명적일 수 있음). 이러한 경우의 심부전은 보통 수축 촉진 보조치료에 반응하지 않는다.

(8) 주로 의료계 종사자에게서 이 약의 남용 및 의존성이 나타난다.

(9) 유효한 임상시험 자료로부터 측정할 수 없어 빈도를 '알려지지 않음'으로 표기하였다.

(10) 조직의 생존능력에 손상이 있었을 경우 괴사가 보고되었다.

의심되는 이상반응의 보고: 이 약의 허가 후 발생한 의심되는 이상반응을 보고하는 것은 중요하다. 이는 이 약의 이익/위험 균형을 지속적으로 점검하도록 해준다. 의료계 종사자는 의심되는 이상반응이 있다면 국가 보고시스템을 통해 보고한다.

국내 의약품 유해사례보고자료(1989 ~ 2013년 상반기)를 분석한 결과, 유해사례가 보고된 다른 의약품에서 발생한 유해사례에 비해 통계적으로 유의하게 많이 보고된 유해사례는 다음과 같이 나타났다. 다만, 이로서 해당성분과 다음의 유해사례 간에 인과관계가 입증된 것을 의미하는 것은 아니다.

(1) 정신신경계 : 약물남용

(2) 심장 : 청색증

(3) 기타 : 사망(약물남용으로 인한 사망의 경우를 포함한다)

5. 일반적 주의

1) 다른 진정제와 마찬가지로 이 약을 수술도중에 진정을 위해 투여 시 불수의적 운동이 발생할 수 있다. 고정이 필요한 수술인 경우, 수술부위에 위험을 초래할 수 있으니 특별히 주의를 기울여야 한다.

2) 이 약은 전기 경련 요법과 함께 사용하는 것이 권장되지 않는다.

3) 환자는 전신마취 후 당분간 기계조작이나 운전과 같은 숙련된 일을 수행하는 데 있어서 주의한다. 일반적으로 이 약으로 인한 수행 장애는 12시간 이후에는 관찰되지 않는다. 환자에게 다음의 사항에 대해 권고할 때 이 약의 효과, 절차, 병용 투여 약물, 환자의 나이와 상태가 고려되어야 한다.

· 퇴원 시 동반인 동행 여부

· 운전과 같은 숙련이 필요하거나 위험한 작업을 재시작하는 시기

· 벤조디아제핀계나 아편계 또는 알코올 같은 진정효과가 있을 수 있는 약물의 사용 시기

4) 전신마취 후 완전한 회복을 확신할 때까지 환자의 퇴원에 앞서 충분한 시간을 요한다. 매우 드물게 근육 긴장의 증가가 동반되는 수술 후 무의식이 이 약 투여로 발생할 수도 있다. 이는 각성기로 진행되거나 또는 진행되지 않을 수 있다. 비록 회복은 자발적으로 이루어지나, 무의식상태의 환자에게는 적절한 주의가 필요하다.

5) 심한 과체중 환자의 경우, 일반적으로 높은 용량 때문에, 혈역학적 이상반응의 발생위험이 크므로 주의를 기울여야 한다.

6) 급성 폐기능 부전 또는 호흡억제 환자에게 이 약을 정맥 일시주사시 면밀한 주의를 기울여야 한다

7) 이 약은 미주신경억제작용이 약하고, 서맥의 발생우려가 있으므로 미주신경이 우세하게 작용하거나, 서맥을 야기할 수 있는 약물과 같이 사용하게 될 경우에는 마취유도전이나 유지기간 중에 항콜린 제제의 정맥투여를 고려한다.

8) 이 약 투여시 기관지경련이 나타날 수 있으므로 이 약을 사용할 때에는 미리 긴급한 상황에 대응할 준비를 해야 한다. 이 약 투여 중에는 관찰을 충분히 하고, 기관지경련이 나타나면 적절한 조치를 취해야 한다.

9) 지방대사 이상 환자 또는 지질성 유제를 신중히 투여해야 하는 환자 등과 같이 지방과부하로 특별한 위험이 예상되는 환자에게 이 약 투여 시에는 혈장지질치에 대한 검사를 권장한다. 검사 결과에서 지방의 체외배설이 불충분하다고 판단될 경우에는 이 약의 투여를 적절히 조절한다. 환자가 다른 정주용 지질제를 동시에 투여 받고 있다면 이 약 중의 부형제로 혼재되어 있는 지질의 양을 고려하여 그 지질제의 투여량을 감소해야 한다. 이 약 1 mL에는 약 0.1 g의 지방을 함유한다(원료의약품 중 대두유 함유제제에 한함.).

10) 이 약은 의약품 주입펌프를 통해 목표농도 조절 주입(TCI, Target Controlled Infusion)으로 투여할 수 있다. (20ml 또는 50ml 플라스틱주사기에 한함)

이 약을 목표농도 조절 주입으로 투여하는 것은 성인의 전신마취 유도 및 유지로 한정되며 중환자실에서의 진정 또는 수술 및 진단 시 진정에 사용하는 것은 권장되지 않는다.

이 약은 적절한 소프트웨어와 함께 목표농도 조절 주입으로 투여될 수 있다. 사용자는 의약품주입펌프의 사용법 및 목표농도 조절 주입에 의한 투여에 능숙하여야 한다. 이 시스템은 마취과 의사나 중환자 전문의사가 전신마취를 유도하거나 유지할 때 프로포폴의 목표혈장농도 및/또는 효과처 농도(effect site concentration)를 설정하고 조절함으로써 적절한 속도와 마취 심도에 이르도록 해준다.

다양한 의약품주입펌프 시스템의 서로 다른 작동방식을 고려하여야 한다. 예를 들어 목표농도조절 시스템은 환자의 프로포폴 최초 혈중 농도를 0 이라고 가정하므로 이전에 프로포폴을 투여한 환자에게 목표농도조절주입을 시작할 때 더 낮은 초기 목표 농도를 선택해야 할 필요가 있다. 유사하게 의약품주입펌프가 꺼졌다면 목표농조조절주입을 즉시 재 시작하는 것은 권장되지 않는다.

프로포폴의 목표농도에 대한 안내는 다음과 같다. 환자 간 프로포폴에 대한 약동학 및 약력학적 가변성을 고려하여, 약물 전 처치를 실시한 환자와 그렇지 않은 환자 모두 원하는 마취 심도에 도달하도록 하기 위해서는 환자의 반응에 따라 프로포폴 목표농도를 지속적으로 조절하여야 한다.

목표농도 조절 주입을 통한 전신마취의 유도 및 유지

(1) 55세 미만 성인: 전신마취는 보통 4 - 8 μg/ml 범위에서 유도된다. 약물 전 처치가 있는 환자에게는 초기 목표농도로 4 μg/ml, 전 처치가 없던 환자에게는 초기 목표농도로 6 μg/ml가 권장된다. 유도시간은 일반적으로 60 - 120 초이다. 높은 목표농도로 더 빠르게 마취가 유도될 수 있으나 현저한 혈액역학 억제 및 호흡 억제가 나타날 수 있다.

(2) 55세 이상 성인 및 ASA 3, 4등급 환자: 낮은 초기 목표농도가 사용되어야 한다. 이 후 목표농도는 점진적인 마취 유도를 달성하기 위해 1분 간격으로 0.5 -1 μg/ml씩 단계적으로 증가될 수 있다.

(3) 마취 유지: 일반적으로 보조적인 진통제가 필요하며 마취 유지를 위해 목표농도를 어느 정도까지 감소할지는 병용 투여한 진통제 용량에 영향을 받는다. 일반적으로 목표농도 3 - 6 μg/ml는 만족스러운 마취를 유지시킨다.

각성을 위한 프로포폴 농도는 일반적으로 1.0 - 2.0 μg/ml 범위이며 이는 마취 유지 중 투여한 진통제의 용량에 영향을 받는다.

중환자의 진정 (목표농도 조절 주입이 권장되지 않음)

일반적으로 0.2 - 2.0 μg/ml 범위의 프로포폴 혈중 목표농도 설정이 요구된다. 원하는 마취 심도에 도달하기 위해 이 약의 투여는 `낮은 목표농도에서 시작되어야 하고 이는 환자의

반응에 따라 지속적으로 조절되어야 한다.

11) 주로 의료계 종사자에게서 이 약의 남용 및 의존성이 나타남이 보고되었다. 다른 전신마취제와 마찬가지로 이 약을 기도 관리(airway care)없이 투여시 치명적인 기도 합병증이 발생할 수 있다.

12) 다른 마취제와 마찬가지로 심장, 호흡기계, 신장 또는 간 손상 환자나 혈액량 감소 또는 쇠약한 환자에 대해서는 주의를 기울어야 한다. 프로포폴의 청소율은 혈류에 의존적이며 따라서 심박출량을 감소시키는 약을 병용하면 프로포폴의 청소율도 감소된다. 심장, 순환계 또는 폐 부전 및 혈액량 감소증은 프로포폴 투여 전에 보상되어야 한다.

13) 간질환자의 전신마취 전에 환자가 항간질 치료를 받고 있는지 확인하여야 한다. 몇몇의 연구를 통해 간질중첩증(status epileptic) 치료에 유효성이 있음이 입증되었으나 간질환자에 이 약을 투여하는 것은 발작의 위험도 증가시킬 수도 있다.

14) 간질환자가 아닌 경우에도 지연 시기가 수 시간에서 수 일 후로 다양한 지연형 경련이 일어날 수 있다.

15) 미토콘드리아 질환을 가진 환자에게 투여 시에는 마취 또는 수술 중, 중환자실에서의 처치 중 미토콘드리아 질환이 악화될 수 있어 주의를 기울여야 한다. 정상체온 유지, 탄수화물 및 적절한 수분공급이 권장된다. 미토콘드리아 질환 악화와 프로포폴 정맥주입 증후군의 초기 증세는 유사할 수 있다.

6. 상호작용

1) 이 약은 척수 마취와 경막외 마취와 관련하여 통상적으로 사용되는 전처치제, 신경근차단제, 흡입제 및 진통제와 함께 사용되어 왔으며 약리학적인 부적합성(Pharmacological incompatibility)은 발견되지 않았다. 전신마취나 진정작용이 국소마취 기술의 부가요법으로 사용될 때 이 약을 낮은 용량으로 조절하는 것이 필요할 수 있다.

이 약의 유도용량은 사전에 근육내 또는 정맥내 투여로 마약성 진통제(모르핀, 메페리딘 및 펜타닐 등), 또는 오피오이드계와 진정제(벤조디아제핀계, 바르비탈계, 클로랄하이드레이트, 드로페리돌 등)와 병용투여한 환자의 경우 감량할 수 있다. 이러한 약물들은 이 약의 마취 또는 진정 효과를 증가시킬 수 있으며, 심혈관계 억제(수축기, 확장기, 평균 동맥혈압, 심박출량의 감소) 및 호흡기계 억제(무호흡 등) 빈도의 증가를 초래할 수 있다.

2) 마취 유지 또는 진정 기간 중 이 약의 주입속도는 마취보조제(산화질소 또는 오피오이드계)의 투여로 줄일 수 있다.

3) 흡입마취제는 이 약의 마취 또는 진정효과 및 심장, 호흡기계에 대한 효과를 증가시킬 수 있으므로 이 약 투여시 강력한 흡입마취제(이소플루란, 엔플루란, 할로탄)와 병용투여하지

않는 것이 바람직하다.

4) 이 약은 통상적으로 사용되는 신경근차단체(석시닐콜린 및 비탈분극성 근이완제)의 작용 발현, 지속정도에 임상적으로 변화를 일으키지 않는다.

5) 다른 정맥주사용 마취 진정제와 마찬가지로 이 약의 투여 전과 투여 후 8시간까지는 알코올의 섭취를 피해야 한다.

6) 이 약을 석시닐콜린 또는 네오스티그민과 함께 투여할 경우 서맥과 심정지가 나타날 수 있다.

7) 시클로스포린을 투여 받는 환자에게 이 약과 같은 지방유제의 투여시 백색질뇌증이 보고된 바 있다.

8) 소아환자에서 이 약과 펜타닐의 병용투여시 심각한 서맥이 보고된 바 있다.

9) 리팜피신을 투여하는 환자에게 이 약으로 전신마취 유도시 심각한 저혈압이 보고되었다.

10) 발프로산을 복용하는 환자에게서 프로포폴의 용량을 낮춰야 할 필요성이 관찰되었으므로 병용 투여 시 프로포폴 용량의 감소가 고려될 수 있다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부에게는 이 약을 투여해서는 안된다.

2) 이 약은 태반을 통과하여 신생아를 억압할 수 있으므로 산과적 마취에 사용해서는 안된다.

3) 수유부에 있어 이 약 사용에 따른 신생아의 안전성이 확립되어 있지 않다.

8. 소아에 대한 투여

1) 마취를 목적으로 3세 미만의 소아에게 투여해서는 안된다. 이 약을 신생아에게 마취목적으로 이 약 투여 시 심장-호흡기계 억제가 보고된 바 있다.

2) 이 약을 진정의 목적으로 소아에게 투여해서는 안된다. 미숙아 중환자, 크룹병 또는 후두개염이 있는 소아 중환자의 진정을 위한 이 약 투여에 대해 안전성·유효성을 입증할 수 있는 임상시험자료는 없다. 후두염 및 후두개염으로 진단된 소아에게 진정목적으로 이 약을 장기간(3 ~ 5일) 투여하여 사망하였다는 보고가 있다.

9. 고령자에 대한 투여

환자의 상태를 관찰하면서 투여하며, 55세 이상의 환자에 마취유도시 용량을 감소하는 등 신중히 투여한다.

10. 과량투여시의 처치

1) 이 약의 과량투여 또는 급속투여로 심혈관계 및 호흡기계 억제가 발생할 수 있다.

2) 호흡기계가 억제된 경우에는 산소인공호흡을 수행하고, 심혈관계가 억제된 경우에는 환자의 머리를 낮추어 주고 심한 경우에는 혈장증량제나 혈압상승제를 사용한다.

11. 적용상의 주의

1) 사용전에 잘 흔들어 사용한다 (원료의약품 중 대두유 함유제제에 한함.).

2) 이 약은 보존제를 함유하고 있지 않아 오염 시 미생물의 증식으로 인해 심각한 감염이 발생할 수 있으므로 다음의 사항을 주의해야 한다.

(1) 이 약 취급 시 엄격한 무균상태를 유지한다.

(2) 이 약을 주사기 등으로 흡인할 때 개봉 후 즉시 멸균된 주사기와 수액세트를 사용하여 무균조작하고 지체 없이 투여하여야 한다. 이 무균법은 주입기간 끝까지 이 약과 주입장치 둘 다 유지되어야 한다.

(3) 이 약과 이 약을 함유한 주사기는 환자 1인에 대하여 1회 사용한다.

(4) 이 약을 투여하고 남은 제제는 미생물 오염의 가능성이 있으므로 버린다.

(5) 다른 지질유제와 마찬가지로 이 약 1회 주입기간은 12시간을 초과해서는 안된다. 수술 종료 후 또는 12시간 경과 후 이 중 더 빠른 시간을 기준으로 이 약의 남은 액과 주입장치는 버리고 새로운 약물 및 주입장치로 교체하여야 한다.

3) 이 약을 투여하고 있는 장치에 다른 약물이나 수액을 가할 때 카뉼라부위에 근접하게 투여하여야 한다.

4) 이 약은 미생물 필터를 경유하여 투여하여서는 안된다.

5) 이 약의 5 % 포도당 주사액, 정맥주사용 생리식염주사액, 보존제 없는 리도카인염산염 주사액, 또는 알펜타닐 주사액을 제외한 다른 약물과 사전 혼합하여 투여하지 않는다. 희석은 투

여직전에 무균적으로 실시하고, 6시간 이내에 사용한다(용법·용량 항 참고)(1% 제제에 한함).

6) 이 약이 전기 의약품주입펌프로 정맥 주입된다면 적합한 호환성이 보장되어야 한다.

7) 프리필드시린지는 사용 전에 잘 흔들어 사용한다. 만약 흔든 후에도 두 개의 층이 보일 경우, 사용하지 않는다. 균질한 유화액과 훼손되지 않은 프리필드시린지만 사용한다.

8) 프리필드시린지의 적용: 무균 상태가 보장되어야 한다. 주사기 및 플런저로드의 외부 표면은 무균상태가 아니다.

(1) 포장에서 주사기를 꺼내서 흔든다.

(2) 플런저로드를 주사기에 시계 방향으로 돌려 끼운다.

(3) 주사기에서 팁 캡을 제거하고 주입 라인, 바늘 또는 캐뉼라를 주사기에 연결한다. 기포를 제거하고(작은 기포는 남을 수 있음) 기성 주사기를 펌프에 설치하거나 수동으로 투여한다.

12. 저장상의 주의사항

2 ~ 25 ℃ 이하에서 보관하며 얼지 않게 한다.

13. 기타

동물실험결과 이 약의 투여로 정신적 의존성 가능성이 있는 것으로 보고되었다.

<2%>

1. 경고

1) 이 약은 마취과에서 수련 받은 사람에 의해 투여되어야 하며 환자의 기도유지를 위한 장치, 인공호흡, 산소공급을 위한 시설과 즉각적인 심혈관계 소생술의 실시가 가능한 시설이 준비되어야 한다.

2) 이 약은 진단자나 수술시행자에 의해 투여되어서는 안된다.

3) 전신마취 또는 진정 목적으로 이 약 투여시 환자에게 저혈압, 무호흡, 기도폐쇄, 산소불포화가 있는지 지속적으로 관찰해야 한다. 이러한 심·호흡계 영향은 특히 고령자, 허약환자, 또는 ASA-PS 3 또는 4 환자에게 이 약을 빠르게 정맥주사할 때 나타나기 쉽다.

4) 중환자실에서 인공호흡중인 환자의 경우 이 약은 중증의 환자를 다루는데 능숙하거나 심혈

관계 소생술 및 기도관리(airway management)에 숙련된 의사에 의해서만 투여되어야 한다.

5) 중환자에게 진정목적으로 이 약 투여시 일련의 대사성 교란과 장기(organ system) 부전으로 인해 결국 사망에 이르게 되는 “프로포폴 정맥주입 증후군(propofol infusion syndrome)"이 보고되었다. 이 증후군은 대사성산증, 고칼륨혈증, 고지질혈증, 횡문근융해증, 간비대증, 신부전증, 심부정맥, 부르가다형 ECG(ST분절 상승 및 굽어진 T파(elevated ST-segment and coved T-wave)) 및 수축 촉진 보조치료(inotropic supportive treatment)에 반응하지 않는 급성 진행성 심부전이 복합적으로 발생한다. 이러한 이상반응은 주로 이 약을 성인 권장 용량을 초과하여 투여한 환자 중 머리에 심한 상처가 있는 환자나 기도 감염이 있는 소아 환자에게서 보고되었다.

증상 발현의 주요 위험인자로 추정되는 것은 다음과 같다.

- 조직 내 산소전달의 감소

- 심각한 신경 손상 및/또는 패혈증

- 혈관수축제, 스테로이드, 수축촉진제 및/또는 프로포폴(48시간을 초과하 는 시간동안 4 mg/kg/h을 초과하여 투여)을 하나 또는 그 이상 고용량으로 투여.

처방 의사는 상기의 위험인자를 가진 환자에게 이 증후군의 증상에 대해 경고해야 하며 이러한 증상들이 발현되면 즉시 투여를 중단한다. 중환자실에서 사용되는 모든 진정제 또는 치료제는 최적의 산소공급 및 혈류역학적 인자들의 유지를 위해 적정화되어야 한다. 치료의 변경 시, 두개내압이 증가된 환자에 대해서는 뇌관류압 유지를 위한 적절한 처치를 수행해야 한다.

의사는 가능한 한 4 mg/kg/h의 용량을 초과하여 투여하지 않도록 해야 한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것.

1) 이 약 및 이 약의 구성성분에 대한 과민반응의 병력이 있는 환자

2) 콩 또는 땅콩에 과민반응이 있는 환자(원료의약품 중 대두유 함유제제에 한함.)

3) 마취를 목적으로 3세 미만의 소아에게 투여하지 말 것.

4) 진정 목적으로 소아에게 사용하지 말 것.

5) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성, 수유부

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.

1) 간질 환자, 발작의 병력이 있는 환자(경련 발생의 위험이 있다. 지연 시 기가 수 시간에서 수 일 후로 다양한 지연형 경련이 일어날 수 있다.)

2) 심장, 순환계, 호흡기계, 폐, 신장 또는 간 부전 환자

3) 혈액량 감소증 환자

4) 고령자 또는 허약자

5) 지방대사 이상 환자 또는 지질성 유제를 신중히 투여해야 하는 환자(일반적 주의 항 참고) (원료의약품 중 대두유 함유제제에 한함.)

6) 두개내압이 높고, 동맥압이 낮은 환자

7) ASA 3, 4 등급 환자(무호흡, 저혈압 등 호흡순환억제가 나타날 수 있으므로 도입시 투여 속도를 감속하는 등 신중히 투여한다.)

8) 약물의존의 병력이 있는 환자

9) 약물 과민반응의 병력이 있는 환자

4. 이상반응

가장 흔하게 보고되는 약물이상반응은 저혈압과 같은 마취제에서 약리학적으로 예상 가능한 이상반응들이다. 마취제와 중환자의 특성을 고려하면, 비록 마취제 및 집중 치료와 관련이 있다고 보고되었을지라도 시행한 시술 또는 환자의 상태와도 인과관계가 있을 수 있다. 이상반응 발생 빈도의 정의는 다음과 같다.; 매우 흔하게(≥1/10), 흔하게(≥1/100, <1/10), 흔하지 않게(≥1/1,000, <1/100), 드물게(≥1/10,000, <1/1,000), 매우 드물게(<1/10,000)

기관조직 분류	빈도	이상반응
면역계 장애	매우 드물게	아나필락시스-혈관부종, 기관지연축, 홍반 및 저혈압을 포함하기도 함
대사 및 영양 장애	알려지지 않음[9]	대사성산증[5], 고칼륨혈증[5], 고지질혈증[5]
정신계 장애	드물게	무도병, 흥분, 착란, 섬망, 피로, 신음, 식욕이상
	매우 드물게	성적쾌감
	알려지지 않음[9]	다행증, 성탈억제 약물남용 및 약물의존성[8]

신경계 장애	흔하게	회복기 동안 두통, 운동, 급성 경련, 지연형 경련, 연축, 기침동작, 근반사, 몸부림
	드물게	마취 유도, 유지 및 회복기 동안 경련과 활모양강직을 포함한 간질성 움직임. 어지러움, 회복기 동안 오한 및 추운 느낌 경면, 긴장항진, 근긴장이상, 지각이상, 강직
	매우 드물게	수술 후 무의식
	알려지지 않음[9]	불수의운동
눈 장애	드물게	약시, 복시, 눈의 통증
심장 장애	흔하게	서맥[1] 및 마취 유도하는 동안 빈맥
	매우 드물게	폐부종
	알려지지 않음[9]	심부정맥[5], 심부전[5], [7]
혈관계 장애	흔하게	저혈압[2], 고혈압
	흔하지 않게	혈전증 및 정맥염
	드물게	조기심실수축, 조기심방수축, 실신, ST 분절 하강
호흡기, 흉관, 종격동장애	흔하게	마취 유도하는 동안 일시적인 무호흡, 기침 및 딸국질
	드물게	상기도폐색, 호흡곤란, 천식음, 호흡부전, 인후작열감, 재채기, 빈호흡, 과도호흡, 저산소증
	알려지지 않음[9]	호흡억제(용량의존)
위장관 장애	흔하게	회복기 동안 구역 및 구토
	흔하지 않게	복부경련
	드물게	타액분비과다, 구갈, 연하증
	매우 드물게	췌장염
피부 및 피하조직	흔하지 않게	홍조
	드물게	발적, 두드러기
간담도 장애	알려지지 않음[9]	간 비대증[5]
근골격 및 결합조직 장애	드물게	근통증
	알려지지 않음[9]	횡문근융해증[3], [5]
신장 및 비뇨기 장애	드물게	요저류
	매우 드물게	장기간 투여 후 요변색
	알려지지 않음[9]	신부전[5], 지속발기증
귀 및 미로 장애	드물게	이명
일반적장애 및 투약부위장애	매우 흔하게	마취 유도 중 국소 통증[4]
	흔하지 않게	열감, 자극감, 타진통, 냉감, 무감각
	드물게	정맥염, 두드러기, 가려움, 발적, 퇴색, 사지통증, 흉통, 목부분 강직
	매우 드물게	혈관 외 투여에 따른 피부조직 괴사[10]
	알려지지 않음[9]	혈관 외 투여에 따른 국소 통증, 부종,
실험실적 검사	알려지지 않음[9]	브루가다형 ECG[5], [6]

손상, 중독, 처치 합병증	매우 드물게	수술 후 발열

(1) 심각한 서맥의 사례는 드물다. 무수축으로 진행된 사례가 보고된바 있다.

(2) 때때로 저혈압으로 인해 정맥 투여 수액의 사용 및 이 약의 투여 속도 감소가 필요할 수 있다.

(3) 중환자실에서 진정을 위해 체중 kg당 4 mg/hr 초과 용량으로 이 약을 투여 시 매우 드물게 횡문근융해증이 나타날 수 있다.

(4) 아래팔 및 팔오금의 굵은 정맥에 주사 시 최소화 할 수 있다. 리도카인을 병용투여하여 주사부위 통증을 최소화 할 수 있다.

(5) "프로포폴 정맥주입 증후군"으로 보고된 해당 증상의 복합적 발현이 위험인자를 가진 중환자에게서 관찰될 수 있다.

(6) 브루가다형 ECG: ST분절 상승 및 굽어진 T파(elevated ST-segment and coved T-wave)

(7) 성인에 있어서 급속하게 진행하는 심부전(때때로 치명적일 수 있음). 이러한 경우의 심부전은 보통 수축 촉진 보조치료에 반응하지 않는다.

(8) 주로 의료계 종사자에게서 이 약의 남용 및 의존성이 나타난다.

(9) 유효한 임상시험 자료로부터 측정할 수 없어 빈도를 '알려지지 않음'으로 표기하였다.

(10) 조직의 생존능력에 손상이 있었을 경우 괴사가 보고되었다.

의심되는 이상반응의 보고: 이 약의 허가 후 발생한 의심되는 이상반응을 보고하는 것은 중요하다. 이는 이 약의 이익/위험 균형을 지속적으로 점검하도록 해준다. 의료계 종사자는 의심되는 이상반응이 있다면 국가 보고시스템을 통해 보고한다.

국내 의약품 유해사례보고자료(1989 ~ 2013년 상반기)를 분석한 결과, 유해사례가 보고된 다른 의약품에서 발생한 유해사례에 비해 통계적으로 유의하게 많이 보고된 유해사례는 다음과 같이 나타났다. 다만, 이로서 해당성분과 다음의 유해사례 간에 인과관계가 입증된 것을 의미하는 것은 아니다.

(1) 정신신경계 : 약물남용

(2) 심장 : 청색증

(3) 기타 : 사망(약물남용으로 인한 사망의 경우를 포함한다)

5. 일반적 주의

1) 다른 진정제와 마찬가지로 이 약을 수술도중에 진정을 위해 투여 시 불수의적 운동이 발생할 수 있다. 고정이 필요한 수술인 경우, 수술부위에 위험을 초래할 수 있으니 특별히 주의를 기울여야 한다.

2) 이 약은 전기 경련 요법과 함께 사용하는 것이 권장되지 않는다.

3) 환자는 전신마취 후 당분간 기계조작이나 운전과 같은 숙련된 일을 수행하는 데 있어서 주의한다. 일반적으로 이 약으로 인한 수행 장애는 12시간 이후에는 관찰되지 않는다. 환자에게 다음의 사항에 대해 권고할 때 이 약의 효과, 절차, 병용 투여 약물, 환자의 나이와 상태가 고려되어야 한다.

· 퇴원 시 동반인 동행 여부

· 운전과 같은 숙련이 필요하거나 위험한 작업을 재시작하는 시기

· 벤조디아제핀계나 아편계 또는 알코올 같은 진정효과가 있을 수 있는 약물의 사용 시기

4) 전신마취 후 완전한 회복을 확신할 때까지 환자의 퇴원에 앞서 충분한 시간을 요한다. 매우 드물게 근육 긴장의 증가가 동반되는 수술 후 무의식이 이 약 투여로 발생할 수도 있다. 이는 각성기로 진행되거나 또는 진행되지 않을 수 있다. 비록 회복은 자발적으로 이루어지나, 무의식상태의 환자에게는 적절한 주의가 필요하다.

5) 심한 과체중 환자의 경우, 일반적으로 높은 용량 때문에, 혈역학적 이상반응의 발생위험이 크므로 주의를 기울여야 한다.

6) 급성 폐기능 부전 또는 호흡억제 환자에게 이 약을 정맥 일시주사시 면밀한 주의를 기울여야 한다

7) 이 약은 미주신경억제작용이 약하고, 서맥의 발생우려가 있으므로 미주신경이 우세하게 작용하거나, 서맥을 야기할 수 있는 약물과 같이 사용하게 될 경우에는 마취유도전이나 유지기간 중에 항콜린 제제의 정맥투여를 고려한다.

8) 이 약 투여시 기관지경련이 나타날 수 있으므로 이 약을 사용할 때에는 미리 긴급한 상황에 대응할 준비를 해야 한다. 이 약 투여 중에는 관찰을 충분히 하고, 기관지경련이 나타나면 적절한 조치를 취해야 한다.

9) 지방대사 이상 환자 또는 지질성 유제를 신중히 투여해야 하는 환자 등과 같이 지방과부하로 특별한 위험이 예상되는 환자에게 이 약 투여 시에는 혈장지질치에 대한 검사를 권장한

다. 검사 결과에서 지방의 체외배설이 불충분하다고 판단될 경우에는 이 약의 투여를 적절히 조절한다. 환자가 다른 정주용 지질제를 동시에 투여 받고 있다면 이 약 중의 부형제로 혼재되어 있는 지질의 양을 고려하여 그 지질제의 투여량을 감소해야 한다. 이 약 1 mL에는 약 0.1 g의 지방을 함유한다(원료의약품 중 대두유 함유제제에 한함.).

10) 이 약은 의약품 주입펌프를 통해 목표농도 조절 주입(TCI, Target Controlled Infusion)으로 투여할 수 있다. (20ml 또는 50ml 플라스틱주사기에 한함)

이 약을 목표농도 조절 주입으로 투여하는 것은 성인의 전신마취 유도 및 유지로 한정되며 중환자실에서의 진정 또는 수술 및 진단 시 진정에 사용하는 것은 권장되지 않는다.

이 약은 적절한 소프트웨어와 함께 목표농도 조절 주입으로 투여될 수 있다. 사용자는 의약품주입펌프의 사용법 및 목표농도 조절 주입에 의한 투여에 능숙하여야 한다. 이 시스템은 마취과 의사나 중환자 전문의사가 전신마취를 유도하거나 유지할 때 프로포폴의 목표혈장농도 및/또는 효과처 농도(effect site concentration)를 설정하고 조절함으로써 적절한 속도와 마취 심도에 이르도록 해준다.

다양한 의약품주입펌프 시스템의 서로 다른 작동방식을 고려하여야 한다. 예를 들어 목표농도조절 시스템은 환자의 프로포폴 최초 혈중 농도를 0 이라고 가정하므로 이전에 프로포폴을 투여한 환자에게 목표농도조절주입을 시작할 때 더 낮은 초기 목표 농도를 선택해야 할 필요가 있다. 유사하게 의약품주입펌프가 꺼졌다면 목표농조조절주입을 즉시 재 시작하는 것은 권장되지 않는다.

프로포폴의 목표농도에 대한 안내는 다음과 같다. 환자 간 프로포폴에 대한 약동학 및 약력학적 가변성을 고려하여, 약물 전 처치를 실시한 환자와 그렇지 않은 환자 모두 원하는 마취 심도에 도달하도록 하기 위해서는 환자의 반응에 따라 프로포폴 목표농도를 지속적으로 조절하여야 한다.

목표농도 조절 주입을 통한 전신마취의 유도 및 유지

(1) 55세 미만 성인: 전신마취는 보통 4 - 8 μg/ml 범위에서 유도된다. 약물 전 처치가 있는 환자에게는 초기 목표농도로 4 μg/ml, 전 처치가 없던 환자에게는 초기 목표농도로 6 μg/ml가 권장된다. 유도시간은 일반적으로 60 - 120 초이다. 높은 목표농도로 더 빠르게 마취가 유도될 수 있으나 현저한 혈액역학 억제 및 호흡 억제가 나타날 수 있다.

(2) 55세 이상 성인 및 ASA 3, 4등급 환자: 낮은 초기 목표농도가 사용되어야 한다. 이 후 목표농도는 점진적인 마취 유도를 달성하기 위해 1분 간격으로 0.5 -1 μg/ml씩 단계적으로 증가될 수 있다.

(3) 마취 유지: 일반적으로 보조적인 진통제가 필요하며 마취 유지를 위해 목표농도를 어느 정도까지 감소할지는 병용 투여한 진통제 용량에 영향을 받는다. 일반적으로 목표농도 3 - 6 μg/ml는 만족스러운 마취를 유지시킨다.

각성을 위한 프로포폴 농도는 일반적으로 1.0 - 2.0 μg/ml 범위이며 이는 마취 유지 중 투여한 진통제의 용량에 영향을 받는다.

중환자의 진정 (목표농도 조절 주입이 권장되지 않음)

일반적으로 0.2 - 2.0 μg/ml 범위의 프로포폴 혈중 목표농도 설정이 요구된다. 원하는 마취 심도에 도달하기 위해 이 약의 투여는 `낮은 목표농도에서 시작되어야 하고 이는 환자의 반응에 따라 지속적으로 조절되어야 한다.

11) 주로 의료계 종사자에게서 이 약의 남용 및 의존성이 나타남이 보고되었다. 다른 전신마취제와 마찬가지로 이 약을 기도 관리(airway care)없이 투여시 치명적인 기도 합병증이 발생할 수 있다.

12) 다른 마취제와 마찬가지로 심장, 호흡기계, 신장 또는 간 손상 환자나 혈액량 감소 또는 쇠약한 환자에 대해서는 주의를 기울어야 한다. 프로포폴의 청소율은 혈류에 의존적이며 따라서 심박출량을 감소시키는 약을 병용하면 프로포폴의 청소율도 감소된다. 심장, 순환계 또는 폐 부전 및 혈액량 감소증은 프로포폴 투여 전에 보상되어야 한다.

13) 간질환자의 전신마취 전에 환자가 항간질 치료를 받고 있는지 확인하여야 한다. 몇몇의 연구를 통해 간질중첩증(status epileptic) 치료에 유효성이 있음이 입증되었으나 간질환자에 이 약을 투여하는 것은 발작의 위험도 증가시킬 수도 있다.

14) 간질환자가 아닌 경우에도 지연 시기가 수 시간에서 수 일 후로 다양한 지연형 경련이 일어날 수 있다.

15) 미토콘드리아 질환을 가진 환자에게 투여 시에는 마취 또는 수술 중, 중환자실에서의 처치 중 미토콘드리아 질환이 악화될 수 있어 주의를 기울여야 한다. 정상체온 유지, 탄수화물 및 적절한 수분공급이 권장된다. 미토콘드리아 질환 악화와 프로포폴 정맥주입 증후군의 초기 증세는 유사할 수 있다.

6. 상호작용

1) 이 약은 척수 마취와 경막외 마취와 관련하여 통상적으로 사용되는 전처치제, 신경근차단제, 흡입제 및 진통제와 함께 사용되어 왔으며 약리학적인 부적합성(Pharmacological incompatibility)은 발견되지 않았다. 전신마취나 진정작용이 국소마취 기술의 부가요법으로 사용될 때 이 약을 낮은 용량으로 조절하는 것이 필요할 수 있다.

이 약의 유도용량은 사전에 근육내 또는 정맥내 투여로 마약성 진통제(모르핀, 메페리딘 및 펜타닐 등), 또는 오피오이드계와 진정제(벤조디아제핀계, 바르비탈계, 클로랄하이드레이트, 드로페리돌 등)와 병용투여한 환자의 경우 감량할 수 있다. 이러한 약물들은 이 약의 마취

또는 진정 효과를 증가시킬 수 있으며, 심혈관계 억제(수축기, 확장기, 평균 동맥혈압, 심박출량의 감소) 및 호흡기계 억제(무호흡 등) 빈도의 증가를 초래할 수 있다.

2) 마취 유지 또는 진정 기간 중 이 약의 주입속도는 마취보조제(산화질소 또는 오피오이드계)의 투여로 줄일 수 있다.

3) 흡입마취제는 이 약의 마취 또는 진정효과 및 심장, 호흡기계에 대한 효과를 증가시킬 수 있으므로 이 약 투여시 강력한 흡입마취제(이소플루란, 엔플루란, 할로탄)와 병용투여하지 않는 것이 바람직하다.

4) 이 약은 통상적으로 사용되는 신경근차단체(석시닐콜린 및 비탈분극성 근이완제)의 작용 발현, 지속정도에 임상적으로 변화를 일으키지 않는다.

5) 다른 정맥주사용 마취 진정제와 마찬가지로 이 약의 투여 전과 투여 후 8시간까지는 알코올의 섭취를 피해야 한다.

6) 이 약을 석시닐콜린 또는 네오스티그민과 함께 투여할 경우 서맥과 심정지가 나타날 수 있다.

7) 시클로스포린을 투여 받는 환자에게 이 약과 같은 지방유제의 투여시 백색질뇌증이 보고된 바 있다.

8) 소아환자에서 이 약과 펜타닐의 병용투여시 심각한 서맥이 보고된 바 있다.

9) 리팜피신을 투여하는 환자에게 이 약으로 전신마취 유도시 심각한 저혈압이 보고되었다.

10) 발프로산을 복용하는 환자에게서 프로포폴의 용량을 낮춰야 할 필요성이 관찰되었으므로 병용 투여 시 프로포폴 용량의 감소가 고려될 수 있다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부에게는 이 약을 투여해서는 안된다.

2) 이 약은 태반을 통과하여 신생아를 억압할 수 있으므로 산과적 마취에 사용해서는 안된다.

3) 수유부에 있어 이 약 사용에 따른 신생아의 안전성이 확립되어 있지 않다.

8. 소아에 대한 투여

1) 마취를 목적으로 3세 미만의 소아에게 투여해서는 안된다. 이 약을 신생아에게 마취목적으

로 이 약 투여 시 심장-호흡기계 억제가 보고된 바 있다.

2) 이 약을 진정의 목적으로 소아에게 투여해서는 안된다. 미숙아 중환자, 크룹병 또는 후두개염이 있는 소아 중환자의 진정을 위한 이 약 투여에 대해 안전성·유효성을 입증할 수 있는 임상시험자료는 없다. 후두염 및 후두개염으로 진단된 소아에게 진정목적으로 이 약을 장기간(3 ~ 5일) 투여하여 사망하였다는 보고가 있다.

9. 고령자에 대한 투여

환자의 상태를 관찰하면서 투여하며, 55세 이상의 환자에 마취유도시 용량을 감소하는 등 신중히 투여한다.

10. 과량투여시의 처치

1) 이 약의 과량투여 또는 급속투여로 심혈관계 및 호흡기계 억제가 발생할 수 있다.

2) 호흡기계가 억제된 경우에는 산소인공호흡을 수행하고, 심혈관계가 억제된 경우에는 환자의 머리를 낮추어 주고 심한 경우에는 혈장증량제나 혈압상승제를 사용한다.

11. 적용상의 주의

1) 사용전에 잘 흔들어 사용한다 (원료의약품 중 대두유 함유제제에 한함.).

2) 이 약은 보존제를 함유하고 있지 않아 오염 시 미생물의 증식으로 인해 심각한 감염이 발생할 수 있으므로 다음의 사항을 주의해야 한다.

(1) 이 약 취급 시 엄격한 무균상태를 유지한다.

(2) 이 약을 주사기 등으로 흡인할 때 개봉 후 즉시 멸균된 주사기와 수액세트를 사용하여 무균조작하고 지체 없이 투여하여야 한다. 이 무균법은 주입기간 끝까지 이 약과 주입장치 둘 다 유지되어야 한다.

(3) 이 약과 이 약을 함유한 주사기는 환자 1인에 대하여 1회 사용한다.

(4) 이 약을 투여하고 남은 제제는 미생물 오염의 가능성이 있으므로 버린다.

(5) 다른 지질유제와 마찬가지로 이 약 1회 주입기간은 12시간을 초과해서는 안된다. 수술종료 후 또는 12시간 경과 후 이 중 더 빠른 시간을 기준으로 이 약의 남은 액과 주입장치는 버리고 새로운 약물 및 주입장치로 교체하여야 한다.

3) 이 약을 투여하고 있는 장치에 다른 약물이나 수액을 가할 때 카뉼라부위에 근접하게 투여하여야 한다.

4) 이 약은 미생물 필터를 경유하여 투여하여서는 안된다.

5) 이 약은 희석하지 않아야 하며, 다른 주사제 또는 주입액과 사전 혼합하여 투여하지 않는다 (2% 제제에 한함).

6) 이 약이 전기 의약품주입펌프로 정맥 주입된다면 적합한 호환성이 보장되어야 한다.

7) 프리필드시린지는 사용 전에 잘 흔들어 사용한다. 만약 흔든 후에도 두 개의 층이 보일 경우, 사용하지 않는다. 균질한 유화액과 훼손되지 않은 프리필드시린지만 사용한다.

8) 프리필드시린지의 적용: 무균 상태가 보장되어야 한다. 주사기 및 플런저로드의 외부 표면은 무균상태가 아니다.

(1) 포장에서 주사기를 꺼내서 흔든다.

(2) 플런저로드를 주사기에 시계 방향으로 돌려 끼운다.

(3) 주사기에서 팁 캡을 제거하고 주입 라인, 바늘 또는 캐뉼라를 주사기에 연결한다. 기포를 제거하고(작은 기포는 남을 수 있음) 기성 주사기를 펌프에 설치하거나 수동으로 투여한다.

12. 저장상의 주의사항

2 ~ 25 ℃ 이하에서 보관하며 얼지 않게 한다.

13. 기타

동물실험결과 이 약의 투여로 정신적 의존성 가능성이 있는 것으로 보고되었다.

○ 저장방법 및 사용기간

밀봉용기, 25℃이하에서 보관, 제조일로부터 24 개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 주성분명 : 프로포폴

○ DMF 등록번호, 제조소 명칭 및 소재지

1) DMF 등록번호 : 20200806-210-J-463

- 제조소 명칭 : Bachem SA
- 소재지 : Succursale de Vionnaz, Route du Simplon 22, 1895 Vionnaz, Switzerland

2) DMF 등록번호 : 20201006-210-J-526

- 제조소 명칭 : SI group, Inc.
- 소재지 : 725 Cannon Bridge Road, PO Box 1028, Orangeburg, SC 29115 United States of America

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ 「마약류 관리에 관한 법률」 제5조에 따라 공익상 필요하다고 인정할 때에는 동 품목허가를 취소할 수 있음

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당 없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당 없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리기준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	2020.09.19.	2020.09.19.	2020.09.19.	2020.09.21.	(기 등록된 원료의약품)

보완요청 일자	2020.12.14.	2020.11.09.	2020.12.11.	2020.11.11.	-
보완접수 일자	2021.07.16.	2021.07.19.	2021.07.19.	2021.06.09.	-
최종처리 일자	2021.10.13.	2021.07.29.	2021.10.05.	2021.06.24.	-

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시) 제5조제2항 [별표1] 에 따른 구분

II. 자료제출의약품 7. 새로운 제형(동일투여경로)

구분 \ 제출자료	자료번호 주1)																																
	1	2															3				4						5			6		7	8	비고
		가								나							가		나														
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	1)	2)	가	나	다	라	마	바	가	나	다	가	나			
제출자료	○	△	△	△	○	○	○	△	△	△	△	○	○	○	△	△	x	x	○	x	x	x	x	x	x	△	x	x	△	△	x	○	○	주8
제출여부	○	기 등록된 원료의약품 사용								○	○	○	○	○	○	○	x	x	○	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	○	○	

○ 제출자료 목록(***제출한 자료에 밑줄로 구분 표기함.***)

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

가. 원료의약품에 관한 자료

1) 구조결정에 관한 자료

2) 물리화학적 성질에 관한 자료

3) 제조방법에 관한 자료

4) 기준 및 시험방법이 기재된 자료

5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료

6) 시험성적에 관한 자료

7) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료

8) 용기 및 포장에 관한 자료

나. 완제의약품에 관한 자료

1) 원료약품 및 그 분량에 관한 자료

2) 제조방법에 관한 자료

3) 기준 및 시험방법이 기재된 자료

4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료

5) 시험성적에 관한 자료

6) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료

7) 용기 및 포장에 관한 자료

3. 안정성에 관한 자료

가. 원료의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험 또는 가속시험자료

2) 가혹시험자료

나. 완제의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험 또는 가속시험자료

2) 가혹시험자료

4. 독성에 관한 자료

가. 단회투여독성시험자료

나. 반복투여독성시험자료

다. 유전독성시험자료

라. 생식발생독성시험자료

마. 발암성시험자료

바. 기타독성시험자료

1) 국소독성시험(국소내성시험포함)

2) 의존성

3) 항원성 및 면역독성

4) 작용기전독성

5) 대사물

6) 불순물

7) 기타

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

1) 분석방법과 밸리데이션 보고서

2) 흡수

3) 분포

4) 대사

5) 배설

라. 약물상호작용 등에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

1) 생물약제학 시험보고서

2) 인체시료를 이용한 약동학 관련 시험 보고서

3) 약동학(PK) 시험보고서

4) 약력학(PD) 시험 보고서

5) 유효성과 안전성 시험 보고서

6) 시판후 사용경험에 대한 보고서

7) 증례기록서와 개별 환자 목록

나. 가교자료

다. 생물학적동등성 시험에 관한 자료

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 주사기에 미리 프로포폴이 충전된 형태로 투약 시의 안전성을 높이고, 의약품 주입 펌프를 사용한 정량 투여를 통해 환자의 안전성 개선을 위해 프리필드시린지 제형을 개발함. 현재 국내 프로포폴 주사제 허가 품목은 앰플 및 바이알 제형이며, 프리필드시린지 품목의 허가는 취하되었음(2011년).
- 해당 품목은 자사 기허가 품목인 프로포폴 앰플(1%) 및 바이알(1%, 2%)과 동일한 제조원에서 생산되며, 원료약품의 종류 및 그 분량, 제조방법(충전 용기 제외)이 동일함.
- 해외 프로포폴 프리필드시린지 품목의 허가사항과 같이 소아 적용 연령 확대(1% 제제) 및 적응증 확대(2% 제제) 등을 포함한 허가사항(효능·효과, 용법·용량, 사용상주의사항)을 신청하였으나 안전성·유효성 근거자료 미제출로 보완 후 국내 프로포폴 바이알(1%, 2%) 품목의 기허가 사항을 근거하여 프리필드시린지 제형에 따른 적용상주의를 추가하여 허가 신청하였음.

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 전신마취제(111)
- 약리작용 기전 : 프로포폴(propofol)은 빠르게, 단시간 작용하는 지용성 정맥투여용 전신마취제이다. 프로포폴은 억제성 신호를 전달하는 GABAA(gamma aminobutyric acid A, GABAA) 수용체를 촉진하고, 흥분성 신호를 전달하는 NMDA(N-methyl-D-aspartate) 수용체를 차단함으로써 중추신경계 전반을 억제하는 것으로 여겨지고 있다.

1.2. 기원 및 개발경위

- 본 허가신청에서 프로포폴 프리필드시린지 제제는 프로포폴로서 10mg/1mL(1%), 20mg/1mL(2%)을 함유하는 50mL 프리필드시린지 제제이다. 프로포폴 주사제(1%, 2%) 바이알, 앰플 제형의 기허가 품목들이 있으며, 프리필드시린지 제형(1%)이 허가된 바 있었으나 현재는 취하된 상태임(2011년 취하).
- 국내 허가현황 :
  프레조폴엠시티2%주(프로포폴)(바이알), 프레지니우스카비코리아(주) (2011.02.25.허가) 50mL
  프레조폴엠시티1%주(프로포폴)(바이알), 프레지니우스카비코리아(주) (2011.03.10.허가) 15mL, 20mL, 50mL
  프레조폴엠시티1%주(프로포폴)(앰플), 프레지니우스카비코리아(주) (2011.03.10.허가) 10mL, 15mL, 20mL
- 국외 허가현황 :
  영국의약품집(2020.02 개정), 스위스의약품집(2021.02 개정), 프랑스허가(2021.04 개정), 일본허가(2021.09 개정)

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 전신마취는 의식소실, 감각차단, 운동차단 및 반사차단을 포함하는 총체적인 현상이며, 마취제를 사용하여 수술에 필요한 최적의 생리 상태를 유지하는 동시에 지속적으로 환자의 상태를 감시하는 진료 행위임. 흡입마취제 및 정맥마취제를 사용하여 환자의 의식을 소실시켜 수술을 하는 동안 통증을 느끼지 못하게 하고, 불필요한 반사기능을 차단하며, 근육이완제를 사용하여 근육을 완전히 이완시켜 수술을 하는데 최적의 상태를 만들

게 됨. 진정 요법이란 특정 상황에서 약물을 사용하여 의식 수준을 떨어뜨림으로써 환자의 불안감과 통증을 최소화하는 것으로 검사나 시술에서는 의식하 진정이 적절한 진정의 깊이로 알려져 있음.

- 국내 정맥 전신마취제는 마취 유도 및 유지의 작용을 나타내는 치오펜탈나트륨, 케타민염산염, 에토미데이트, 프로포폴 등이 있으며, 진정 목적으로 미다졸람과 덱스메데토미딘, 프로포폴 등을 사용하며, 마취시 통증 목적으로 사용하는 약물로 염산알펜타닐, 레미펜타닐 정맥 주사가 국내 허가되어 있음.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 피로회복 및 환각 목적으로 오·남용하고 상습 투약하여 정신적 의존성, 중독 유발의 위험성이 있음.

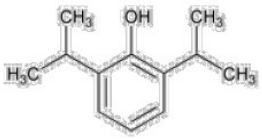
1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 해당 사항 없음.

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 : 프로포폴
- 일반명 : 2,6-Diisopropylphenol
- 분자식 : $C_{12}H_{18}O$ (MW 178.3)
- 구조식



2.1.2 원료의약품 시험항목 (EP)

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (□ pH □ 비선광도 ■ 굴절률 □ 융점 □ 기타)
순도시험 (■ 유연물질 □ 잔류용매시험 □ 중금속 □ 기타)
□ 건조감량/강열감량/수분 □ 강열잔분/회분/산불용성회분
□ 특수시험 ■ 기타시험 (엔도톡신, 미생물한도시험) ■ 정량법 □ 표준품/시약・시액
**시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다*

.

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류 (주사제, 점안제, 안연고제, 점이제에 해당하는 경우)

- 정제대두유, 중쇄트리글리세라이드, 정제난인지질, 글리세롤, 올레인산, 수산화나트륨, 주사용수

2.2.2. 완제의약품 시험항목

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (■ pH □ 비중 □ 기타) 순도시험 (■ 유연물질 □ 기타) □ 건조감량/수분 □ 특수시험 ■ 기타시험 (과산화물가, 유리지방산) ■ 함량시험 □ 표준품/시약・시액 **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*
제제시험 □ 붕해/용출시험 ■ 질량(용량)편차/제제균일성시험 ■ 입도시험/입자도시험 □ 금속성이물시험 □ 단위분무량시험/단위분무당함량시험 ■ 무균시험 □ 미생물한도시험 ■ 불용성미립자시험 ■ 불용성이물시험 □ 알코올수시험 ■ 엔도톡신/발열성물질시험 □ 점착력시험 □ 형상시험 □ 기타시험 **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

3.2. 완제의약품의 안정성

- 안정성시험에 사용된 배치가 신청품목과 원료약품 및 그분량이 동일한 지를 기재한다. 안정성시험이 안정성배치와 시판배치를 구분하여 실시한 경우 이를 기재한다.

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/40% RH	사이클로올레핀공중합체 /브로모부틸고무 마개 및 플렌저	기준에 적합
가속시험	40℃/25% RH		기준에 적합

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 밀봉용기, 25℃이하에서 보관, 제조일로부터 24개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 제출된 근거자료에 따라 신청 저장방법 및 사용기간(제조일로부터 24개월)은 타당함.

4. 독성에 관한 자료

- 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」 제5조제2항 [별표1] 및 제28조제2항에 따라 자료 면제 가능함

5. 약리작용에 관한 자료

- 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」 제5조제2항 [별표1] 및 제28조제2항에 따라 자료 면제 가능함

6. 임상시험성적에 관한 자료

- 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」 제5조제2항 [별표1]에 II. 자료제출의약품, 7. 새로운 제형(동일투여경로)에 해당하나, 신청 품목은 신약이 아니며 자사 기허가 프로포폴 바이알 제제(1%, 2%)와 원료약품 및 그 분량, 제조방법(충전 용기 제외) 및 제조원이 동일하여 자료 면제 가능함.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 영국 등

- Diprivan 10mg/mL(1%) emulsion for injection or infusion (Pre-filled syringe)
- Diprivan 20mg/mL(2%) emulsion for injection (Pre-filled syringe)

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 자사 프로포폴 제제

  프레조폴엠시티2%주(프로포폴)(바이알), 프레지니우스카비코리아(주) (2011.02.25.허가)

  프레조폴엠시티1%주(프로포폴)(바이알), 프레지니우스카비코리아(주)(2011.03.10.허가)

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

☞ 해당 없음.

□ 품목 개요

회사명		허가일	
제품명		위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	
주성분 및 함량			
효능·효과			

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
000	*조사계획명/일정*	*종류* *해당자료 붙임 첨부*
2. 중요한 잠재적 위해성		
000	*조사계획명/일정*	*종류* *해당자료 붙임 첨부*
3. 중요한 부족정보		
000	*조사계획명/일정*	*종류* *해당자료 붙임 첨부*

* 첨부문서, 환자용 사용설명서, 의·약사 등 전문가용 설명자료, 안전사용보장조치 (해당 의약품을 사용하는 환자에 대한 교육자료, 해당의약품을 진단·처방하는 의사 및 조제·복약지도 하는 약사에 대한 교육자료 등)