안전성·유효성 검토서

(□최초, ■변경)

2010년 10월 27일

담당자	연구관	과 장

종류: 안유단독

① 신청자	한국화이자제약(주)	② 문서번호	20100076080, 76077, 76078, 76079 (2010.7.16.)
③ 제품명	프라그민주 10000 IU/ml 프라그민주 0.2ml 프라그민주 25000 IU/ml 프라그민주 4ml (달테파린나트륨)	④ 분류번호	수입(벨기에, 독일), 전문, 333
⑤원료약품분량 (주성분)	기승인사항과 동일 1밀리리터 중 달테파린나트륨 10000 IU 1실린지(0.2밀리리터) 중 2500 IU 1밀리리터 중 25000 IU 1밀리리터 중 2500 IU		
⑥ 성상	기승인사항과 동일		
⑦ 신청효능·효과	1. 수술과 관련된 혈전의 예방 2. 급성 심재성 정맥혈전증의 치료 3. 혈액투석 및 혈액여과시 체외순환에서의 혈액응고 방지 4. 허혈성 심질환 (불안정협심증, 심근경색증) 5. 다음의 급성 내과질환으로 인한 부동상태로 혈전색전증 합병증 위험이 있는 환자에서의 심재성 정맥혈전의 예방 1) 심부전 (NYHA class III or IV) 2) 급성 호흡부전 3) 다음의 1가지 이상 정맥 혈전색전의 위험인자가 동반된 급성감염, 급성 류마티스, 급성 요통 또는 좌골신경통, 척추압박, 사지말단의 급성 관절염; 75세 이상, 암, 정맥 혈전색전/폐색전 질환의 병력, 비만, 만성 정맥부전증, 호르몬치료, 만성 심부전, 만성 호흡부전 6. 증상적 정맥 혈전색전증을 보이는 암환자 암환자에서의 증상적 정맥 혈전색전증 재발 감소를 위한 증상적 정맥 혈전색전증 (근위부 심재성 정맥 혈전색전증 과/또는 폐색전증)의 치료		
⑧ 신청용법·용량	**1. 수술과 관련된 혈전의 예방** 1) 혈전색전성 합병증 위험과 관련된 일반 수술 수술 1~2시간 전에 달테파린나트륨으로서 2,500 IU를 피하주사하고, 그 후 5~7일 또는 그 이상 환자가 활동할 때까지 매일 아침 2,500 IU를 피하주사합니다. 2) 다른 위험 인자와 관련된 일반 수술과 정형외과 수술		

수술 전날 저녁에 이 약으로서 5,000 IU를 피하주사하고, 수술 후 저녁마다 5,000 IU를 피하주사합니다. 치료는 일반적으로 5~7일 또는 그 이상 환자가 활동할 때까지 계속합니다. 또는 수술 1~2시간 전에 2,500 IU를 피하주사하고 그 후 8~12시간 뒤에 2,500 IU를 피하주사합니다. 다음날부터 매일 아침 5,000 IU를 피하주사합니다.

2. 급성 심재성 정맥혈전증의 치료

1일 1회 또는 1일 2회 피하주사합니다.

일반적으로 동시에 비타민 K 길항제 투여를 실시합니다. 이 약 치료는 프로트롬빈 복합요인(FII, FVII, FIX, FX)이 치료치로 감소될 때까지 적어도 5일간 계속 실시합니다.

1) 1일 1회 투여

이 약으로서 1일 1회 체중 kg당 200 IU을 피하주사합니다. 항응고 효과의 모니터링은 필요없습니다. 1일 최대 용량은 18,000 IU입니다.

2) 1일 2회 투여

출혈의 위험이 높은 환자에게 이 약으로서 체중 kg당 100 IU를 1일 2회 피하주사합니다. 일반적으로 모니터링은 필요없으나 anti-Xa 분석을 통해 실시할 수 있습니다. 최대 혈장수치는 피하주사 3~4시간 후 얻어집니다. 권장 혈장수치는 0.5~1.0 IU/mL입니다.

3. 혈액투석 및 혈액여과시 체외순환에서의 혈액응고 방지

1) 출혈 위험이 없는 만성신부전 환자

(1) 혈액투석/여과가 4시간 이하일 경우: (2)와 같게 하거나 이 약으로서 5,000 IU를 1회 정맥주사합니다.

(2) 혈액투석/여과가 4시간 초과인 경우: 이 약으로서 체중 kg당 30~40 IU를 정맥주사하고, 이어서 매시간 체중 kg당 10~15 IU를 점적 정맥주사합니다. 이때 두 경우 모두 혈장수치는 0.5~1.0 IU/mL이어야 합니다.

2) 출혈위험이 높은 급성신부전 환자

이 약으로서 체중 kg당 5~10 IU를 정맥주사하고, 이어서 매시간 체중 kg당 4~5 IU을 점적 정맥주사 합니다. 이 때 혈장수치는 0.2~0.4 IU/mL이어야 합니다.

* 조제방법 : 이 약은 생리 식염 주사액 또는 포도당 주사액에 조제합니다.

4. 허혈성 심질환(불안정 협심증, 심근경색증)

이 약으로서 체중 kg당 120 IU를 12시간마다 피하주사합니다. 최대용량은 10,000 IU/12시간입니다. 권장 치료기간은 5~8일입니다. 저용량 아세틸 살리실산 병용요법을 권장합니다.

5. 급성 내과질환으로 인한 부동상태로 혈전색전증 합병증 위험이 있는 환자에서의 심재성 정맥혈전의 예방

이 약으로서 5,000 IU을 1일 1회 피하주사합니다. 임상시험에서 일반적인 치료기간은 12-14일이었습니다.

6. 증상적 정맥 혈전색전증을 보이는 암환자

1) 1 개월

200 IU/kg 달테파린을 첫 30일 동안 1일 1회 피하주사합니다. 1일 총 투여량은 18,000IU를 초과해서는 안됩니다.

[표 1] 첫 1개월에서의 환자 체중에 따른 피하주사 용량

체중 (kg)	1일 1회 투여 달테파린 용량 (IU)
≤46	7,500
46 ~ 56	10,000
57 ~ 68	12,500
69 ~ 82	15,000
≥ 83	18,000

<table>
<tr><td></td><td>2) 2개월~6개월
약 150 IU/kg 용량의 달테파린을 1일 1회 피하주사합니다. 1일 총 투여량은 18,000 IU를 초과해서는 안됩니다.
[표 2] 2~6개월에서의 환자 체중에 따른 피하주사 용량
<table>
<tr><th>체중 (kg)</th><th>1일 1회 투여 달테파린 용량 (IU)</th></tr>
<tr><td>≤56</td><td>7,500</td></tr>
<tr><td>57 ~ 68</td><td>10,000</td></tr>
<tr><td>69 ~ 82</td><td>12,500</td></tr>
<tr><td>83 ~98</td><td>15,000</td></tr>
<tr><td>≥99</td><td>18,000</td></tr>
</table>
3) 급성 증상적 정맥 혈전색전증을 보이는 암환자에서의 혈소판감소증에 대한 용량 감소:
이 약을 투여받는 환자 중 혈소판 수치가 50,000/mm^3~100,000/mm^{3}인 환자의 경우 혈소판 수치가 100,000/mm^{3}이상으로 회복될 때까지 이 약의 1일 투여용량을 2,500 IU까지 감량합니다. 이 약을 투여받는 환자 중 혈소판 수치가 50,000/mm^{3}미만으로 나타나면, 혈소판 수치가 50,000/mm^{3}이상으로 회복될 때 까지 이 약의 투여를 중단합니다.
[표3] 혈소판감소증에 대한 용량 감소
<table>
<tr><th>체중 (kg)</th><th>1일 1회 달테파린 정상투여용량 (IU)</th><th>1일 1회 달테파린 투여용량감소 (IU)</th></tr>
<tr><td>≤56</td><td>7,500</td><td>5,000</td></tr>
<tr><td>57 ~ 68</td><td>10,000</td><td>7,500</td></tr>
<tr><td>69 ~ 82</td><td>12,500</td><td>10,000</td></tr>
<tr><td>83 ~98</td><td>15,000</td><td>12,500</td></tr>
<tr><td>≥99</td><td>18,000</td><td>15,000</td></tr>
</table>
4) 암환자의 급성 증상적 정맥 혈전색전증 연장 치료에서 신부전 시 용량 감소
중증의 신부전환자에서(크레아티닌클리어런스가 30 mL/min미만), 이 약의 적절한 투여용량을 결정하기 위해 anti-Xa치를 모니터링합니다. 목표 anti-Xa치는 0.5 ~ 1.5 IU/mL입니다. 이런 환자들에서 anti-Xa치의 모니터링시 환자가 3-4번째 용량을 투여 받았을 때 이 약 투여의 4-6시간 후 샘플링을 실시합니다.</td></tr>
<tr><td>⑨ 저장방법
및 유효기간</td><td>기허가 사항과 동일</td></tr>
<tr><td>⑪ 기원 및
개발경위</td><td>새로운 효능효과</td></tr>
<tr><td>⑪ 약리작용
기전</td><td>-</td></tr>
<tr><td>⑫ 국내외
사용현황</td><td>*외국현황
-미국 : 2010.2.26. 신청 효능효과 승인 (2500/0.2mL, 5000/0.2mL, 7500/0.3mL, 100000/0.4mL, 10000/mL, 12500/0.5mL, 15000/0.6mL, 18000/0.72mL. 95000)
*국내 허가 :
프라그민주 0.2밀리리터 : 1994.9.26, 실린지
프라그민주 25000 IU/mL : 1998.3.3, 실린지
프라그민주 10000 IU/mL : 1998.3.3, 앰플
프라그민주 4밀리리터 : 2000.1.19, 앰플 및 바이알</td></tr>
</table>

⑬ 관련조항	**제25조제2항제7호** **효능효과, 용법용량 변경**
⑭ 검토결과	적합
※ 참고사항 붙임. 1. 안전성유효성자료 제출 자료 목록	