사용상의주의사항

1. 경고

1) 정맥 주입을 하는 여타의 제품과 마찬가지로 알레르기성 과민반응이 일어날 수도 있다. 이 약은 미량의 마우스와 햄스터 단백질을 포함하고 있다.

2) 환자들에게 발진, 소양증, 일반적인 두드러기, 전신 두드러기, 맥관 부종, 저혈압(어지러움 또는 실신), 쇼크, 급성 호흡기 곤란(가슴의 답답함, 쌕쌕거림), 아나필락시스 등을 포함하는 즉발성의 과민반응 증상들을 주지시킨다. 이러한 증상이 있는 경우 즉시 이 약의 사용을 중단하고 의사와 상의하도록 권고한다. 아나필락시스성 쇼크가 있는 경우 표준 쇼크 치료방법에 따라 치료한다. 이 약을 2mL 주사용수로 혼화할 경우 주입량이 적기 때문에, 과민반응 발생시 주입을 중지하는 등의 대응 시간이 부족하다. 따라서 특히 소아에게 2mL 주사용수를 투여할 때에는 주의하도록 한다.

3) 혈우병 A 환자의 관리에 있어서 제 8 인자에 대한 중화 항체(억제인자)의 형성은 잘 알려진 합병증이다. 이러한 억제인자는 대부분 제 8 인자의 지혈작용에 대응하는 IgG 면역글로불린이며, modified Bethesda assay를 이용해 혈장 1 mL 당 Bethesda Unit(BU)로 정량할 수 있다. 억제인자가 생성된 환자는 이 약의 투여에 불충분한 임상적 효과를 보이므로 분명히 알 수 있다. 이러한 경우 혈우병 전문병원을 방문하도록 하여야 한다. 억제인자의 생성 위험은 제 8 인자를 투여한 기간(투여 후의 초기 20일이 가장 위험이 높음)과 다른 유전적 및 환경적 요인들과 관련이 있다. 드물게는 투여 후 100일이 지난 후에도 억제인자의 생성이 일어나는 경우도 있다. 100일 이상 제 8인자를 투여받은 환자 중 억제인자가 생성된 적이 있는 환자에서 제 8인자 제품을 바꿔 사용하였을 때 반복적으로 억제인자(저 역가)가 생성되는 경우들이 관찰되었다.

따라서 제품을 변경한 모든 환자들에 대해 억제인자의 발생 여부를 면밀히 모니터링 해야 한다. 이 약을 투여 받는 환자들의 억제인자 생성 여부를 적절한 임상적 관찰과 실험실 검사를 통해 면밀히 모니터링 하여야 한다(사용상의 주의사항 중 3. 이상반응 참조). 만약 기대한 혈장 내 제 8인자 활성수준에 도달하지 않거나 적절한 용량으로 출혈이 조절되지 않으면, 제 8인자 억제인자의 존재 여부를 확인하기 위한 검사를 실시한다. 고농도의 억제인자를 가진 환자에게는 제 8인자의 대체요법이 치료 효과를 나타내지 못할 수 있으므로 다른 치료방법을 고려해야 한다. 이러한 환자는 혈우병 및 억제인자 보유 환자에 대한 치료 경험이 있는 의사에 의해 관리되어야 한다. 이 약은 용제와 혼화 후 바이알 당 0.45mmol의 나트륨(10mg)을 함유한다. 나트륨 식이 조절환자의 경우, 이를 고려하여야 한다.

2. 다음 환자에게는 투여하지 말 것

이 약의 주성분, 부형제 성분, 마우스 또는 햄스터 단백질에 과민성이 있는 환자

3. 이상반응

이 약의 임상시험은 이 약을 최소 한번이라도 투여받은 피험자 418명을 포함하였고, 총 93건의 약물이상반응이 보고되었다. 가장 높은 빈도로 발생한 약물이상반응은 제 8 인자에 대한 중화항체(억제인자)의 생성, 두통 및 발열이었다.

과민성 또는 알레르기 반응(혈관부종, 주입 부위 작열감 및 자통, 오한, 홍조, 전신 두드러기, 두통, 두드러기, 저혈압, 졸음증, 오심, 불안, 빈맥, 가슴의 답답함, 저림, 구토, 천명을 포함)이 드물게 나타났으며, 경우에 따라서 중증의 아나필락시스(쇼크 포함)으로 발전할 수 있다.

마우스 및 햄스터 단백질에 대한 과민반응과 관련된 항체의 발생이 관찰될 수 있다. 혈우병 A 환자는 제 8인자에 대한 중화항체(억제인자)가 생성될수 있다. 만약 이러한 억제인자 발생 시, 불충분한 임상적 반응으로서 확인될 수 있다. 이러한 경우 혈우병 전문 의료기관을 방문하도록 한다.

빈도 범주는 다음과 같이 정의된다. 매우 흔하게(≥1/10), 흔하게(≥1/100 -<1/10), 흔하지않게(≥1/1,000-<1/100), 드물게(≥1/10,000-<1/1,000), 매우드물게(< 1/10,000), 알려지지 않음(입수자료에서 평가가 불가능). 각 빈도 범위 내에서 바람직하지 못한 효과는 중대성이 낮아지는 순서로 기재하였다.

임상시험 및 자발적 보고에서 나온 약물이상반응 의 발생 빈도

신체기관 분류	국제의학용어사전(MedDRA)기본어	빈도

감염과 체내 침입	인플루엔자	흔하지 않게
	후두염	흔하지 않게
혈관계	제 8인자 억제 치료 받은 적이 있는 환자 치료 경험이 없는 환자	흔하지 않게 매우 흔하게
	림프관염	흔하지 않게
면역계	아나필락시스 반응	알려지지 않음C
	과민성	알려지지 않음C
신경계	두통	흔하게
	어지러움	흔하지 않게
	기억장애	흔하지 않게
	실신	흔하지 않게
	떨림	흔하지 않게
	편두통	흔하지 않게
	미각이상	흔하지 않게
눈 이상	눈염증	흔하지 않게
심장계	두근거림	흔하지 않게
혈관계	혈종	흔하지 않게
	안면홍조	흔하지 않게
	창백	흔하지 않게
호흡기관, 흉부, 종격동계	호흡곤란	흔하지 않게
소화기계	설사	흔하지 않게
	상복부 복통	흔하지 않게
	오심	흔하지 않게
	구토	흔하지 않게
피부 및 피하조직계	소양증	흔하지 않게
	발진	흔하지 않게
	다한증	흔하지 않게
	두드러기	흔하지 않게
전신 및 투여부위	발열	흔하게
	말초부종	흔하지 않게
	가슴통증	흔하지 않게
	가슴 블편함	흔하지 않게
	오한	흔하지 않게
	감각이상	흔하지 않게
	혈관천자부위 혈종	흔하지 않게
	피로	알려지지 않음C
	주사부위반응	알려지지 않음C
	권태감	알려지지 않음C
검사	단핵구수 증가	흔하지 않게
	제 8 응고인자 감소b	흔하지 않게
	헤마토크릿 감소	흔하지 않게
	실험실 검사 이상	흔하지 않게
외상, 중독, 수술 후 합병증	시술 후 합병증	흔하지 않게
	시술 후 출혈	흔하지 않게
	시술부위 반응	흔하지 않게

a) 이 약을 투여 받은 총 환자 418명을 토대로 기재함.

b) 1명의 환자가 수술 후 이 약을 지속 주입 동안 예상치 못하게 제 8인자 농도가 감소하였다(수술후 10~14일 사이). 이 기간 중 지혈은 유지되었으며 수술 후 15일 째 혈장의 제 8인자 농도와 제거율 모두가 적정한 수준으로 돌아왔다. 이 약의 지속 주입 종료 후 및 임상시험 종료시 실시된 제 8인자 억제인자 검사 결과는 음성이었다.

C) 시판 후 조사에서 나타난 이상반응

억제인자 생성

이 약의 면역원성에 대해 이전에 치료를 받은 적이 있는 환자(PTPs)와 이전에 치료 경험이 없는 환자(PUPs)에서 억제인자 생성이 보고되었다. 150일 이상 제8인자를 이전에 투여받았고, 중증-보통의 중증에 해당하는 혈우병 A(FVIII ≤ 2%)를 진단받은 145명의 소아(0-16세) 및 성인(16세 이상)에 대한 이 약의 임상시험에서, 한 환자에서 이 약 투여 26일 후에 저역가의 억제인자(2.4 BU in the modified Bethesda assay)가 생성되었다. 임상시험에서 배제된 후 실시한 억제인자 추적시험에서 음성이었다. 또한, 50일 이상 제8인자를 이전에 투여받았고, 중증-보통의 중증에 해당하는 혈우병 A(FVIII ≤ 2%)를 진단받은 6세 이하 환자 53명에서는 억제인자는 관찰되지 않았다. 이전에 치료를 받은 적이 없는 환자에 대한 임상시험에서 이 약을 투여받은 25명 중 5명(20%)에서 억제인자가 생성되었다. 그 중 4명은 고역가(≥ 5 BU)였고, 1명은 저역가(< 5 BU).였다. 여기까지 조사된 제 8인자 억제인자 발생빈도는 이미 알려진 범위 이내였다.

이 약에 잔류하는 미량 단백질에 대한 환자의 면역반응을 단백질에 대한 항체의 역가, 시험실적 방법 및 보고된 이상반응을 검토하여 분석하였다. CHO(Chinese Hamster Ovary) 세포의 단백질에 대한 항체를 182명에서 분석하였는데, 3명은 선형회기분석 상 통계학적으로 유의한 역가 상승을 나타내었고, 4명은 지속적인 피크이거나, 일시적인 피크를 보였다. 한 환자에서는 통계적으로 유의한 상승 경향과, 지속적인 피크 둘 다를 나타내었다. 그러나, 알러지 또는 과민반응의 징후는 보이지 않았다. 마우스 IgG에 대해 평가한 182명에서는 10명은 선형회기분석 상 통계학적으로 유의한 역가 상승을 나타내었고, 2명은 지속적인 피크이거나, 일시적인 피크를 보였다. 한 환자에서는 통계적으로 유의한 상승 경향과, 지속적인 피크 둘 다를 나타내었다. 이 중 4명에서는 이 약의 반복투여 중 두드러기, 가려움증, 발진과 약간의 중성구 증가 이상반응이 각각 보고되었다.

다른 정맥주사용 제품과 마찬가지로, 아나필락시스를 포함한 알러지와 같은 과민반응이 보고되었다 (빈도 모름).

과민증

알레르기성 반응에는 아나필락시스가 있으며, 어지러움, 감각이상, 발진, 홍조, 안면부종, 두드러기, 가려움증의 증상이 나타난다.

사용성적조사에서 확인된 유해사례

국내에서 4년 동안 혈우병 A환자 358명을 대상으로 실시한 시판 후 사용성적조사 결과 유해사례 발현율은 25.98%(93명/358명, 583건)이었다. 이 중 본제와 인과관계를 배제할수 없는 약물유해반응 발현율은 0.84%(3명/358명, 3건)으로, 모두 중대한 약물유해반응으로서 제8인자항체 양성이었다. 예상하지 못한 약물유해반응은 해당 조사를 통해 확인되지 않았다. 중대한 유해사례 발현율은 4.19%(15명/358명, 25건)으로, 제8인자항체 양성, 혈관절증 각 5건, 관절통증 3건, 폐렴 2건, 외상성혈종, 발목부종, 얼굴부종, 온감, 인플루엔자양증상, 통증, 눈통증, 위장염, 비장파열, 두통 각 1건이 보고되었다. 예상하지 못한 유해사례 발현율은 23.74%(85/358명, 545건)이며, 중대하고 예상하지 못한 유해사례 발현율은 2.51%(9/358명, 17건)으로 혈관절증 5건, 관절통증 3건, 폐렴 2건, 발목부종, 얼굴부종, 온감, 통증, 눈통증, 위장염, 비장파열 각 1건이 보고되었다.

4. 일반적 주의

1) 이 약을 투여하는 경우 환자들의 편익을 위해 가능한 한 제품의 이름과 제조번호를 등록해 둘 것을 권장한다.

2) 치료시 카테터 관련 합병증: 중심정맥장치(Central Venous Access Device)가 필요한 경우에는 국소 감염, 균혈증 등의 관련 합병증 위험을 고려해야한다.

3) 2mL 주사용수로 혼화한 제품을 잘못된 방법(동맥 내 또는 정맥 외)으로 주입할 경우, 멍이나 홍반 등의 경증의 투여부위 반응이 일시적으로 나타날 수 있다,.

5. 상호작용

이 약과 다른 의약품과의 상호작용은 알려진 바 없다.

6. 임부, 수유부에 대한 투여

1) 이 약을 이용한 동물에 대한 생식독성시험은 수행되지 않았다. 여성에 있어서 혈우병 A 발병은 드물기 때문에 임신과 수유 기간 중 이 약의 사용에 관한 경험은 없다. 따라서 임신과 수유기간 중에 이 약을 사용하는 것은 임부, 수유부에서 치료 상의 유익성이 위험성을 상회한다고 판단되는 경우에만 투여한다.

2) 수유 중 이 약에 대한 사용 경험이 없으므로 사용 시 모유 수유를 중단 한다.

7.고령자에 대한 투여

일반적으로 고령자는 생리기능이 저하되어 있으므로 환자의 상태를 관찰하여 신중히 투여한다.

8. 과량투여시의 처치

재조합 사람 혈액응고 제 8인자의 과량투여에 의한 어떠한 증상도 보고된 바 없다.

9. 적용상의 주의

이 약은 2ml 멸균 주사용수와 함께 제공되거나 5ml 멸균 주사용수와 함께 제공된다. 혼화한 용액은 무색 투명하고 이물이 없어야 한다.

이 약은 제공된 멸균 주사용수와 혼화하여 정맥 투여한다.

- 혼화 시 포장 내 함께 제공된 주사용수와 투여 세트만을 사용할 것

- 2ml 주사용수에 혼화하는 경우, 혼화 후 즉시 사용할 것.

- 5ml 주사용수 혼화 후 3시간이내에 사용할 것.

- 혼화 후 냉각시키지 말 것

- 혼합에 대해 연구되어진 바 없으므로, 이 약과 타 약제 및 용제와 혼합하지 말 것

- 사용 후 남은 용액은 적절한 절차를 통해 폐기할 것

- Baxject II(멸균 여과 기구)의 포장이 손상되었거나, 변형되었다면, 사용하지 말 것

혼화 : 무균 조작할 것

1) 약제가 냉장 보관된 경우, 동결건조제 바이알과 용제 바이알을 실온에 두어 15~25℃가 되도록 한다.

2) 비누와 온수로 손을 깨끗이 씻는다.

3) 동결건조제 바이알과 용제 바이알의 외부 마개를 제거한다.

4) 알코올 솜을 이용하여 고무마개를 닦는다. 두 바이알을 평평한 곳에 놓는다.

5) BAXJECT II 기구 포장의 종이 마개를 연다. 이 때 내용물에 손이 닿지 않도록 주의한다(그림 a 참조). 포장에서 기구를 꺼내지 말 것. BAXJECT II 기구의 멸균상태 또는 포장이 손상되었거나, 손상된 흔적이 있는 경우 사용하지 않는다.

6) 포장째로 뒤집어 기구에 달린 투명한 플라스틱 스파이크를 용제의 마개에 찔러 넣는다. BAXJECT II의 포장 겉 부분을 잡고 포장을 벗겨 낸다(그림 b 참조). 이때 BAXJECT II 기구의 파란색 캡은 제거하지 말 것.

7) 혼화시 제품과 같이 제공되는 용제와 혼화기구만을 사용하여야 한다. BAXJECT II가 용제 바이알에 꽂힌 상태로 전체를 뒤집어 용제 바이알이 위쪽으로 향하게 한 후 흰색 플라스틱 스파이크를 동결건조제 바이알의 마개에 찔러 넣는다. 진공에 의해 용제가 이 약 분말 바이알 속으로 들어가게 된다(그림 c 참조).

8) 분말이 완전히 녹을 때까지 부드럽게 흔들어 준다. 이 약 분말이 완전히 녹은 것을 확인한다. 그렇지 않으면 활성 물질이 필터를 통과하지 못하게 된다. 이 약은 쉽게 녹는다(보통 1분 이내). 혼화 후 용액은 투명하고, 맑고 이물이 없어야 한다.

10. 보관 및 취급상의 주의사항

- 차광보관을 위해 원래의 포장에 보관할 것.

- 실온(1~30℃) 보관하는 경우, 그 최초일자를 제품에 표시하여 보관가능기간(6개월)을 확인할 수 있도록 할 것

11. 기타

1) 이 약은 동물을 이용한 발암성시험은 수행되지 않았다.

2) 운전 능력이나 기타 기계류 조작에 미치는 영향은 관찰된 바 없다.

3) 제품의 외부포장용기에 제조번호별 실제 측정 역가를 표시할 것.

투여 : 무균 조작할 것.

주사제는 용액이나 병에 든 상태에서 투여 전에 반드시 불용성 미립자가 있는지 검사해야 한다.

투명하고 무색의 용액만 사용해야 한다.

1) BAXJECT II의 파란 캡을 제거한다. 주사기 안으로 공기를 끌어들이지 않는다. 주사기를 BAXJECT II에 연결한다. (그림 d참조)

2) 연결된 시스템 전체를 뒤집고(혼화액이 담긴 바이알이 위로 가도록) 주사기의 플런져를 천천히 당겨, 혼화액을 주사기 안으로 끌어들인다. (그림 e 참조)

3) 주사기를 분리한다.

4) 주입용 기구 세트를 주사기에 연결하고 정맥주사한다. 환자가 불편함을 느끼지 않는 속도로 천천히 투여하는데, 분당 10mL를 넘지 않는다. 이 약 투여 전과 투여 중에 맥박을 측정하여야 한다. 맥박이 현저하게 증가하는 경우 투여 속도를 늦추거나 투여를 잠시 중지하면 대개는 즉시 증상이 사라지게 된다.

Fig. d

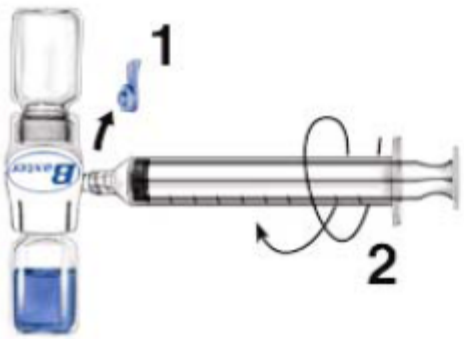
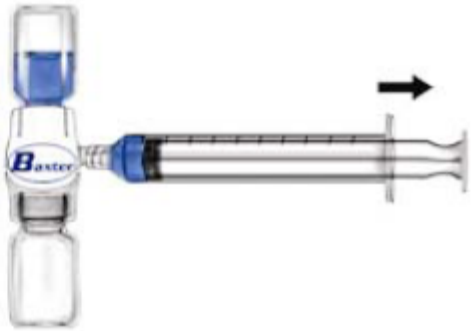
Fig. e