

# 사용상의주의사항

## 1. 다음 환자에게는 투여하지 말 것

- 1) 이 약의 주성분, 부형제 성분 또는 햄스터 단백질에 과민반응의 병력이 있는 환자
- 2) 파종성혈관내응고(Disseminated Intravascular Coagulation, DIC)가 있는 환자
- 3) 섬유소용해의 징후가 있는 환자

## 2. 다음 환자에게는 신중히 투여할 것

1) 아나필락시스 반응 ; IX인자를 함유한 제품에서 아나필락시스를 포함한 과민반응이 보고되었다. 치료경험이 없는 환자, 특히 고위험 유전변이를 가진 환자에서 IX인자 제제에 처음 노출시 초기 단계에서 위험이 가장 높게 나타난다. 아나필락시스로 진행될 수 있는 알러지 반응의 초기 증상으로 혈관부종, 가슴긴장감, 저혈압, 기면, 오심, 구토, 감각이상, 불안, 싹싹거림, 호흡곤란이 있다. 만약 알러지 또는 아나필락시스성 반응이 발생하면 이 약의 사용을 즉시 중단하고 적절한 치료를 해야 한다. 중증의 알러지 반응이 있을 경우, 다른 대체 지혈방법을 고려해야 한다.

IX인자 억제인자 생성과 알러지 반응 간의 연관성을 보여주는 문헌 보고가 있다. 알러지 반응이 있는 환자에 대해서는 억제인자의 존재 여부를 평가한다.

이 약은 미량의 햄스터 단백질(Chinese hamster ovary proteins)을 함유하고 있다. 이 약으로 치료받는 환자는 이런 사람외 포유류 단백질에 대한 과민성이 생길 수 있다.

- 2) 신증후군 ; IX인자 억제인자를 가진 혈우병 B 환자에서 시도된 면역관용 요법 후에 신증후군이 보고되었다. 면역관용요법에 대한 이 약의 안전성과 유효성은 확립되지 않았다.
- 3) 치료경험이 없는 환자(PUP)에 대한 이 약의 안전성과 유효성은 확립되지 않았다.

## 3. 약물이상반응

임상시험에서 발생한 약물이상반응은 미각이상, 사지통증, 퓨린 항체 양성반응이었다.

### 1) 임상시험

임상시험은 매우 다양한 상황에서 진행되기 때문에, 의약품의 임상시험에서 관찰된 이상사례의 비율은 다른 의약품의 임상시험에서의 비율과 직접적으로 비교될 수 없고, 실제 임상에서 관찰된 비율을 반영하지 않을 수 있다.

임상 진행 과정에서 치료경험(IX인자 제제에 150일 이상 노출)이 있는 남성 환자 99명은, 다음과 같은 목적으로 이 약을 적어도 1번 투여 받았다; 출혈 에피소드의 억제를 위한 필요시(on-demand) 사용, 경미 또는 중증의 외과적, 치과적 또는 기타 침습성 수술의 전후 관리, 일상적 예방요법(routine prophylaxis), 약동학적 평가. 11명(11.1%)의 환자는 만 6세 미만, 12명(12.1%)은 만 6-12세 미만, 3명(3%)은 청소년(만 12세-16세 미만), 73명(73.7%)은 성인(만 16세 이상)이었다. 이 약을 투여받은 99명의 환자에게 이 약은 총 14,018회 주입되었으며, 주입횟수 중간값은 163회 (범위; 8회- 327회), 노출일 중간값은 156일(범위; 8일-316일)이었다.

99명 중 80명(80.8%)에서 총 337건의 이상사례가 보고되었다. 약물이상반응은 다음 표와 같다.

기관 분류	약물이상반응	발현 건수 N	발현 환자수 N=99, (%)	주입당 발현률 N=14,018
신경계 장애	미각이상	2	1 (1.01%)	0.014%
근골격계 및 연결조직 장애	사지통증	1	1 (1.01%)	0.007%
실험실적 검사	퓨린 항체 양성 <sup>1</sup>	2	2 (2.02%)	0.014%

## 1 면역원성 참고

2) 면역원성 ; 99명 모두 스크리닝 단계, 약물동력학 시험 중 교차 연구시 이 약 및 대조약의 초회 투여 72시간 후, 이 약의 초회 투여 후 5주 및 13주, 이후 매 3개월 마다, 억제인자, IX인자에 결합하는 항체, CHO 단백질과 퓨린에 결합하는 항체를 관찰하였다. 퓨린에 대한 항체는 자사기준의 enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)로 검사하였다. 1:20 또는 1:40의 역가는 확증 분석으로 검증하기에는 너무 낮은 값으로서, 상기 검증된 분석에서 판정이 불가한 것으로 간주되었다.

IX인자 중화항체가 발생한 피험자는 없었다. 21명(21.2%)에게서 한 시점 이상에서 IX인자에 대한 저역가, 비중화항체가 관찰되었다. 이들 21명 중 3명에서 이 약 투여 전인 스크리닝 시점에 이러한 항체가 존재하는 것으로 확인되었다. 21명 중 6명이 소아 환자였다(만 6세 미만 코호트 2명, 만 6세-12세 미만 코호트 4명). 이들 21명 중에서 임상적 이상 소견이 나타난 피험자는 없었다.

19명(19.2%)은 퓨린 항체 징후가 있었다(미확정 특이성). 이들 19명 중 5명은 이 약 투여 전인 스크리닝 시점에 항체 징후가 존재하였다. 1명은 대조약 투여 후, 이 약 투여 전에 항체 징후가 나타났다. 2명의 추가적인 피험자는 1:80의 확인된 역가가 있었으나 이후 시점에 검사했을 때 없었기 때문에 일시적인 것으로 간주되었다. 19명 중 2명은 소아였다(만 6세-12세 미만 코호트). 이 2명의 소아 피험자에서의 투여 후 항체 역가의 상승치는 2배 미만의 희석단계에서 나타났으므로, 치료와는 관련이 없는 것으로 간주되었다. 퓨린 항체 징후가 있었던 총 19명 중에서 임상적 이상 소견이 나타난 피험자는 없었다.

500명의 정상 지원자를 대상으로 한 시험에서, 임상시험에서와 동일한 분석법을 사용했을 때, 7%가 1:20 또는 1:40의 역가였고, 1.2%가 1:80-1:320 사이의 고역가였다. 이러한 항체는 정상적인 면역계 반응의 일부로 판단된다. 현재까지 이러한 항체는 임상적 이상소견과 관련이 없었다.

항체 발생의 확인은 시험법의 민감성 및 특이성에 매우 의존적이다. 게다가 시험에서 확인된 항체(중화항체 포함)의 양성반응은 시험방법, 검체의 조작, 검체 수집 시간, 복용하는 약물, 기저질환을 포함한 여러 요인에 의해 영향을 받을 수 있다.

3) 혈전형성 ; 혈전형성 합병증이 발생한 임상적 증거는 없다. 혈전형성 지표(thrombin-antithrombin III, prothrombin fragment 1.2, D-dimer)의 범위를 벗어난 수치가 임상 시험의 약물동력학적 평가에서 확인되었으나, 이 약 또는 IX인자 제제 대조약의 혈전형성에 대해 임상적으로 관련있음을 시사하는 어떤 패턴도 나타나지 않았다.

4) 해외 시판 후 조사 ; 다음의 이상사례는 확실하지 않은 인구 규모에서 자발적으로 보고되었으므로, 확실하게 그 빈도를 추정하거나, 약물의 노출에 따른 인과관계를 규명하기는 어렵다.

면역계 장애: 과민성 (호흡곤란, 가려움증 등의 증상 포함)

피부 및 피하조직 장애: 두드러기, 발진

## 5) 국내 시판 후 조사결과

- 국내에서 4년 동안 혈우병 B 환자 57명을 대상으로 실시한 시판 후 사용성적조사 결과, 이상사례 발현율은 14.0%(8명, 11건)이었고, 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 약물이상반응 발현율은 1.8%(1명, 1건)이며, 항 IX인자 항체\* 증가 1.8%(1명, 1건)이 보고되었다. 중대한 이상사례 발현율은 5.3%(3명, 3건)이며, 혈우병성 관절 병증 3.5%(2명, 2건), 항 IX인자 항체\* 증가 1.8%(1명, 1건)이 보고되었다. 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응 발현율은 1.8%(1명, 1건)이며, 항 IX인자 항체\* 증가 1.8%(1명, 1건)이 보고되었다.

- 예상하지 못한 이상사례 발현율은 14.0%(8명, 11건)이었고, 혈우병성 관절 병증 3.5%(2명, 2건), 백내장, 상복부 통증, 아스페르길루스 감염, 족 백선, 시술 관련 통증, 항 IX인자 항체\* 증가, 고요산 혈증, 불면, 혈뇨가 각각 1.8%(1명, 1건)이 보고되었다. 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응 발현율은 1.8%(1명, 1건)이며, 항 IX인자 항체\* 증가 1.8%(1명, 1건)이 보고되었다. 중대하고 예상하지 못한 이상사례 발현율은 5.3%(3명, 3건)이며, 혈우병성 관절 병증 3.5%(2명, 2건), 항 IX인자 항체\* 증가 1.8%(1명, 1건)이 보고되었다. 이 중 중대하고 예상하지 못한 약물이상반응 발현율은 1.8%(1명, 1건)이며, 항 IX인자 항체\* 증가 1.8%(1명, 1건)이 보고되었다.

\* 다만, 최종적으로 항 IX인자 항체(억제인자)는 확인되지 않았음

## 4. 일반적 주의

1) 억제인자 ; 적절한 임상적 관찰과 실험실 검사를 통하여 환자에게서 IX인자 억제인자가 발생하는지 정기적으로 평가한다. 만약 기대한 혈장 내 IX인자 활성 수준에 도달하지 않거나 예상 용량으로 출혈이 조절되지 않으면, IX인자 억제인자 농도를 측정하는 분석을 실시한다.

IX인자 억제인자를 가진 환자가 이 약에 다시 노출될 경우, 중증 과민반응이나 아나필락시스의 위험이 높아진다. 고농도 IX인자 억제인자를 가진 환자에게는 이 약의 치료가 효과를 나타내지 못할 수 있으므로 다른 치료방법을 고려해야 한다.

2) 혈전색전성 합병증 ; IX인자 제품의 사용은 혈전색전성 합병증(예, 폐색전증, 정맥 혈전증, 동맥 혈전증)의 발생과 연관이 있다.

혈전색전성 합병증에 대한 잠재적 위험 때문에 간 질환이 있는 환자, 섬유소용해의 징후가 있는 환자, 수술 전후 환자, 또는 혈전색전증 사례나 파종성혈관내응고의 위험이 있는 환자에게 이 약을 투여할 때에는 혈전색전증 및 소모성 응고병증의 초기 징후에 대해 관찰해야 한다. 파종성혈관내응고 환자 또는 파종성혈관내응고나 혈전색전성 사례의 위험이 있는 환자는 이 약의 치료 상의 유익성과 이러한 합병증의 위험성을 신중히 비교해야 한다.

3) 실험실 검사 모니터링 ;

- IX인자의 적정 농도가 확보되고 유지되고 있음을 확인하기 위하여 one-stage 응고 분석법으로 혈장 내 IX인자 활성 수준을 모니터링 한다.

- 만약 기대한 혈장 내 IX인자 활성 수준이 확보되지 않거나 이 약의 권장 투여량으로 출혈이 조절되지 않을 경우, 억제인자의 발생 여부를 확인한다. IX인자 억제인자의 존재 여부를 판정하는데 사용된 분석은 Bethesda Units(BU)로 계산되어야 한다.

## 5. 상호작용

이 약과 다른 의약품과의 상호작용은 알려진 바 없다.

## 6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 이 약으로 동물을 이용한 생식시험은 아직 행해진 바 없다. 이 약을 임부에게 투여했을 때 생식 능력에 영향을 미치거나 태아에 해를 끼칠 수 있는지의 여부는 알려져 있지 않다. 이 약은 명백히 필요할 경우에만 임부에게 투여해야 한다.

2) 이 약이 모유로 분비되는지 여부는 알려져 있지 않다. 많은 의약품이 모유로 분비되므로, 만약 이 약을 수유부에게 투여할 경우 주의해야 한다

## 7. 소아에 대한 투여

치료경험이 있는 소아환자(PTP) 23명에 대해 이 약의 안전성, 유효성, 약동학을 평가하였다. 12명(52.2%)이 만 6세-12세 미만, 11명(47.8%)이 만 6세 미만이었다. 만 6세-12세 미만의 이전 치료경험이 있는 소아환자들은 혈장유래 및 재조합 IX인자 농축제제를 최소 150 노출일 동안 투여 받은 바 있다(피험자의 의료기록에 근거함). 만 6세 미만 피험자는 이전에 혈장유래 및 재조합 IX인자 농축제제를 50 노출일을 초과하여 투여 받았었다(피험자의 의료기록에 근거함).

만 12 세 미만의 소아환자에서 회복증가분이 22% 낮게 나타났으므로, 투여량의 조정이 필요하다. 최초 약동학 평가에서 두 연령 코호트의 평균 회복증가분([IU/dL]/[IU/kg])은  $0.67(\pm 0.16)$ 이었으며, 두 개 연령 코호트 중 낮은 연령의 코호트에서 수치가 더 낮았고( $0.59\pm 0.13$ ), 높은 연령군에서 수치가 더 높았다( $0.73\pm 0.16$ ). 만 6세-12세 미만 코호트의 평균 청소율은  $8.7\pm 1.2\text{mL}/(\text{kg}\cdot\text{hr})$  (중간값: 8.6, 범위: 6.9-10.8)인 것에 비해 만 6세 미만 코호트의 평균 청소율은  $10.6\pm 1.7\text{mL}/(\text{kg}\cdot\text{hr})$  (중간값: 10.5, 범위: 8.1-14.4)로 어린 연령 코호트에서 더 높았다.

만 12세 미만 환자를 대상으로 한 전향적, 공개, 비대조의 다기관 임상시험에서 26건의 출혈 에피소드(관절 7건, 근육 및 연조직 19건) 치료를 위해 총 41회의 주입이 있었다. 모든 출혈 에피소드에서 출혈이 억제되었다. 26건 중 23건(88.5%)은 1회 내지 2회의 주입으로 지혈이 이루어졌다. 만 12세 미만 소아의 연간 출혈률(ABR)은 평균  $2.7\text{건}\pm 3.14$ 였으며, 중간값은 2이고, 범위는 0-10.8이었다. 예방치료요법 중 연간 출혈률의 중간값은 소아 청소년 성인이 가 서로 유사하였다

## 8. 고령자에 대한 투여

이 약의 임상시험에는 65세 이상 환자가 포함되지 않았다. 고령 환자가 젊은 환자와 다르게 반응하는지 여부는 알려져 있지 않다. 고령자를 위한 용량은 개인별로 맞게 선택해야 한다.

## 9. 적용상의 주의

1) 정맥 주사만 가능하다.

2) 이 약의 지속적 정맥주입에 대한 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

3) 주입 전 불용성 이물과 변색이 있는지 확인한다. 용해 후 이 약은 맑은 무색이어야 한다. 용액에 이물이 있거나 혼탁할 경우 이 약을 사용하지 말고 구입한 곳에 알리도록 한다.

4) 제품의 투여, 투여 세트와 주사바늘의 처리에 주의한다. 혈액으로 오염된 주사바늘로 경피적 천자를 할 경우 HIV (AIDS)와 간염 등 전염성 바이러스를 전염시킬 수 있다. 상처가 발생하면 즉시 의료 처치를 받는다. 주사바늘은 일회 사용 후 날카로운 물건을 담은 용기에 넣는다.

5) 이 약은 용해 후 실온에서 3시간 내에 투여한다. 남은 약은 폐기한다.

6) 바이알의 용해 ; 이 약의 준비 및 용해에 관한 일반적인 지침은 아래와 같다. 항상 표면이 청결한 곳에서 작업하고 아래 절차를 시작하기 전에 손을 씻는다.

가. 용해 과정시 무균 조작하도록 한다.

나. 동결건조제 바이알과 용제 바이알은 실온이 되도록 한다.

다. 동결건조제 바이알과 용제 바이알의 마개를 제거한다.

라. 살균 용액으로 고무마개를 닦고 사용 전에 건조시킨다. 바닥이 평평한 곳에 바이알을 둔다.

마. BAXJECT II 기구 포장의 윗면을 벗겨내 개봉하는데, 이 때 내용물에 손이 닿지 않도록 주의한다(그림 A). 포장에서 기구를 꺼내지 않는다. BAXJECT II 기구는 동결건조제 바이알과 용제 바이알에 단회 사용하도록 유의한다. 따라서 두 번째 바이알을 용해하고, 주사기에 옮기려면 두 번째 BAXJECT II 기구가 필요하다.

바. 포장채로 뒤집어 투명한 플라스틱 스파이크를 용제 바이알 고무마개에 찔러 넣는다. 완전히 끼워지도록 똑바로 눌러준다(그림 B).

사. BAXJECT II 포장의 가장자리를 잡고 포장을 벗겨 낸다(그림 C). BAXJECTII의 마개는 제거하지 않는다. 노출된 흰색 플라스틱 스파이크를 만지지 않도록 주의한다.

아. 용제 바이알이 위로 올라오도록 연결된 기구를 거꾸로 뒤집고, 재빨리 흰색의 플라스틱 스파이크를 동결건조제 바이알의 고무마개에 똑바로 눌러 완전히 찔러 넣는다(그림 D). 진공에 의해 용제가 동결건조제 바이알 속으로 들어가게 된다.

자. 이 약이 완전히 녹을 때까지 부드럽게 흔들어 준다. 용해한 이후에는 냉각시키지 않는다.

## 7) 투여 (아래 그림 참조) :

가. 투여 시 플라스틱 주사기를 사용한다.

나. BAXJECT II 기구의 파란색 캡을 제거한다. 주사기가 고정될 때까지 시계 방향으로 돌려 주사기를 기구에 연결시킨다(그림 E). 심하게 꺾 조이지 않도록 한다. 주사기에 공기를 유입시키지 않는다.

다. 연결된 기구를 뒤집어 용해된 용액이 담긴 바이알이 위에 있도록 한다. 주사기 플런저를 천천히 뒤로 당겨 혼합액을 주사기로 뽑는다(그림 F).

라. 시계 반대방향으로 돌려 주사기를 분리한다. 적합한 주사바늘을 끼워 정맥주사한다. 환자가 이 약을 한 바이알 이상 투여 받을 경우, 바이알 여러 개의 내용물을 동일한 주사기에 넣을 수 있다.

마. 최대 주입 속도는 분당 10 mL이다.

