

알프로릭스주[혈액응고인자IX-Fc융합단백(rFIXFc), 에프트레노나코그-알파(유전자재조합)]

Alprolix inj.(eftrenonacog alfa[Coagulation Factor IX(Recombinant), Powder for Injection)

전문의약품

사노피-아벤티스 코리아



[원료약품 및 분량]

분말주사제 각 1바이알(표시역가 250, 500, 1000, 2000, 3000 IU) 중

■ 유효성분: 에프트레노나코그-알파(혈액응고인자IX-Fc융합단백(유전자재조합)(별규) 250, 500, 1000, 2000, 3000 아이.유

■ 첨가제: 백당, 폴리소르베이트20, 만니톨, L-히스티딘

첨부용제 1프리필드시린지 중

■ 용제: 0.325w/v%염화나트륨용액..... 5 mL

■ 첨부물: 바이알어댑터

첨부물 중

■ 첨부물: 워드인퓨전 세트, 멸균거즈, 멸균반창고(1회용)

[성상]

흰색-미황색의 동결건조 분말이 무색투명한 바이알에 든 주사제로, 첨부용제로 용해 시 입자가 보이지 않는 무색 투명-약간 불투명한 액

[효능효과]

B형 혈우병 (선천성 IX 인자 결핍증) 환자에서의

- 출혈의 억제 및 예방
- 수술전후 관리 (외과적 수술 시 출혈억제 및 예방)
- 출혈의 빈도 감소 및 예방을 위한 일상적 예방요법(routine prophylaxis)

[용법용량]

이 약은 재구성한 후 정맥주사용으로만 사용한다.

이 약은 B형 혈우병에 대한 치료경험이 있는 의사의 감독 하에 치료를 개시하여야 한다.

이 약의 투여 용량 및 기간은 IX인자 결핍정도, 출혈 부위 및 범위, 환자의 임상적 상태에 따라 결정된다.

환자의 약동학적반응 (반감기, 회복률(in vivo) 등) 및 임상적 반응이 다양할 수 있다. 이 약의 용량 및 투여빈도는 개별 환자의 임상적 반응에 따라 조정한다.

이 약에 대한 임상검사에서 IX인자의 활성도는 활성화 부분트롬보플라스틴 시간(activated partial thromboplastin time, aPTT) 시약 또는 사용한 표준품에 따라 다르게 나타날 수 있다 (사용상의 주의사항 '2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것 4) 실험실적 검사' 항 참고).

이 약 1 IU는 체중 kg 당 IX인자 혈중활성도를 1% [IU/dL]만큼 증가시킨다. IU/dL (또는 정상대비 %)로 표시하는 IX인자의 필요 용량 또는 예상 in vitro 최고 농도 증가량은 다음의 식을 사용하여 계산한다.

필요한 IX인자 증가치

IU/dL (또는 정상 %)	=	[총 용량 (IU) /체중 (kg)]	×	회복률(R) (IU/kg 당 IU/dL)
-----------------------	---	----------------------------	---	------------------------------

투여량 계산

용량(IU)	=	체중(kg)	×	필요한 IX 인자 증가 치 (IU/dL 또는 %)	×	회복률 (R) 의 역수 (IU/dL IU/kg) 당
--------	---	--------	---	--------------------------------------	---	---------------------------------------

12세 이상의 환자

용량(IU)	=	체중(kg)	×	필요한 IX 인자 증가 치 (IU/dL 또는 %)	×	0 . 9 8 5 (IU/kg per IU/dL) ¹
--------	---	--------	---	--------------------------------------	---	--

12세 미만의 환자

용량(IU)	=	체중(kg)	×	필요한 IX 인자 증가 치 (IU/dL 또는 %)	×	1 . 4 2 4 (IU/kg per IU/dL) ²
--------	---	--------	---	--------------------------------------	---	--

¹ 12세 이상의 환자에 대해 회복증가(incremental recovery) 값, 1.0154 IU/dL per IU/kg을 기초로 계산됨

² 12세 미만의 환자에 대해 회복증가(incremental recovery) 값, 0.7022 IU/dL per IU/kg 을 기초로 계산됨

12세 미만의 소아에서 용량 조절이 필요할 수 있다 (사용상의 주의사항 '5. 소아에 대한 투여' 항 참고). 12세 이상의 환자의 경우 용량 조절은 대체로 필요하지 않다.

출혈의 억제 및 예방 및 수술전후 관리

아래 출혈의 경우, FIX 활성도는 혈장 활성치 (% 또는 IU/dL) 이하로 떨어지면 안 된다. 출혈 억제 및 예방 및 수술 전후 관리를 위한 투여량은 다음 표1을 따른다.

표1. 출혈의 억제 및 예방 및 수술전후 관리를 위한 투여량

출혈 정도 및 수술의 유형	요구되는 순환 IX인자 농도 (IU/dL 또는 %)	투여 빈도/ 투여 기간(일)
경미한 출혈 조기 혈관절증, 근육 또는 구강 내	20-40	통증으로 확인할 수 있는 출혈이 멈추거나, 치유 될 때까지 48시간마다 반복 투여한다.
중등도 출혈 혈관절증, 근육 또는 혈중	30-60	통증 및 급성장애가 치유 될 때까지 24-48 시간 마다 반복 투여한다.
심한 출혈 (생명을 위협하는 출혈)	60-100	위험이 없어질 때까지 8-24시간 마다 반복 투여한다.
간단한 수술 (단순 발치 포함)	30-60	치유 될 때까지 필요한 경우 24시간 후에 반복 투여한다. 환자 및 상황에 따라 투여 간격을 최대 48시간까지 연장할 수 있다.
대수술	80-100 (수술 전, 후)	적절히 상처가 치유 될 때까지, 필요시, 8-24시간마다 반복 투여한 후, 최소 7일간 반복투여 하여 30 ~ 60 % (IU/dL)의 FIX 활성도를 유지시킨다.

일상적 예방요법

- 권장초회 투여량은 주 1회 50IU/kg 또는 10-14일 간격으로 1회 100 IU/kg 이다.
- 개별 임상반응에 기초하여 약물 투여요법을 조절한다.

[사용상의 주의사항]

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

이 약 및 이 약의 성분에 아나필락시스를 포함한 중증의 과민반응 병력이 있는 환자

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 1) 아나필락시스 및 과민반응: 아나필락시스를 포함한 알레르기성 과민반응이 응고인자 대체요법에서 나타날 수 있으며 이 약에서 보고되었다. 저해제의 생성은 이 약을 포함한 IX인자 제품에서 알레르기성 반응과 관련이 있으므로, 알레르기 반응을 경험한 환자들에서는 저해제의 존재여부를 평가한다. 아나필락시스로 진행할 수 있는 알레르기 반응의 초기 증상은 혈관부종, 흉부압박, 저혈압, 발진, 구역, 구토, 감각이상, 불안, 천명, 호흡곤란으로 나타난다. 과민성 증상이 일어나면 이 약 사용을 중단하고 적절한 처치를 시작한다.
- 2) 중화항체(저해제): 이전에 투여 경험이 없는 환자와 이 약의 투여 후에 IX인자에 중화항체(저해제)의 형성이 보고되었다. 적절한 임상적 관찰 및 실험실적 검사를 통해 모든 환자들에게서 저해제의 형성을 정기적으로 모니터링 한다. (4)항 참고). 저해제에 의한 알레르기 반응을 경험한 환자들을 평가하고, 특히 이 약의 노출 초기단계에서 급성 과민반응의 징후 및 증상을 면밀하게 관찰해야 한다. IX인자 저해

제를 지닌 환자의 차후 치료(challenge)에서 아나필락시스의 위험이 증가할 수 있다.

3) 혈전색전증 합병증: IX인자 제제의 사용은 혈전색전증 합병증의 발생과 관련 있으며, 특히 중심 정맥 카테터를 통해 지속적으로 투여 받은 환자에서 발생한다. 이 약은 bolus 정맥주사로 수 분에 걸쳐 투여해야 한다. 이 약의 지속적 정맥주입 투여의 안전성은 연구되지 않았다.

4) 실험실적 검사 :

- 적절한 IX인자 농도를 확인하기 위해 1단계응고시간분석법(one-stage clotting assay)을 통한 혈장 IX인자 활성농도를 측정한다. IX인자 활성농도 결과는 사용된 aPTT시약의 형태에 따라 영향을 받을 수 있다. 카올린 기반(kaolin-based)의 aPTT 시약을 사용한 1단계응고시간분석법 사용시 활성농도가 낮게 나올 수 있다.

- 혈장에서 예상된 IX인자 활성이 나타나지 않거나 권고된 양의 이 약 투여 시에도 출혈이 조절되지 않을 경우 IX인자 저해제의 발생을 모니터링 한다. IX인자 저해제 존재를 확인하기 위해 베타데스다 분석(Bethesda assay) 을 수행한다.

5) 신장증후군: IX인자 저해제를 보유하고 IX인자에 대한 알레르기 반응 이력이 있는 B형 혈우병 환자에서 IX인자 제품을 통한 면역관용유도(immune tolerance induction) 후 신장증후군이 보고되었다. 면역관용유도에 대한 이 약의 안전성과 유효성은 확립되지 않았다.

3. 약물이상반응

1) 임상적 경험

① 이전에 치료받은 환자(Previously treated patients, PTPs)

이 약은 중증의 B형 혈우병 (내인성 FIX 활성 2 % 이하)으로 이전에 치료받은 환자 (PTPs)를 대상으로 한 3건의 완료된 임상시험 Study 1, Study 2 및 Study 3에서 평가되었다. 총 153명의 임상시험 대상자가 투여 받았다. 30명(19.6 %)은 소아(12세 미만) 환자였고, 11명(7.2 %)은 청소년(12세 이상 18세 미만), 112명(73.2 %)은 성인(18세 이상) 이었다. 126명(82.4 %)의 임상시험 대상자가 최소 52주 동안 투여 받았고, 107명(69.9 %)의 임상시험 대상자는 최소 104주 동안 투여 받았다. 67명(43.8%)의 임상시험 대상자가 최소 208주 동안 투여받았다. 총 노출일 수 (EDs)는 26,106일로 임상시험 대상자 당 평균 165 (범위: 1-528) EDs 이었다. 이상사례는 총 561 환자-년수(subject-years)동안 확인되었다.

약물이상반응은 이 약을 투여 받은 임상대상자 153명 중 14명(9.2 %)에서 보고되었으며, 이 약 치료와 관련되거나 관련 가능성이 있다고 연구자에 의해 평가된 이상사례로 간주된다.

이전에 치료받은 환자(PTPs)에서의 약물이상반응은 표 2에 요약하였다.

이전에 치료받은 환자(PTPs)를 대상으로 한 임상시험에서 가장 흔하게 보고된 약물 이상반응(발생률≥ 1%)은 두통, 구강지각이상 및 폐쇄요로병증이었다.

약물이상반응으로 인한 임상시험의 중도탈락 임상시험 대상자는 없었다. 저해제는 검출되지 않았고 아나필락시스도 보고되지 않았다.

표2. 이전에 치료받은 환자(PTPs)에서 보고된 약물이상반응

기관분류	약물이상반응	N=153*	
		임상시험 대상자 수	빈도

		(%)	흔한 ($\geq 1 / 100$, <1/10)	흔하지 않은 ($\geq 1 / 1,000$, <1/100)
각종 신경계 장애	두통 어지러움 미각이상	2 (1.3) 1 (0.7) 1 (0.7)	흔한	흔하지 않은 흔하지 않은
각종 위장계 장애	구강 지각이상 입냄새	2 (1.3) 1 (0.7)	흔한	흔하지 않은
전신 장애 및 투여부위 병태	피로 주입부위 통증	1 (0.7) 1 (0.7)		흔하지 않은 흔하지 않은
각종 심장 장애	두근거림	1 (0.7)		흔하지 않은
신장 및 요로 장애	폐쇄요로병증 혈뇨 신장 산통	2 (1.3) 1 (0.7) 1 (0.7)	흔한	흔하지 않은 흔하지 않은
각종 혈관 장애	저혈압	1 (0.7)		흔하지 않은
대사 및 영양 장애	식욕 감소	1 (0.7)		흔하지 않은

*3건의 완료된 임상시험에서 이 약을 투여받은 이전에 치료 받은 153명의환자(PTPs)

② 이전에 치료받지 않은 환자(Previously untreated patients, PUPs)

B형 혈우병 (내인성 FIX 활성 2 % 이하)을 가진 이전에 치료받지 않은 환자(PUPs) 33 명을 대상으로 1건의 완료된 임상시험 Study 4에서 이 약의 안전성이 평가되었다. 등록 시 중위 연령은 0.6세 (범위 : 0.08-2세)이었다. 전체적인 치료 주 수의 중앙값은 83.01 (범위 : 6.7-226.7주)이었다. 출혈 발생 시 치료 요법에 대한 주 수의 중앙값은 22.86 (범위 : 0.3-164.2주)이었으며, 예방 치료 요법에 대한 주 수의 중앙값은 77.5 (범위 : 10.1-134.0주)이었다. 총 노출일 수 (EDs)는 2,233일이었다.

노출일 수가 최소 10일 이상인 임상시험 대상자 수는 28명 (84.8 %), 최소 20일 이상인 임상시험 대상자수는 26명 (78.8 %)이었으며, 노출일 수가 최소 50일 이상인 임상시험 대상자수는 21명 (63.6 %)이었다. 노출일(ED)의 중앙값은 임상시험 대상자 당 76일 (범위 : 1-137일)이었다.

이상사례는 총 57.51 환자-년수(subject-years)동안 확인되었다. 이 약으로 치료받은 33명의 환자 중 2명 (6.1 %)에서 약물이상반응이 보고되었다. 이전에 치료받지 않은 환자 1명 (3.0 %)에서 낮은 역가의 IX인자 저해제가 형성되었다.

이전에 치료받지 않은 환자(PUPs)에서의 약물이상반응은 표 3에 요약하였다.

표3. 이전에 치료받지 않은 환자(PUPs)에서 보고된 약물이상반응

기관분류	약물이상반응	N=33	
		임상시험 대상자 수 (%)	빈도
			흔한

			(≥1/100, <1/10)
혈액 및 림프계 장애	제IX 인자 억제*	1 (3.0)	흔한
전신 장애 및 투여부위 병변	주사부위 홍반	1 (3.0)	흔한
각종 면역계 장애	과민성*	1 (3.0)	흔한

* 이 약 투여 중 제IX인자 억제 및 과민성 사례는 한 명의 시험 대상자에서 발생하였음.

2) 시판 후 경험

시판 후 경험에서 아래의 약물이상반응이 보고되었다.

- 혈액 및 림프계 장애 : FIX 저해제 형성
- 각종 면역계 장애 : 아나필락시스를 포함한 과민성

4. 임부 및 수유부에 대한 투여

- 1) 임부 : 동물의 생식능력에 대한 연구는 수행되지 않았다. 이 약을 임신한 여성에게 투여했을 때 태아에게 해를 끼칠 수 있는지 또는 생식능에 영향을 줄 수 있는지 또한 알려지지 않았다. 임부에게 이 약은 반드시 필요한 경우에만 투여해야 한다.
- 2) 진통 및 분만: IX인자 대체요법이 진통 및 분만에 끼치는 영향에 대한 이용 가능한 정보는 없다. 잠재된 이익이 위험을 상회하는 경우에만 사용한다.
- 3) 수유부 : 이 약이 모유로 분비되는지는 알려지지 않았다. 많은 약이 모유로 분비되므로 수유중인 여성에게 투여하는 것에 주의가 필요하다.

5. 소아에 대한 투여

- 1) 이 약의 안전성, 유효성, 약동학이 이전에 치료받은 소아 환자(PTPs)를 대상으로 12세 이상, 18세 미만의 청소년 및 12세 미만 소아환자에서 평가되었다. 이 약의 안전성 및 유효성이 18세 미만(중앙값 : 0.6세, 범위 : 0.08-2세)의 이전에 치료 받지 않은 소아 환자(PUPs)에서 평가되었다. 청소년에서의 이 약의 용량 조절은 요구되지 않는다.
- 2) 12세 미만의 소아에서 높은 IX인자의 체중 보정된 청소율, 낮은 회수율을 보일 수 있다. 이러한 환자에서 체중 kg 당 더 높은 용량 및 더 빈번한 투여가 필요할 수 있다.

6. 고령자에 대한 투여

고령자가 젊은 임상시험 대상자와 다르게 반응하는지를 판단하기 위한 이 약의 임상시험에는 충분한 65세 이상의 임상시험 대상자가 포함되지 않았다.

7. 적용상의 주의

- 1) 주사 준비(주사액 조제)

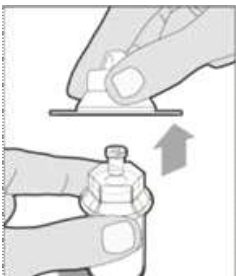
- ① 주사액 조제(reconstitution)는 무균조작(aseptic technique)되어야 하며 평평한 작업대를 사용해야 한다.
- ② 사용 전에 이 약의 바이알과 첨부용제의 프리필드시린지를 상온에 둔다.
- ③ 바이알의 플라스틱 캡을 제거하고 알코올로 바이알의 고무마개(rubber stopper)를 닦은 후, 고무마개가 마를 때까지 기다린다.
- ④ 바이알어댑터 포장물의 뚜껑을 완전히 제거한다. 바이알어댑터를 포장에서 꺼내거나 어댑터 포장의 안쪽을 만지지 말아야 한다.



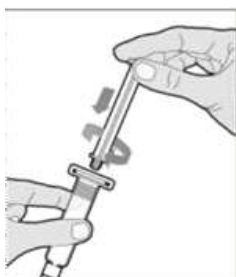
- ⑤ 바이알을 평평한 작업대 위에 두고 한손으로 바이알을 안정적으로 잡는다. 다른 손으로는 바이알어댑터를 바이알 위로 든다. 어댑터의 스파이크(뾰족한 부분)를 고무마개 바로위에 두고 직각으로 눌러 바이알의 마개 중심에 구멍이 나게 하여 완전히 끼워 넣는다.



- ⑥ 바이알어댑터로부터 포장 커버를 들어내어 제거한다.



- ⑦ 플런저 막대의 끝 둥근부분을 잡고, 플런저의 뾰족한 부분을 시린지 끝방향으로 시계방향으로 돌려서 완전히 장착한다. 이 약에 첨부된 주사액만 사용해야 한다.



- ⑧ 한쪽 손으로 볼록하게 솟은 부분이 캡 바로 아래에 오도록 용제가 든 시린지를 잡고 캡을 위로 향하게 한다. 만약 캡이 제거되었거나 완전하게 부착되어있지 않으면 사용하지 않는다.
- ⑨ 다른 한손으로는 캡을 잡고 90도의 각도로 구부려서 캡을 제거하면 시린지의 유리팁이 보인다. 시린지의 유리끝 또는 캡의 내부를 만지지 않는다.
- ⑩ 평평한 작업 대위에 바이알을 두고 시린지의 끝을 첨부의 어댑터 입구에 끼운다. 시린지를 시계방향으로 어댑터에 완전히 부착될 때까지 돌린다.
- ⑪ 천천히 플런저 막대를 밀어 용제를 바이알에 모두 주입한다. 플런저 막대는 이 과정 이후에 약간 상승할 것이다. 이것은 일반적인 현상이다.
- ⑫ 시린지가 어댑터에 여전히 연결되어 있는 상태에서, 부드럽게 바이알을 빙빙돌려 제품을 완전히 용해시킨다. 최종 용액은 투명 ~ 약간 불투명한 무색의 액이어야 한다. 흔들지 말아야 하며, 미립자 등이 관찰되면 조제된 이 약을 사용하지 않는다.
- ⑬ 플런저 막대를 완벽하게 밀어 넣고 바이알을 거꾸로 돌려 세운다. 천천히 플런저 막대를 빼내어 용액을 시린지로 끌어당긴다. 이 때 플런저 막대가 시린지 밖으로 완전히 빠져나오지 않도록 주의한다.
- ⑭ 시린지를 바이알어댑터로부터 부드럽게 돌려 제거한다. 이 때 시린지 끝 또는 캡의 내부를 만지지 않는다.
- ⑮ 조제된 주사액은 가능한 빨리 사용하되 조제 후 3시간 이내에 투여한다. 직사광선을 피해야 하며 조제 후 냉장보관해서는 안된다.

이 약 2개 이상을 통합(pooling)하기 위해서는 위의 ⑫단계 후 다음 절차에 따른다.

- ① 빈 시린지를 반 시계 방향으로 돌려 바이알어댑터로부터 제거한다. 큰 루어락(luer lock) 시린지가 다른 바이알(바이알어댑터가 부착되어 있는 부분)에 부착될 준비가 될 때까지 용제 시린지 또는 큰 루어락 시린지를 분리하지 않는다.
- ② 큰 루어락 시린지 부착에 필요하므로 바이알에 부착되어 있는 바이알어댑터를 그대로 둔다.
- ③ 분리된 큰 루어락 시린지를 시계방향으로 완전히 안쪽에 자리잡을 때까지 돌려 부착한다.
- ④ 천천히 플런저 막대를 밀어 용액을 시린지로 밀어 넣는다.
- ⑤ 이 통합 과정을 필요한 각 바이알만큼 반복하여 필요한 용량을 준비한다. 통합과정을 통해 필요한 용량이 준비되면, 큰 루어락 시린지를 이용하여 투여한다.

2) 주사 방법

이 약은 정맥주사용으로만 사용한다.

조제한 용액은 투여 전 육안으로 입자가 보이지 않는 무색의 용액임을 확인하고, 입자나 색상이 관찰될 경우 사용하지 않는다. 또한, 조제된 이 약은 동일한 튜브나 용기에 타약제와 함께 투여하지 않는다.

- ① 제자리에 고정될 때까지 시계 방향으로 돌려 인퓨전세트 튜빙(infusion set tubing)의 연결부 끝에 시린지를 부착한다.
- ② 플런저를 모든 공기가 시린지에서 제거될 때까지 밀어 넣어 이 약의 주입세트관의 끝에 다다르게 하되, 이 약이 바늘을 통해 빠져나가지 않게 한다.
- ③ 주입세트 관으로부터 바늘 보호 커버를 제거한다.
- ④ 이 약을 정맥주입한다. 투여속도는 환자가 편안한 수준에서 결정되어야 하고 분당 10 mL보다 빨라서는 안 된다.
- ⑤ 이 약을 주입 후 주입세트를 제거하고 적절히 폐기한다.

8. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 차광하여 외부포장상자에 넣어 보관한다.
- 2) 2℃~8℃에서 보관한다.
- 3) 냉동보관하지 않는다. 냉동은 용제 프리필드시린지에 손상을 준다.
- 4) 상자, 바이알, 시린지에 표기된 유효기간이 지난 제품이나 용제는 사용하지 않는다.
- 5) 조제된 주사액은 직사광선을 피하여 30℃ 이하 실온에서 3시간 이내로 보관가능하다. 주사액 조제 후 3시간 이내에 사용되지 않은 약은 폐기해야 한다.
- 6) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
- 7) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지 면에서 바람직하지 않으므로 유의한다.

포장단위: 1 바이알/팩(바이알(250아이.유)),1 바이알/팩(바이알(500아이.유)),1 바이알/팩(바이알(1000아이.유)),1 바이알/팩(바이알(2000아이.유)),1 바이알/팩(바이알(3000아이.유))

저장방법: 밀봉용기, 냉장(2-8℃), 차광보관

사용기간: 외부포장참조

제조회사: Bioverativ Therapeutics, Inc., 미국, 225 Second Avenue, Waltham, MA 02451

제 조 자: (일부공정위탁제조) Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG, 독일, Eisenbahnstrasse 2-4, 88085, Langenargen

(일부공정위탁제조) Sharp Corporation, 미국, 7451 Keebler Way (Bldg 1), 7384 Penn Drive (Bldg 4), Allentown, PA 18106

(일부공정위탁제조) Rechon Life Science AB, 스웨덴, Soldattorpsvägen 5, Limhamn, 216 13

(일부공정위탁제조) Biogen, Inc., 미국, 5000 Davis Drive, Research Triangle Park, NC 27709

(일부공정위탁제조) Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG, 독일, Schuetzenstrasse 87 and 99-101, 88212, Ravensburg

수 입 자: (주)사노피-아벤티스 코리아, 서울

판 매 자: (주) 사노피-아벤티스 코리아 서울특별시 서초구 반포대로 235 (반포동, 반포동오피스빌딩 1) / 대표전화: (02)2136-9000

※본 의약품은 엄격한 품질관리를 필한 제품입니다. 만약 구입시 유효기한 또는 사용기한이 경과되었거나, 변질변패 또는 오손된 제품이 발견될 경우에는 구입한 병원/약국을 통하여 교환하여 드립니다.

최종문안개정년월일: 2021년 2월 15일