사용상의주의사항

제형 × 함량

주사제; 5mL 바이알 (5mg/5mL)

금기사항

없음

경고 및 주의사항

1. 아나필락시스 및 알레르기 반응

아나필락시스와 심각한 알레르기 반응이 나글라자임을 주입하는 동안 혹은 주입 후 최대 24시간 동안 환자에게서 관찰되었다. 일부 반응은 생명에 위협적이었으며 아나필락시스, 쇼크, 호흡장애, 호흡곤란, 기관지경련, 후두부 부종과 저혈압을 포함했다. 만일 아나필락시스 또는 다른 심각한 알레르기 반응이 일어나면, 나글라자임의 주입을 즉시 중단하고 적절한 의학적 치료가 시작되어야 한다. 나글라자임을 주입하는 동안 아나필락시스나 다른 심각한 알레르기 반응을 경험한 환자는 다시 시도할 때 주의를 해야 하며, 주입하는 동안 응급 소생(에피네프린 포함)을 위해 적절히 훈련된 인원과 장비가 사용 가능하여야 한다.(이상반응 참조)

2. 면역 매개 반응

막성사구체신염을 포함하는 제 3형 면역 복합 매개 반응은 다른 효소 대체 요법과 마찬가지로 나글라자임에서도 관찰되어왔다. 만약 면역 매개 반응이 발생한다면, 나글라자임의 투약 중단을 고려해야 하며, 적절한 의학적 치료가 시작되어야 한다. 나글라자임의 재투약의 위험성과 이점은 면역 매개 반응을 고려해서 결정해야 한다. 몇몇 환자들은 성공적으로 재투약 하였으며 엄중한 임상 감독하에 나글라자임의 투여를 지속해 왔다.(이상반응 참조)

3. 급성 심장호흡부전의 위험성

유체 부피 과부하에 민감한 환자에게 나글라자임을 투여할 때 주의가 필요하다; 예를 들면, 20Kg나 그 미만인 환자, 급성 기저 호흡기 질환 환자, 혹은 심장 과/또는 순환계의 기능이 저하된 환자 에게서 울혈성 심부전을 유발할 수 있기 때문이다. 적절한 의학적 지원과 감시방법이 즉시 가능한 상태에서 나글라자임을 주입 해야 하며, 몇몇 환자는 환자의 개인적인 요구에 따라 장기적인 관찰이 필요하다.(이상반응 참조)

4. 투약과 관련된 급성 호흡기계 합병증

수면중 무호흡증은 MPS VI 환자에게 일반적 증상이고 항히스타민제의 전처치는 무호흡 증상 발현의 위험을 증가시킬 수도 있다. 치료 시작 전 기도 개방을 하여야 하는가에 대해 평가한다. 수면 중에 산소 보충 또는 지속적 기도 양압 처치술(CPAP)을 받는 환자는 이 약을 주입하는 동안 주입 반응 또는 항히스타민 사용에 의하여 유도된 심각한 졸음/수면이 발생할 경우 이 치료법을 바로 시작할 수 있도록 하여야 한다.

급성 열성 질환이나 호흡기 질환을 가진 환자에 대해서는 나글라자임의 주입 중 급성 호흡기계 저하의 가능성이 있어서 이 약의 주입을 미루는것을 고려하여야 한다.

5. 주입 반응

주입 반응의 잠재성 때문에 투여 전 항히스타민제를 투여 받아야 한다.(경우에 따라 해열제를 추가로 투여할 수 있다.) 항히스타민제를 사용한 통상의 전치료에도 불구하고, 이약으로 치료받은 59명의 환자 중 33명에게

서 몇몇 심각한 주입반응이 나타났다. 주입 중 중대한 이상 반응은 후두부 부종, 호흡곤란, 어지러움, 구역, 구토, 두드러기, 호흡장애, 혈관부종, 유사 아나필락시스 반응이었다. 심각한 이상 반응은 두드러기, 흉통, 발진, 호흡곤란, 무호흡증, 후두부 부종, 결막염 이었다.(이상반응 참조)

주입 반응과 관련된 가장 흔한 증상은 발열, 오한, 발진, 두드러기, 무호흡증, 구역, 구토, 가려움, 홍반, 복부통증, 고혈압과 두통이었다. 호흡장애, 흉통, 저혈압, 혈관부종, 결막염, 떨림과 기침 또한 보고되었다. 주입반응은 나글라자임 치료 후 빠르게는 1주에서 느리게는 146주 즈음에 시작되었다. 환자 33명중 23명이 여러 번 주입하는 동안 연속된 주는 아니더라도 항상 주입 반응이 재발하였다.

증후는 전형적으로 주입 속도를 늦추거나 주입을 일시적으로 중단하고 추가 항히스타민제, 해열제, 때로는 코르티코스테로이드를 투여함으로써 개선되었다. 대부분의 환자들은 주입을 끝마칠 수 있었다. 그 이후 주입에서는 이 약 투여 속도를 늦추고 예방적으로 항히스타민을 추가하고, 더 심각한 반응의 경우에는 예방적으로 코르티코스테로이드를 추가하였다.

만일 심각한 주입 반응이 나타난다면, 이 약의 투여를 즉시 중단하고 적절한 처치를 실시한다. 심각한 반응이 일어난 후 이 약을 재투여할 경우에는 위험성과 유효성을고려해야한다. 환자들이 주입 반응을 나타내기 쉽도록 하는 어떠한 요인도 확인되지 않았다. 주입 반응의 심각도와 항-갈설파제 항체의 역가 사이에는 관련이 없었다.

6. 척수/경수 압박

척수 장애의 결과로 발생하는 척수/경수 압박(이하 SCC)은 MPS VI 환자에게 심각한 합병증으로 알려져있다. SCC는 나글라자임을 투여받는 환자를 포함하는 질병에서 자연적으로 발생하는 것으로 예상된다. 감압 수술을 요하는 SCC의 발병이나 악화를 경험한 나글라자임으로 치료한 환자들을 대상으로 시판 후 조사가 진행되었다. MPS VI 환자들은 척수/경수 압박의 증상이나 징후(등의 통증, 압박의 정도에 따른 수족마비, 요/대변 실금을 포함)를 감시해야 하며 적절한 치료를 받아야 한다.

이상 반응

임상시험 중 이상 반응

임상시험이 매우 다양한 상태에서 실시되기 때문에, 관찰된 이상반응율이 다른 약물의 임상시험에서 관찰된 비율과 직접적으로 비교할 수 없고, 실제 임상에서 발견되는 비율과 다를 수 도 있다.

나글라자임의 임상은 무작위배정, 이중맹검, 위약대조 시험이었으며 19명의 환자에게 1mg/Kg의 나글라자임을 주별로 투여하였으며 20 명의 환자에게는 위약을 투여하였다; 39명의 환자 중 66%가 여성이었으며, 62%는 백인이었고, 히스패닉계가 아니었다. 환자는 5세에서 29세까지의 연령대였다. 나글라자임 치료 환자는 위약 투여 환자보다 대략 3세 정도 나이가 많았다.

이 시험에서 중대한 이상 반응은 무호흡증, 발열과 호흡곤란이다. 심각한 이상 반응은 흉통, 호흡장애, 후두부 부종과 결막염이다. 처치가 필요한 가장 흔한 이상 반응은 주입 반응 이었다.

표1은 위약대조시험기간 동안 위약군에 비해 환자수가 최소 2명이상 많이 발생한 이상반응이 정리되어 있다.

표1. 위약-대조군 시험에서 위약그룹 보다 나글라자임그룹에서 적어도 2명의 환자 이상에서 발생한 이상 반응

이상 반응	나글라자임 (19명)	위약(20명)
	환자수(%)	환자수(%)
전체	19 (100)	20 (100)
복통	9 (47)	7 (35)
귀 동통	8 (42)	4 (20)
관절통	8 (42)	5 (25)
동통	6 (32)	1 (5)
결막염	4 (21)	0
호흡장애	4 (21)	2 (10)
발진	4 (21)	2 (10)

오한	4 (21)	0
흉통	3 (16)	1 (5)
인두염	2 (11)	0
무반사	2 (11)	0
각막 혼탁	2 (11)	0
위장염	2 (11)	0
고혈압	2 (11)	0
권태	2 (11)	0
비충혈	2 (11)	0
배꼽탈장	2 (11)	0
청각장애	2 (11)	0
* 위약그룹 20명의 환자 중 1명이 4주차 주입 후 탈락		

3개월부터 29세까지의 MPS VI 환자를 대상으로 0.2mg/kg(2명), 1mg/kg(55명), 2mg/kg(2명)의 나글라자임을 투여한 네 건의 공개 임상시험이 행해졌다. 나글라자임의 권장용량(1mg/kg)에 평균 138주간(범위 : 54~261주) 노출되었다. 두 명의 유아(12.1개월,12.7개월)는2mg/kg의 나글라자임에 각각 105주,81주간 노출되었다.

표1에 나열된 것에 추가로, 공개 임상시험에서 가려움, 두드러기, 발열, 두통, 구역과 구토를 포함한 흔한 이상반응이 관찰되었다. 처치가 필요한 가장 흔한 이상 반응은 주입 반응 이었다. 중대한 이상반응은 후두부 부종, 두드러기, 혈관부종과 다른 알레르기 반응이다. 심각한 이상반응은 두드러기, 발진, 복부 통증이다.

4건의 공개 임상시험(최대 261주 치료)에서 관찰된 이상 반응은 이중맹검 위약대조 시험과 비교하여 양상 및 정도에서 크게 다르지 않았다. 나글라자임으로 치료받는 동안 이상 반응으로 치료를 중단한 환자는 없었다.

면역원성

나글라자임으로 치료받은 환자의 98%에서 치료 4-8주 내에 갈설파제 항체의 존재를 확인할 수 있는 항-갈설파제 IgG항체가 발생하였다.(네 건의 임상시험에서). 위약대조 시험에서 나글라자임으로 치료받은 19명의 환자에서 혈청 샘플은 임상 결과 측정에서 항-갈설파제 항체와 가능한 관계로서 평가되었다. 나글라자임으로 치료받은 19명 환자 모두에게서 갈설파제에 특정한 항체가 나타났다; 그러나, 분석은 총 항체 역가, 중화항체 혹은 IgE 항체, 주입과 관련된 반응들, 뇨 GAG, 혹은 지구력 측정 사이에서 일관적인 예측 관계는 없는 것으로 드러났다. 항체는 세포의 흡수가 아닌 효소 활동을 억제하는 능력으로 평가되었다.

자료는 특이 분석을 이용하여 갈설파제에 대한 항체 양성 반응을 나타낸 환자들의 비율을 나타내며, 분석의 민감도와 특이도에 크게 의존하고 있다. 추가적으로, 분석에서 나타난 항체의 발생률은 시료의 취급, 시료 채취 기간, 병용 약물, 잠재해 있는 질병 등 여러 요인에 의해 영향을 받는다. 이러한 이유로, 다른 약물에 대한 항체의 발생률로 이 약에 대한 항체의 발생률을 비교하는 것은 옳지 않다.

시판 후 조사

다음의 이상 반응은 나글라자임의 시판 후 사용기간 동안 확인된 것이다. 이러한 반응은 불확실한 크기의 인원으로부터 보고되기 때문에, 그것의 빈도를 추정하거나 약물 노출에 대한 인과 관계를 확립하는 것이 항상 가능한 것은 아니다.

임상 시험에서 보고된 주입 반응뿐만 아니라, 세계적인 시판후 조사에서 나글라자임을 주입하는 동안에 아나필락시스, 쇼크, 저혈압, 기관지경련, 호흡장애와 같은 심각한 반응이 발생했다.

추가적인 주입 반응은 발열, 홍반, 창백함, 서맥, 빈맥, 저산소증, 청색증, 빈호흡, 지각이상이다.

시판 후 조사 기간 동안, 1건의 사구체신염이 있었고 드물게 혈소판감소가 보고되었다. 사구체신염의 경우에, 신장 생검에서 사구체안의 갈설파제-면역글로불린 복합체가 드러났다. 사구체신염과 혈소판감소 모든 경우에서, 환자들은 성공적으로 재투여를 했고 나글라자임 투여를 지속하고 있다.

상호작용

약물상호작용에 대해 연구가 진행된 바 없다.

특정 집단에서의 사용

발암, 돌연변이 유발, 생식능력 장애

발암 가능성을 평가하기 위한 동물에서의 장기 연구 혹은 돌연변이 가능성을 평가하기 위한 연구는 갈설파제로는 진행되지 않았다.

갈설파제3.0mg/kg(신체 표면적에 기초하여 인간에게 권장되는 1.0mg/kg의 약 0.5배)의 정맥 투여는 암수 래트에서 생식력이나 번식율에 영향을 끼치지 않았다.

임부 투여(카테고리 B)

임부에 대해 적절하고 잘 통제된 시험은 아직 행해지지 않았다. 래트에서 1일 체중 kg당 3mg의 용량까지 정맥투여를 하고(사람의 체표면적에 기초한 권장 투여용량인 1mg/kg의 0.5배 해당량), 토끼에서 1일 체중 kg당 3mg의 용량까지 정맥투여를 한(사람의 체표면적에 기초한 권장 투여용량인 1mg/kg의 0.97배 해당량) 생식능력시험을 실시한 결과 이 약에 의한 생식능력저하나 태아 독성 등은 발견되지 않았다. 임부에 투여할 경우 꼭 필요하다고 판단되는 경우에만 투여한다.

수유부 투여

나글라자임이 모유로 분비되는지 알려진 바 없다. 많은 의약품이 모유로 분비되기 때문에, 이 약을 수유부에 투여할 경우 주의가 필요하다.

소아 투여

주된 환자가 소아인 5세에서 29세까지의 56명 환자에서 나글라자임의 임상시험이 행해졌다. 추가로, 공개 임상 시험에서 4명의 유아(3개월~12.7개월)에게 나글라자임(1mg/kg:2명, 2mg/kg:2명)으로 치료를 행했다. 유아에서의 안전성 결과는 5세에서 29세까지의 환자에서 관찰된 결과와 일관성이 있었다.(이상 반응 참조)

고령자 투여

이 약은 29세 이상의 환자를 대상으로 임상시험이 실시되지 않았다. 성인 환자가 소아 환자와 다른 반응을 나타내는가에 대한 여부는 알려진 바 없다.

과량투여시 처치

이 약을 과량 투여한 경우가 없다.

보관 및 취급상의 주의사항

2~8℃(36~46℉)에서 냉장보관하고 얼리거나 흔들지 않는다.

차광 보관한다.

유효기간이 만료된 후 사용하지 않는다.

이 제품에는 어떠한 보존제도 포함되어 있지 않다.

저장방법 : 밀봉용기, 냉장보관(2℃~8℃)