사용상의주의사항

1. 경고

이 약 투여 중에 일부 환자들에서 생명을 위협하는 아나필락시스 반응이 나타난 바 있으므로 이 약을 투여할 때 적절한 응급처치 준비를 해두어야 한다. 호흡기 기능 저하 또는 급성 호흡기 질환이 있는 환자는 주입반응에 의해 호흡기 장애의 중대한 급성악화가 발생할 위험이 있으므로 추가적인 모니터링이 필요하다.

2. 이상사례

1) 임상 시험 경험

임상시험이 광범위하게 다양한 상태에서 진행되었기 때문에, 임상시험 중에 관찰된 이상사례의 비율이 다른 의약품에 대한 임상 시험에서의 이상사례 비율과 직접적으로 비교될 수는 없으며, 또한 실제 임상 진료 중 관찰되는 이상사례의 비율을 나타내지도 않는다.

임상시험에서 이 약을 투여하여 보고된 가장 중대한 이상사례는 아나필락시스 반응과 알러지 반응이었다. 임상시험에서 보고된 대부분의 이상사례는 질환 관련 반응이거나 시험약과 관련이 없는 반응이었다. 임상시험 중에 나타난 가장 흔한 이상사례는 주입 반응으로 그 발생 빈도는 이 약을 계속 투여함에 따라 감소되었으며, 중증도 면에서 대부분 경증 내지 중등도로 분류되었다. 치료가 필요한 대부분의 주입 반응은 주입 속도를 줄이고, 일시적으로 주입을 중단하고/거나 해열제 및/또는 항히스타민제를 추가로 투여함으로써 개선되었다.

① 6세 이상 환자

6~43세의 MPS I형 환자 45명을 대상으로 한 26주간의 이중맹검, 위약대조 임상시험(시험 1)이 실시되었다. 이 시험의 대상 환자는 성별이(남성 : 22명, 여성 : 23명) 고르게 분포되었으며, 전체 환자 45명 중 1명은 헐러 증후군, 37명은 헐러-쉬에, 나머지 7명은 쉬에 증상의 환자로서 임상적으로 분류되었다. 환자들은 이 약을 체중 당 0.58mg 씩 1주일에 1회 또는 위약을 26주간 투여받았다. 모든 환자에게 주입 전 해열제 및 항히스타민제 처치를 하였으며, 이 약을 투여받은 환자 32%(7/22)에서 주입 반응이 발생하였다. 투여 군과 상관없이 가장 흔히 보고된 주입 반응은 홍조, 발열, 두통, 발진이었으며, 홍조는 이 약을 투여한 환자 중 5명(23%)에게서 나타났다. 다른 반응들은 더 드물게 나타났다. 드물게 나타나는 주입반응으로는 혈관부종(얼굴 부종 포함), 저혈압, 감각이상, 열감, 다한증, 빈맥, 구토, 등통, 기침이 있었다. 다른 보고된 이상사례로는 기관지경련, 호흡곤란, 두드러기, 가려움증이 있었다.

다음의 표3은 위약 투여군에 비해 이 약 투여군에서 적어도 2명 이상에서 발생한 이상사례와 임상검사치 이상들이다.

표3. 26주간 진행된 위약 대조시험 1에서 위약 투여군에 비해 이 약 투여군에서 적어도 2명 이상에서 발생한 이상사례 요약 (환자수(%))

* 이상사례는 MedDRA System의 용어 기준에 따라 분류, 정리되었다.

이상사례	이 약 투여군(22명) 환자수(%)	위약 투여군(23명) 환자수(%)
혈액 및 림프계 장애 저혈소판증	 2(9)	 0
안과 장애 각막혼탁	 2(9)	 0
전신 장애 및 투여 부위 상태 흉통 얼굴 부종 중력 부종(gravitational edema) 주사 부위 통증 주사 부위 반응	 2(9) 2(9) 2(9) 2(9) 4(18)	 0 0 0 0 2(9)
간 및 담도계 장애 고빌리루빈혈증	 2(9)	 0
감염 및 침습		

농양 상기도감염	2(9) 7(32)	0 4(17)
신경계 장애 과다반사 감각이상	 3(14) 3(14)	 0 1(4)
피부 및 피하조직 장애 발진	 8(36)	 5(22)
혈관계 이상 저혈압 정맥 투여의 어려움 (poor venous access)	 2(9) 3(14)	 0 0

위약-대조 시험(시험1)을 마친 45명의 환자는 모두 52주간의 공개, 비대조 시험(open-label, uncontrolled extension)(시험2)을 통해 이 약의 치료를 계속하였다. 환자 모두 이 약을 체중 당 0.58mg/kg으로 1주일에 1회씩 최대 182주까지 투여받았다. 시험2에서 보고된 가장 중대한 이상사례는 아나필락시스 반응과 알러지 반응이었다. 치료가 필요한 가장 흔한 이상사례는 주입 반응으로 이 약을 투여받은 환자의 49%(22/45)에서 발생했다. 가장 흔히 보고된 주입 반응은 발진(13%), 홍조(11%), 발열(11%), 두통(9%), 복부의 통증 또는 불편감(9%), 주사부위 반응(9%)이었다. 빈도가 낮았던 주입 반응은 구역(7%), 설사(7%), 열감·냉감(7%), 구토(4%), 가려움증(4%), 관절통(4%) 및 두드러기 (4%)였다. 추가적으로 흔한 이상사례에는 등통 및 근골격계 통증이 포함되었다.

② 6세 미만 환자

6개월~5세(환자 모집시) MPS I 환자 20명을 대상으로 한 52주간의 공개, 비대조 시험(시험3)에서, 전체 환자 20명 중 16명은 헐러증후군, 4명은 헐러-쉬에 증상을 가지고 있었다. 환자 모두 이 약을 0.58mg/kg 용량으로 1주일에 1회씩 26주 동안 및 최대 52주까지 투여받았다. 모든 환자는 이 약 주입 전 해열제 및 항히스타민제 처치를 받았다. (관련성과 상관없이) 시험3에서 가장 흔히 보고된 중대한 이상사례는 중이염(20%)과 이 약의 주입용 정맥카테타 삽입(15%)이었다.

주입 반응의 특성이나 중증도는 시험 1, 2에서의 증상이 덜 심한 성인 환자와 시험 3에서의 증상이 더 심한 소아 환자 사이에서 유사성을 보였다. 시험3에서 가장 흔히 보고된 이상사례는 주입 반응으로 이 약을 투여받은 환자의 35%(7/20)에서 나타났으며, 이에는 발열(30%), 오한(20%), 혈압 상승(10%), 빈맥(10%), 산소포화도 감소(10%)가 포함되었다. 5% 이상의 환자에게서 나타난 다른 주입 반응은 창백, 떨림, 호흡곤란, 쌕쌕거림, 비빔소리(폐), 가려움, 발진이었다.

2) 면역원성

임상 시험에서 이 약을 투여했던 102명 중 99명의 환자(97%)가 이 약에 대한 IgG 항체에 양성반응을 나타냈다. 이 약을 무력화시키는 가능성을 가진 이 약의 항체에 대한 임상적인 유의성은 알려진 바 없다. 세포 섭취의 항체 중화에 대한 가능성은 평가된 바 없다.

젠자임알두라자임 특이 IgG 결합 항체에 대한 ELISA(Enzyme-linked immunosorbent assay)를 사용하여 이 약에 대한 항체에 양성반응을 나타낸 환자들의 비율은, 역가로써는 57명, μL 당 흡광도 유닛으로써 42명이 보고되었으며, 이는 RIP(radio-immunoprecipitation)로 확인되었다. 역가 유닛 및 OD/μL 유닛에서 젠자임알두라자임 항체 농도의 관련성은 확립된 바 없다.

시험 1 및 시험 2에서 중증의 주입 반응을 나타내었던 9명의 환자들을 대상으로 젠자임알두라자임 특이 IgE 항체 및 보체 활성에 대한 시험을 실시하였다. IgE에 대한 시험은 ELISA로, 보체 활성에 대한 시험은 퀴델 효소 면역분석법(Quidel Enzyme Immunoassay)으로 실시되었다. 환자 9명 중 한명의 환자에게서 두드러기 및 기도 폐색 증상을 보이는 아나필락시스 반응이 나타났으며, 젠자임알두라자임 특이 IgE 결합 항체 및 보체 활성 모두에 양성반응이 나타났다. 5세 이하 환자를 대상으로 한 공개 임상 시험(시험3)에서는 IgE에 양성을 나타낸 환자는 없었다.

그 밖에 다른 알러지 반응도 이 약을 투여받은 환자에게서 관찰되었다.

시판 후에, 환자의 약 1%에서 중대하거나 중증의 주입 알러지 반응이 나타났으며, IgE에 양성을 나타내었다. 이 IgE 양성 환자 중 일부는 치료를 중단하였으나, 다른 일부는 재투여에 성공하였다. IgE 항체의 임상적 유의성은 확립된 바 없다.

모든 치료 단백질과 마찬가지로, 면역원성에 대한 잠재성은 존재한다. 항체 형성의 발생률은 분석의 민감도와 특이도에 상당히 영향을 받는다. 또한, (중화 항체를 포함하여) 분석 시 관찰된 항체 양성률은 시료의 취급, 시료 채취의 시간, 병용 약물, 기저 질환 등등의 여러 요인에 영향을 받는다. 이러한 이유로, 다른 약물에 대한 항체의 발생률과 이 약에 대한 항체의 발생률을 비교하는 것은 잘못된 것이다.

3) 시판 후 경험

다음의 이상사례들은 이 약의 허가 이후 사용 중 확인된 것이다. 이들 이상사례들은 불확실한 규모의 인구에서 자발적으로 보고된 것이기 때문에 신뢰할만한 발생빈도를 예측하거나 약물 노출과의 인과관계를 규명하는 것이 항상 가능하지는 않다.

이 약과 관련한 시판후 조사에서, 중증이면서 중대한 주입 반응이 보고되었고, 이 중 몇몇 반응은 아나필락시스 쇼크와 후두부종을 포함하는 생명을 위협하는 반응이었다. 이 약 치료와 함께 시판 후에 (관련성과 상관없이) 사망으로 이어진 이상사례에 심폐정지, 호흡부전, 심장부전, 폐렴이 포함되었다. 이러한 반응은 중대한 잠재 질환을 가진 MPS I형 환자에서 보고되었다. 다른 추가적인 이상사례로는 피로, 말초부종, 홍반, 청색증이 있었다.

이 약을 투여한 환자에게서 나타난 혈관 밖 유출에 대한 보고가 소수 있었다. 혈관 밖 유출과 관련한 조직 괴사에 대하여 보고된 바는 없었다.

3. 일반적 주의

1) 아나필락시스 및 알러지 반응

아나필락시스 및 중대한 알러지 반응이 이 약을 투여하는 중 또는 투여후 최대 3시간이내에 일부 환자들에게 관찰되었다. 이 반응 중 일부는 생명을 위협하는 것이었으며 호흡부전, 호흡곤란, 후두천명, 빈호흡증, 기관지경련, 기도폐색증, 저산소증, 저혈압, 서맥, 두드러기가 나타났다. 만약, 아나필락시스 또는 다른 중대한 알러지반응이 발생하면, 즉시 이 약의 투여를 중지하고 적절한 의학적 처치를 시작하여야 한다. 만약 MPS I 환자들에게 에피네프린의 사용을 고려한다면, 이 환자군에서 관상동맥 질환의 발생률이 높기 때문에 주의하여 투여 하여야 한다. 치료에는 소생법, 기계적호흡장치, 응급 기관 절개술과 입원치료, 흡입용 베타 아드레날린 작용제, 에피네프린, 정맥 코르티코스테로이드 치료가 포함된다.

이 약의 임상시험과 시판후조사에서 약 1%의 환자들이 중증이거나 중대한 알러지 반응을 경험하였다. MPS I 환자의 경우 선재해 있던 상기도 폐색이 일부 증상을 심각하게 만들었을 수 있다. 중증의 알러지 반응의 가능성에 대비하여 이 약을 투여할 때 적당한 응급처치를 준비해 두어야 한다. 반응이 재발할 가능성이 있으므로, 처음에 중증의 반응이 나타난 환자들은 장기적인 관찰을 필요로 한다.

아나필락시스 또는 중증의 알러지반응 때문에 중단했던 이 약을 재투여하는 경우에는 위험성과 이득을 고려해서 결정해야 한다. 만약 재투여가 결정된 경우, 적절한 소생술과 함께 철저한 주의가 필요하다

2) 주입과 관련된 급성 호흡기 합병증

급성 열성 혹은 호흡기 질환이 있는 환자는 이 약 투여 시 주입 반응의 위험이 높다. 따라서 이 약 투여 전에 환자의 임상상태에 주의를 기울여야 하며 이 약의 주입을 연기할 것을 고려한다. 급성 기관지염과 저산소증 증상이 있는 환자 1명은 이 약을 처음으로 주입하는 동안 증가된 빈호흡증이 나타났으나 별다른 치료없이 증상은 해소되었다. 이 환자의 호흡 증상은 주입을 완료한지 30분 이내에 회복하였고 기관지확장제에 반응하였다. 주입 후 약 6시간 후에, 이 환자는 기침을 한 다음 호흡이 정지되었고, 사망하였다.

수면 무호흡증은 MPS I 환자에게서 흔하게 나타난다. 이약의 치료를 시작하기 전에 기도 열림에 대한 평가를 고려하여야 한다. 수면 중 산소 공급 또는 지속적 양압술 (CPAP)을 실시하는 환자들은 주입 반응 또는 항히스타민제로 야기된 극도의 졸음이나 수면에 대비하여 반드시 주입중에 이 치료법들이 준비되어 있어야 한다.

3) 급성 심폐부전의 위험

이 약을 체액 과부하가 되기 쉽거나 또는 급성 기저 호흡기 질환이 있거나 심장 및/또는 호흡기능이 저하되어 수분섭취를 제한 할 것을 권고 받은 환자에게 투여할때에는 주의하여야 한다. 이 환자들은 주입 중 심장 또는 호흡 상태의 중대한 악화가 발생할 위험이 있다. 이 약 주입 중에는 적절한 의학적 처치나 모니터링 방법이 준비되어 있어야 한다. 몇몇 환자는 각 환자의 필요성에 근거하여 관찰시간의 연장이 필요할 수 있다.

4) 주입반응

주입반응의 가능성 때문에 환자들은 이 약 투여 전에 해열제 및/또는 항히스타민제를 투여 받아야 한다. 주입 반응이 나타난 경우 전처치에 상관없이 주입속도를 늦추거나 일시적 주입 중단 및/또는 해열제와 항히스타민제를 추가로 투여하면 증상을 완화시킬 수 있다.

4. 상호작용

약물상호작용에 대해 정식으로 연구가 진행된 바 없다.

5. 임부, 수유부, 가임여성, 신생아, 유아, 소아, 고령자에 대한 투여

1) 임부 투여 (카테고리 B)

사람에게 사용하는 용량의 6.2배에 달하는 용량을 수컷 및 암컷 랫트에 투여하여 발생 독성 시험을 한 결과 이 약에 의한 생식능력 손상이나 태아 독성 등은 발견되지 않았다. 그러나, 임부에 대한 적절한 대조군 시험은 이루어지지 않았다. 동물시험에 대한 결과가 항상 사람에게도 적용되는 것이 아니기 때문에 임부에게 투여할 경우 꼭 필요하다고 판단되는 경우에만 투여한다.

2) 수유부 투여

이 약이 유즙을 통해 분비되는 지에 대해서는 알려진 바 없지만, 많은 약들이 유즙으로 분비되기 때문에 수유부에 이 약을 투여하는 경우에는 주의가 요망된다.

3) 분만

분만 중 이 약의 효과에 대한 정보는 없다.

4) 소아 투여

6개월~5세 MPS I 환자 20명을 대상으로 한 52주간의 공개, 비대조 임상시험에서, 이 약에 대한 안전성과 유효성이 평가되었으며, 6개월~5세 MPS I 환자에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 6~18세 및 성인 MPS I 환자에 대한 이 약의 안전성 및 유효성과 유사한 것으로 밝혀졌다.

5) 고령자 투여

이 약의 임상시험은 65세 이상의 고령자를 포함하고 있지 않으므로, 젊은 사람들과 비교하여 다른 결과를 나타내는 지에 대해서는 알려져 있지 않다.

6. 과량투여시 처치

이 약의 과량투여에 대하여 보고된 바 없다. 임상 시험에서, 소수의 환자를 대상으로 1주일에 1회씩 1.2mg/kg 또는 2주일에 1회씩 1.8mg/kg으로 이 약을 투여한 적이 있었다. 1주일에 1회씩 1.2mg/kg 또는 2주일에 1회씩 1.8mg/kg의 용량을 투여받은 환자에게서 보고된 이상사례는 1주일에 1회씩 0.58mg/kg의 용량을 투여받은 환자에게서 보고된 이상사례와 유사했다.

7. 보관 및 취급상의 주의사항

2℃~8℃ (36°F~46°F)에서 냉장보관하고 얼리거나 흔들지 않는다. 유효기한이 지난 것은 사용하지 않는다. 이 약물은 어떠한 보존제도 포함되어 있지 않다.

용액을 희석하고 난 다음에는 즉시 사용한다. 만약 즉시 사용하는 것이 불가능하다면, 이 용액을 2℃~8℃ (36°F~46°F)에서 36시간까지 냉장 보관할 수 있다. 희석 용액을 실온 보관하면 안 된다.

이 약은 어떠한 보존제도 포함하고 있지 않기 때문에, 주입백에 생리식염액으로 희석한 후, 사용하지 않은 제품이나 폐기물은 관련 규정에 따라 폐기하여야 한다.

이 약은 동시에 다른 약과 함께 투여하지 않는다.

다른 약물과 동시 투여에 대한 적합성은 확인된 바 없다.

8. 기타

이 약의 발암성이나 돌연변이 가능성에 대한 평가는 이루어지지 않았다.