

사용상의주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

이 약의 주성분 또는 구성성분에 대한 중증의 과민반응 및 그 병력이 있는 환자

2. 약물이상반응

이 약 단독요법으로 치료받은 모든 환자들로부터 나온 자료 ($n=370$)가 안전성 평가의 전반적인 근거를 이룬다. 다발성 캐슬만병 환자 대상 무작위 위약대조 제 2상 임상시험(시험 1)에서 53명의 환자가 이 약 치료군으로 무작위 배정되어 권장용량인 매 3주마다 11mg/kg으로 치료받았으며 환자 26명은 위약군으로 무작위 배정되었다. 위약으로 치료받은 26명의 환자 중 18명은 나중에 이 약으로 치료받도록 전환되었다. 제 1상 임상시험(시험 2)에서 캐슬만병 환자 37명 중 16명이 이 약 권장용량인 매 3주마다 11mg/kg으로 치료받았다.

공개라벨, 다기관, 비-무작위배정 제2상 임상시험(시험 3)에서, 시험 1(41명) 또는 시험 2(19명)에 등록했던 60명의 다발성 캐슬만병 환자가 이 약 권장용량인 매 3주마다 11mg/kg으로 치료 받았다.

이 약 권장용량인 매 3주마다 11mg/kg으로 치료받은 87명의 다발성 캐슬만병 환자들(시험 1, 2, 3)에서 관찰된 약물이상반응을 표2에 요약하였다. 기관계 분류 내에서 약물이상반응은 다음 빈도 분류에 따라 기술되었다.

매우 흔하게($\geq 1/10$)

흔하게($\geq 1/100$ 에서 <1/10>)

각 빈도 내에서 약물이상반응은 중대할수록 먼저 기술되었다.

표 2. 다발성 캐슬만병 임상시험에서 이 약으로 치료받은 환자의 약물이상반응^a

기관계 분류	약물이상반응
감염	매우 흔하게 - 상기도감염, 비인두염, 요로감염
혈액 및 림프계 장애	매우 흔하게 - 호중구감소증, 혈소판감소증
면역계 장애	흔하게 - 아나필락시스 반응
대사 및 영양 장애	매우 흔하게 - 고증성지질혈증, 고요산혈증 흔하게 - 고콜레스테롤혈증
신경계 장애	매우 흔하게 - 어지러움, 두통
혈관 장애	매우 흔하게 - 고혈압
호흡, 흉부 및 종격계 장애	매우 흔하게 - 구강인두 통증
위장관 장애	매우 흔하게 - 복통, 오심, 구토, 변비, 설사, 위식도역류질환, 구내염
피부 및 피하조직 장애	매우 흔하게 - 발진, 가려움증, 습진
근골격 및 결합 조직계 장애	매우 흔하게 - 관절통, 사지통증
신장 및 비뇨기 장애	매우 흔하게 - 신장애
일반 장애 및 투여부위 상태	매우 흔하게 - 국소 부종
검사	매우 흔하게 - 체중증가

^a이 약으로 치료받은 모든 캐슬만병 환자는 권장용량 매 3주마다 11 mg/kg을 투여함(전환된 환자 포함 ($N=87$))

주입 관련 반응 및 과민 반응

임상시험에서 이 약 단독요법으로 치료받은 환자의 5.1% (중증 반응은 0.8%)에서 주입 관련 반응 또는 과민 반응이 발생하였다

이 약 권장용량인 매 3주마다 11mg/kg으로 치료 받은 다발성 캐슬만병 환자의 장기 투여에서, 주입 관련 반응 또는 과민 반응은 6.3%(충증 반응은 1.3%)의 빈도로 발생하였다.

3. 일반적 주의

- 1) 동반된 활성화된 중증 감염 : 국소 감염을 포함한 감염은 이 약 투여 전에 치료되어야 한다. 폐렴 및 패혈증을 포함한 중증 감염이 임상시험 중 관찰되었다 (2. 약물이상반응 항목 참조). 이 약은 발열 억제 및 C 반응 단백질(CRP)과 같은 급성기 반응물질 억제를 포함하는 급성 염증반응 징후 및 증상을 은폐할 수 있다. 따라서, 의사는 중증 감염을 발견하기 위해 치료받는 환자를 면밀히 관찰하여야 한다.
- 2) 백신접종 : 임상적 안전성이 확립되지 않았으므로 약독화 생백신은 이 약 투여와 동시에 또는 이 약 투여 시작 전 4주 이내에는 투여되어서는 안 된다.
- 3) 지질지표 : 이 약으로 치료받는 환자들에서 중성지방 및 콜레스테롤 등의 지질지표 상승이 관찰되었다(2. 약물이상반응 항목 참조). 환자들은 고지혈증 관리에 대한 최신의 임상 가이드라인에 따라 치료받아야 한다.
- 4) 주입 관련 반응 및 과민반응 : 이 약의 정맥 주입 동안 경증에서 중등증의 주입 반응은 주입 속도를 늦추거나 주입을 중단함으로써 개선될 수 있다. 반응의 해소 정도에 따라 느린 속도로 주입을 다시 시작하는 것과 항히스 타민, 아세트아미노펜 및 코르티코스테로이드를 투여하는 것을 고려할 수 있다. 이러한 처치를 시행해도 주입 반응을 나타내는 환자들은 이 약의 투여를 중단해야 한다. 투여 도중 또는 투여 이후 중증의 주입 관련 과민반응 (예. 아나필락시스)을 나타내는 환자에서는 이 약의 치료를 중단해야 한다. 중증의 주입 반응 관리는 반응의 징후와 증상에 따라 행해져야 한다. 아나필락시스 반응 발생에 대비하여 치료를 위한 적절한 인력과 약물 치료가 준비되어 있어야 한다 (2. 약물이상반응 참조).
- 5) 악성종양 : 면역 조절 약물은 악성 종양의 위험을 높일 수 있다. 현재까지 이 약에 대한 제한적인 사용 경험에 근거한 자료는 악성종양의 발생 증가 위험성을 시사하지 않는다.
- 6) 위장관 천공 : 이 약을 투여한 임상시험에서 위장관 천공이 보고되었다. 위장관 천공 위험이 증가된 환자에게 이 약은 주의해서 사용한다. 위장관 천공과 관련된 증상 또는 천공이 의심되는 증상을 보이는 환자는 즉시 평가한다.
- 7) 간장애: 이 약을 투여한 임상시험에서 일시적인 또는 간헐적인 경도에서 중등도의 간 트랜스아미나제 또는 빌리루빈 같은 기타 간기능검사 수치 상승이 보고되었다. 알려진 간장애 환자와 트랜스아미나제 증가 또는 빌리루빈 수치 증가가 있는 환자에 이 약을 투여 시 모니터링 하여야 한다.

4. 상호작용

이 약에 대한 공식적인 상호작용 연구는 실시되지 않았다. 비임상시험에서 IL-6는 CYP450 활성을 감소시키는 것으로 알려져 있다. 이 약과 활성 IL-6의 결합은 CYP450 기질의 대사를 증가시킬 수 있는데 이는 CYP450 효소 활성이 정상화되기 때문이다. 따라서 좁은 치료역을 가지는 CYP450 기질과 이 약을 함께 투여하는 것은 CYP450 대사 경로의 변화로 인하여 약물의 치료 효과와 독성을 변화시킬 가능성이 있다. 좁은 치료역을 가지는 CYP450 기질인 약물을 병용하는 환자를 대상으로 이 약의 투여를 개시 또는 중단하는 경우, 약물의 효과 (예. 와파린) 또는 약물 농도 (예. 사이클로스포린 또는 테오플린)를 모니터링하는 것이 권장된다. 필요 시 병용 약물의 용량을 조정해야 한다. CYP450 효소 활성에 대한 이 약의 효과는 치료 중단 후 수주 동안 지속될 수 있다. 또한 효과 감소가 바람직하지 않은 CYP3A4 기질 약물(예. 경구 피임약)과 이 약을 병용 투여할 때에는 주의해야 한다.

5. 임부, 수유부, 가임여성, 소아, 고령자 등에 대한 투여

1) 임부

임부에서 이 약을 사용한 자료는 없다. 동물실험에서 이 약 투여 후 모체 또는 태아에 대한 독성은 관찰되지 않았다. 이 약을 임부에 투여 시 태아에 해를 입히는지 또는 이 약이 생식 능력에 영향을 미치는지에 대해서는 알려지지 않았다. 임부의 경우 이 약은 명백하게 이익이 위험을 상회할 경우에만 투여해야 한다. 가임기 여성은 이 약 투여 기간 및 투여 후 3개월까지 반드시 효과적인 피임방법을 사용해야 한다. 의사는 효과 감소가 바람직하지 않은 경구 피임약과 같은 CYP3A4 기질 약물과 이 약을 병용 투여할 때 주의를 기울여야 한다 (4. 상호작

용 참조). 다른 IgG 항체와 마찬가지로 동물실험에서 이 약이 태반을 통과하는 것이 관찰되었다. 결과적으로 이 약으로 치료받은 여성이 낳은 신생아는 감염 위험이 증가할 수 있으며 이러한 신생아들에게 생백신을 투여할 때에는 주의가 필요하다.

2) 수유부

이 약 또는 그 대사체가 모유로 분비되는지 여부는 알려지지 않았다. 많은 약물과 면역글로불린이 모유로 배출되고 수유 중인 신생아에서 이상사례 발생 가능성이 있으므로 수유부에 대한 이 약의 중요성을 고려하여 수유 중단 또는 이 약의 투여 중지에 대한 결정이 이루어져야 한다.

3) 수태능

이 약이 수태능에 미치는 영향은 사람에서 평가되지 않았다. 동물 실험에서 이 약이 수태능에 미치는 영향은 관찰되지 않았다.

4) 소아

만 18세 미만 소아 환자에서 이 약의 안전성과 유효성은 확립되지 않았다.

5) 고령자

임상 시험에서 연령과 관련된 주요 약동학적 또는 안전성 양상의 차이가 관찰되지 않았다. 용량의 조정은 필요하지 않다.

6) 신장애 환자

신장애 환자에 대한 이 약의 약동학을 조사하기 위하여 수행한 공식적인 연구는 없다.

7) 간장애 환자

간장애 환자에 대한 이 약의 약동학을 조사하기 위하여 수행한 공식적인 연구는 없다.

6. 과량 투여시의 처치

과량투여 사례는 보고되지 않았다. 매 3주마다 15mg/kg으로 반복 투여 시 추가적인 약물이상반응은 관찰되지 않았다.

7. 적용상의 주의

1) 이 약은 다른 약물과 동일한 정맥 투여 라인으로 동시에 주입해서는 안 된다.

2) 사용하지 않은 제품이나 폐기물은 관련 규정에 따라 처리해야 한다.

3) 이 약의 정맥 주입은 숙련된 의료 전문가에 의해 이루어져야 한다.

4) 정맥 주입 용액 조제 방법

① 무균 조작을 행해야 한다.

② 필요한 이 약의 용량, 용해(reconstitution)된 약액의 전체 부피, 필요한 바이알의 갯수를 계산한다. 조제에 권장되는 바늘은 21-gauge 38mm(1.5 inch)이다. 주입백(250 mL)에는 5% 포도당 용액이 들어 있어야 하며 주입백은 PVC (폴리염화비닐), PO (폴리올레핀), PP(폴리프로필렌), PE(폴리에틸렌) 재질이어야 한다. 주입백 대신에 PE 병을 사용할 수 있다.

③ 바이알을 상온(15~25°C)에 약 30분 정도 둔다. 이 약의 조제는 상온에서 이루어져야 한다. 각 바이알은 표3에 지시된 대로 용해한다.

표 3. 용해 방법

용량	멸균주사용수 필요량	용해 후 농도
----	------------	---------

100 mg 바이알	5.2 mL	20 mg/mL
400 mg 바이알	20.0 mL	20 mg/mL

동결 건조 분말의 용해를 위하여 부드럽게 휘저어 돌린다(절대 흔들거나 볼텍싱하거나 강하게 휘저어 돌리지 말 것). 모든 분말이 완전히 용해될 때까지 내용물을 제거하지 않는다. 동결 건조 분말은 60분 이내에 용해시켜야 한다. 조제 전에 바이알의 미립자 및 변색을 검사한다. 외관상 혼탁하거나 이물질이 있거나 용액이 변색되었을 경우 사용하지 않는다.

5% 포도당 용액 250mL가 든 주입백에서 용해된 이 약의 부피와 동일한 부피만큼 5% 포도당 용액을 제거한 후 용해된 이 약을 모두 주입백에 천천히 더한 뒤 부드럽게 섞어 희석한다.

④ 용해된 이 약은 정맥 주입백에 넣기 전 2시간 이상 두어서는 안 된다. 주입은 용해된 이 약을 주입백에 넣은 후 6시간 내에 완료되어야 한다. 희석된 용액은 0.2 micron PES(폴리에테르설폰) 필터가 포함된, PVC, PU(폴리우레탄) 또는 PE 투여세트를 사용하여 1시간에 걸쳐 투여한다. 이 약에는 보존제가 함유되어 있지 않으므로 주입 용액의 재사용을 위하여 사용되지 않은 분량을 보관해서는 안 된다.