

사용상의주의사항

1. 경고

- 1) 이 약은 사람 혈장으로부터 제조되어 감염성 물질 및 다른 바이러스를 포함할 가능성이 있다. 이것은 현재의 과학기술수준에서 완전히 제거될 수 없다. 따라서 혈우병 환자 또는 면역기능이 저저히 저하된 환자는 A형 간염 백신 등 적절한 백신 접종이 권장되며, 동 제제 투여 시 의사는 경기적으로 감염 위험에 대하여 관찰해야 한다.
- 2) 상처표면에만 적용하며 혈관내로는 투여하지 않는다. 이 약이 의도치 않게 혈관내로 적용될 경우, 생명을 위협하는 혈전색전증 합병증이 유발될 수 있다.

2. 다음 환자(경우)에는 투여하지 말 것

- 1) 혈관내로 투여하지 말 것
- 2) 이 약의 주성분 및 다른 구성성분에 과민증 및 그 병력이 있는 환자
- 3) 심각하거나 활발한 동맥 출혈의 치료에 사용하지 말 것

3. 약물이상반응

1) 드물게 피브린실란트/지혈제로 치료받은 환자에서 과민반응이나 알러지반응(혈관 부종, 적용 부위 작열감 및 따가움, 기관지 연축, 오한, 흉조, 전신 두드러기, 두통, 담마진, 저혈압, 기면, 오심, 불안, 빈맥, 흉부 긴장, 저림, 구토, 천명을 수반할 수 있음)이 나타날 수 있다. 극히 드물게 이러한 반응이 중증의 아나필락시스로 진행되었다. 특히 이 약을 반복하여 적용한 환자 또는 이 약의 구성성분에 과민성이 있는 것으로 알려진 환자에게 투여한 경우 그러한 반응이 나타날 수 있다.

- 2) 드물게 피브린실란트/지혈제 제제의 구성성분에 대한 항체가 나타날 수 있다.
- 3) 부주의한 혈관 내 주입은 혈전색전증 및 파종성 혈관 내 응고증(DIC)을 초래할 수 있으며, 아나필락시스 반응 위험도 있다.
- 4) 전염성 인자와 관련된 안전성 정보는 4. 일반적 주의 항을 참고한다.
- 5) 임상시험 중에 발생한 이상반응은 표.1에 MedDRA 기관계 분류(SOC and Preferred Term Level) 및 다음 빈도 분류에 따라 기술하였다.

- 매우 흔하게 ($\geq 1/10$)
- 흔하게 ($\geq 1/100, < 1/10$)
- 흔하지 않게 ($\geq 1/1,000, < 1/100$)
- 드물게 ($\geq 1/10,000, < 1/1,000$)
- 매우 드물게 ($< 1/10,000$)
- 빈도 불명 (가능한 자료로 평가 불가능)

표 1. 임상시험에서 나타난 약물이상반응

이상반응은 각 빈도 그룹 내에서 중증도가 감소하는 순서로 기술된다.

MedDRA 기관계 분류 (SOC)	약물이상반응	빈도
감염 및 기생충		흔하지 않게

	복부 농양, 연조직염, 간 농양, 복막염, 수술 후 상처 감염, 상처 감염, 절개 부위 감염, 시술 후 감염	
양성, 악성 및 상세 불명의 신생물(낭종 및 용종 포함)	형질 세포성 골수종	흔하지 않게
혈액 및 림프계 장애	빈혈, 출혈성 빈혈, 백혈구증, 백혈구 감소증	흔하지 않게
각종 면역계 장애	과민성*	빈도 불명
대사 및 영양 장애	고혈당증, 고칼륨 혈증, 저칼슘 혈증, 저혈당증, 저칼륨 혈증, 저마그네슘 혈증, 저나트륨 혈증, 저단백 혈증	흔하지 않게
각종 정신 장애	불안, 불면	흔하지 않게
각종 신경계 장애	두통, 졸림	흔하지 않게
각종 눈 장애	결막 자극	흔하지 않게
각종 심장 장애	심방세동, 심실 빈맥	흔하지 않게
각종 혈관 장애	심부 정맥 혈전증, 고혈압, 저혈압	흔하지 않게
호흡기, 흉곽 및 종격 장애	폐 색전증, 호흡 곤란, 저산소증, 흉막 삼출, 흉막염, 폐부종, 각종 건성 수포음, 천명	흔하지 않게
각종 위장관 장애	오심	흔하게
	변비, 고창, 장폐색증, 후복막 혈종, 구토	흔하지 않게
피부 및 피하조직 장애	소양증	흔하게
	반상 출혈, 홍반	흔하지 않게
근골격 및 결합 조직 장애	등허리 통증, 사지 통증	흔하지 않게
신장 및 요로 장애	방광 연축, 배뇨 곤란, 소변 정체	흔하지 않게
전신 장애 및 투여 부위 병태	오한, 고열, 말초 부종, 통증, 발열, 혈관 천자 부위 혈종	흔하지 않게
임상 검사	파르보바이러스 B19 시험 양성, 활성화 부분 트롬보플라스틴 시간 연장, 알라닌 아미노 전이 효소 증가, 아스파르트산 아미노 전이 효소 증가, 혈액 빌리루빈 증가, 혈당 증가, 국제 표준화 비율 증가, 프로트롬빈 시간 연장, 아미노 전이 효소 증가, 소변 배출량 감소	흔하지 않게
	약물 특이 항체 존재*	빈도 불명
손상, 중독 및 시술 합병증	시술 관련 통증	흔하게
	복부 상처 벌어짐, 시술 후 담즙 누출, 타박상, 절개 부위 홍반, 절개 부위 통증, 시술 후 출혈, 시술 관련 저혈압, 혈관 이식편 합병증, 혈관 이식편 혈전증, 상처 분비	빈도 불명

*모든 반응은 계열 효과(Class Effect)임. 임상시험에서 보고된 바 없어 빈도 설정 불가능.

4. 일반적 주의

1) 다른 단백질제제와 마찬가지로, 알러지성 과민반응이 나타날 수 있다. 과민반응의 징후로는 두드러기, 전신 두드러기, 흉부 긴장, 천명, 저혈압 및 아나필락시스 등이 있다. 이러한 증상이 나타나면 이 약의 사용을 즉시 중단해야 한다. 쇼크인 경우 쇼크에 대한 표준치료를 시행해야 한다.

2) 사람혈액이나 혈장으로부터 조제되는 의약품의 사용에 따른 감염을 막기 위한 표준 조치로는 공여자의 선별, 특정 감염표지자에 대한 개별 공혈분 및 수집혈장의 스크리닝, 그리고 바이러스 불활성화/제거를 위한 효과적인 제조공정의 수반을 포함한다. 이러한 조치에도 불구하고 사람혈액이나 혈장으로부터 조제된 의약품을 투여할 때 감염원이 전염될 가능성을 완전히 배제할 수 없다. 알려지지 않은 바이러스나 신형 바이러스, 기타 병원체도 여기에 해당한다.

3) 이 약에 취해진 조치는 사람면역결핍바이러스(HIV), C형간염바이러스(HCV) 및 B형간염바이러스(HBV)와 같은 외피보유 바이러스 및 외피 비보유 A형 간염바이러스(HAV)에 효과적인 것으로 간주되지만, 파르보바이러스 B19와 같은 외피 비보유 바이러스에 대해서는 제한적일 수 있다. 파르보바이러스 B19 감염은 임산부(태아감염) 및 면역이 결핍되거나 적혈구생성이 증가된 사람(예. 용혈성 빈혈)에게 심각할 수 있다.

4) 생물의약품의 추적성을 향상시키기 위해, 투여한 환자의 이름과 투여된 약의 제조번호를 분명하게 기록하여야 한다.

5) 이 약을 조직 접착, 신경외과수술, 출혈의 치료를 위한 연성내시경을 통한 적용 또는 위장문합술에 사용하는 것을 뒷받침해줄 수 있는 자료는 충분치 않다.

5. 상호작용

공식적인 상호관계 연구는 실시된 바 없다.

비교 가능한 제품 또는 트롬빈 용액과 유사하게, 알코올, 요오드 또는 중금속이 함유된 용액(예. 소독액)에 이 약이 노출되면 변성이 될 수 있다. 이 약을 적용하기 전에 그러한 물질을 최대한 제거해야 한다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부 및 수유부

임신 중이나 수유기간 중 사용에 대한 피브린실란트/지혈제의 안전성은 대조군 임상시험으로 확립된 바 없다. 실험적 동물연구는 생식, 배아 또는 태아의 발생, 임신과정 및 주산기/생후 발달에 대한 안전성을 평가하기에는 불충분하다. 따라서, 임산부와 수유부에게는 반드시 필요한 경우에만 이 약을 사용해야 한다.

2) 수태능

수태능 연구(Fertility Study)는 수행되지 않았다.

7. 소아에 대한 투여

이 약의 18세 이하의 소아에 대한 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않다.

8. 고령자에 대한 투여

고령자와 성인에서 이 약의 안전성 및 유효성의 차이는 관찰되지 않았다.

9. 과량 투여

과량투여 사례는 보고된 바 없다.

10. 호환성

이 약은 다른 약과 혼합해서 사용해서는 안 된다.

11. 적용상의 주의

1) 이 약의 분무 적용은 분무 거리를 정확하게 측정할 수 있을 때(특히 복강경 중에) 사용되어야 한다. 조직으로의 분무 거리는 이 약의 허가사항에서 권고하는 범위 내로 하여야 한다.

2) 액세서리 팁을 사용할 시 팁의 사용 지침을 따라야 한다.

- 3) 이 약의 사용 전, 원하지 않는 부위에서 조직 접착을 방지할 수 있도록 적용 부위 외 신체부위가 충분히 보호되도록(덮여 있도록) 주의한다.
- 4) 이 약의 적용 전, 상처의 적용 부위는 표준 기술(예, 압박(compresses), 스왑(swabs), 흡입 장치의 간헐적 사용)로 건조되어야 한다.
- 5) 이 약은 얇게 적용해야 한다. 응고 두께가 과도할 경우, 효능과 상처 치유 과정에 부정적인 영향을 미칠 수 있다

12. 보관 및 취급상의 주의사항

-18 °C 이하의 냉동고에서 보관 및 운송한다. 이 약을 사용할 때까지 냉동 보관(-18 °C 이하)을 유지하여야 한다. 차광을 위해 멀균 블리스터를 외포장 박스 내에 보관한다.

사용 전 완전히 해동한다. 해동 후 재냉동시키지 않는다.

해동 후 원래 포장 내에서 미개봉 상태로 남아있는 경우 사용 전에 2 °C - 8 °C에서 7일까지, 25 °C 이하에서 24시간까지 보관할 수 있다.

개봉 후 사용기간 : 블리스터를 개봉하면, 즉시 이 약을 사용해야 한다.

13. 전문가용 정보

1) 약리작용 정보

피브린 접착 시스템은 생리적인 혈액 응고작용의 마지막 단계에서 시작된다. 피브리노겐에서 피브린으로의 전환은 피브리노겐이 피브린 단량체와 피브리노펩티드로 분해됨으로써 진행된다. 피브린 단량체는 응집하여 피브린 clot을 형성한다. Factor XIII로부터 트롬빈에 의해 활성화된 Factor XIIIa는 피브린을 교차결합시킨다. 피브리노겐의 전환과 피브린의 교차결합 모두 칼슘이온이 필요하다.

상처회복이 진행됨에 따라, 플라스민에 의해 피브린 용해 활성(Fibrinolytic activity)이 증가되고, 피브린이 피브린 분해 생성물로 분해되기 시작한다.

2) 약동학적 정보

이 약은 상처 표면에만 적용하는 용도이며, 정맥 주사는 금기사항이다. 따라서, 사람에서의 정맥주사를 통한 약동학적 연구는 수행된 바 없다.

피브린 실란트/지혈용 품목은 내인성 피브린과 동일한 방식으로 피브린 용해 및 식작용(Phagocytosis)에 의해 대사된다.

3) 임상시험 정보

혈관, 실질 조직 및 연부조직 수술을 받고 있는 시험대상자에 대해 이 약의 지혈 및 혈관 수술에서의 봉합 보조를 보여주도록 무작위, 단일 눈가림 임상시험이 진행되었다.

혈관 수술 연구에서, 225명의 시험대상자가 모집되었고, 폴리테트라플루오로에틸렌 이식 재료를 이용한 end-to-side 동맥 연결 또는 상지 혈관 접근 동맥 연결에서의 혈관 수술을 받았다. 연구 모집단의 평균 연령은 63.2 세, 표준편자는 9.5세였다. 가장 빈번한 수술 유형은 대퇴골-막 우회 이식술(were femoral-popliteal bypass grafting), 혈액 투석을 위한 상지 혈관 접근(upper extremity vascular access for hemodialysis), 장골 우회 이식술(ilio-femoral bypass grafting)이었다. 이 약은 대조군(Manual compression) 대비, 4분 이내의 지혈 달성을 우월한 것으로 나타났다. 출혈부위에서 4분 이내에 지혈이 된 환자의 비율은 이 약을 사용한 군에서 76.1%, 대조군에서 22.8%였다.

실질 조직 수술 연구에서, 325명의 시험대상자가 등록되었고 간 절제술을 받았다. 연구 모집단의 평균 나이는 57.9세, 표준편자는 14.5세였다. 이 약은 대조군(Oxidized regenerated cellulose) 대비, 4분 이내의 지혈 달성에서 우월한 것으로 나타났다. 출혈부위에서 4분 이내에 지혈이 된 환자의 비율은 이 약을 사용한 군에서 92.8%, 대조군에서 80.5%였다.

연부조직 수술 연구에서, 327명의 시험대상자가 등록되었고 골반과 후복막 수술, 복부 성형술 및 유방 절제술을 받았다. 연구 모집단의 평균 나이는 47.2세, 표준편차는 18.4세였다. 가장 빈번한 수술 유형은 단순 또는 근치적 자궁 절제술, 복부 성형술, 근치적 방광 절제술이었다. 이 약은 대조군(Oxidized regenerated cellulose) 대비, 4분 이내의 지혈 달성을 비열등한 것으로 나타났다. 출혈부위에서 4분 이내에 지혈이 된 환자의 비율은 이 약을 사용한 군에서 82.8%, 대조군에서 77.8%였다.

4) 비임상시험 정보

비임상시험 자료에서 약리학적 안전성과 급성 독성에 대한 기존 연구 결과에 근거하여 이 약은 사람에게 특별한 위험성이 없는 것으로 확인되었다.