

## 아일리아주사(애플리버셉트) 유리체내주사용(IVT)

전문의약품

### [원료약품 및 그분량]

-1 바이알(0.278 밀리리터)

주성분 : 애플리버셉트(별규) 11.120 밀리그램

안정제 : 백당(13.900 밀리그램), 폴리소르베이트 20 (0.083 밀리그램)

그 외 첨가제 : 인산이수소나트륨일수화물, 인산일수소나트륨칠수화물, 염화나트륨, 주사용수

### [성상]

무색~연한 황색의 투명한 액이 무색투명한 유리 바이알에 든 주사제

### [효능·효과]

1. 신생혈관성 (습성) 연령 관련 황반변성의 치료
2. 망막정맥폐쇄성 황반부종에 의한 시력 손상의 치료(망막중심정맥폐쇄 또는 망막분지정맥폐쇄)
3. 당뇨병성 황반부종에 의한 시력 손상의 치료
4. 병적근시로 인한 맥락막 신생혈관 형성에 따른 시력 손상의 치료

### [용법·용량]

이 약은 유리체내 주사로 투여되어야 한다.

이 약 투여 시 자격을 갖춘 유리체내 주사 경험이 있는 의사에 의해 투여되어야 한다.

유리체내 주사는 의학적 표준 및 적용 가능한 지침에 따라 실시되어야 한다. 일반적으로, 적절한 마취제와 국소 적용 광범위 살균제(예: 포비돈 아이오다인)를 포함한 무균법이 사용되어야 한다.

수술시 적용하는 손 소독, 무균 장갑, 무균 천(sterile drape), 무균 개검기 (Eyelid speculum) (또는 동등한 장비)가 권장된다.

유리체내 주사 직후, 환자의 안압 상승을 모니터링 해야 한다. 적절한 모니터링은 시신경 유두 관류(perfusion of optic nerve head) 조사 또는 안압 측정법(tonometry)으로 이루어질 수 있다. 필요한 경우, 무균 천자술(sterile paracentesis)을 실시할 수 있어야 한다.

유리체내 주사 후 환자에게 안구내염 [예: 눈 통증, 눈 충혈, 눈부심(photophobia), 시력 흐림(blurring of vision)]을 시사하는 증상이 있으면 지체 없이 보고하도록 지시하여야 한다.

각 바이알은 한쪽 눈 치료에만 사용해야 한다.

주사 후 남은 제품은 폐기한다.

1. 신생혈관성 (습성) 연령 관련 황반변성의 치료

이 약의 권장용량은 2mg(이 약 50 $\mu$ L 와 동일) 이다.

이 약은 첫 3 개월 동안 매월 1 회 주사하고 이후 2 개월마다 1 회 주사한다. 투여시점 외의 별도 모니터링은 필요하지 않다.

장기사용(처음 12 개월 사용 이후) 시, 계속해서 이 약을 2 개월마다 주사하는 것이 권장된다.

## 2. 망막정맥폐쇄성 황반부종에 의한 시력 손상의 치료(망막중심정맥폐쇄 또는 망막분지정맥폐쇄)

이 약의 권장용량은 2mg(이 약 50 $\mu$ L 와 동일)이다.

처음 주사 후, 1 달에 1 회 주사한다. 주사 간격은 1 개월 미만이 되어서는 안 된다.

시력 및 해부학적 검사결과(visual and anatomic outcomes)에서 환자가 지속적인 치료로 이익을 얻지 못할 경우 이 약 치료를 중단해야 한다. 망막중심정맥폐쇄성(CRVO) 황반부종에 의한 시력 손상의 경우 이 약을 처음 3 회 연속 주사해도 개선이 나타나지 않을 시 더 이상의 치료는 권고되지 않는다.

최대 시력에 도달 및/또는 질병 활성의 징후가 없을 때까지 매달 투여한다. 3 회 혹은 3 회를 초과하는 연속적인 매월 투여가 필요할 수 있다.

이후, 안정적인 시력 및/또는 해부학적 검사결과를 유지하기 위하여 점진적으로 투여 간격을 연장하여 치료를 지속할 수 있으나, 이러한 투여 간격 연장 정도에 대한 충분한 자료는 없다. 시력 및/또는 해부학적 검사결과가 악화된다면, 치료 간격은 이에 따라 적절하게 단축되어야 한다.

모니터링 및 치료 계획은 개별 환자의 반응에 근거하여 반드시 처방의사에 의해 결정되어야 한다.

질병활성의 모니터링은 임상검사, 기능적 검사 혹은 조영기술(예:광간섭단층촬영(OCT) 혹은 형광안저조영술(FA))을 포함할 수 있다.

## 3. 당뇨병성 황반부종에 의한 시력 손상의 치료

이 약의 권장용량은 2mg(이 약 50 $\mu$ L 와 동일)이다.

이 약은 첫 5 개월 동안 매월 1 회 주사하고 이후 2 개월마다 1 회 주사한다.

## 4. 병적근시로 인한 맥락막 신생혈관 형성에 따른 시력 손상의 치료

이 약의 권장용량은 2mg(이 약 50 $\mu$ L 와 동일)이다.

이 약을 1 회 투여 후 시력 및 해부학적 검사결과(visual and anatomic outcomes)에 따라 질병이 지속되는 경우 추가적으로 투여한다. 주사 간격은 1 개월 미만이 되어서는 안 된다.

시력 및 해부학적 검사결과(visual and anatomic outcomes)에서 환자가 지속적인 치료로 이익을 얻지 못할 경우 이 약 치료를 중단해야 한다.

투여 후 모니터링의 주기는 처방의사에 의해 결정되어야 한다.

### [사용상의 주의사항]

#### 1. 다음 환자에게는 투여하지 말 것

- 1) 안구 또는 안구 주변 감염 환자
- 2) 활동성 중증의 안내 염증이 있는 환자
- 3) 이 약 성분에 과민증이 있는 환자

## 2. 다음 환자에는 신중하게 투여할 것

### 1) 유리체내 주사 관련

이 약을 포함하여, 유리체내 주사는 안구내염, 안구내 염증(intraocular inflammation), 열공망막박리, 망막열공 및 의인 외상성 백내장과 관련되어 있다(3.약물이상반응 참조). 이 약을 투여할 때 적절한 무균 주사법을 이용해야 한다. 또한, 감염 발생 시 초기 치료가 가능할 수 있도록 주사한 주 동안 환자를 모니터링 해야 한다. 안구내염이 의심되거나 상기 언급한 사례가 의심되는 증상이 있을 시 지체없이 보고하도록 환자를 교육해야 한다.

이 약을 포함하여, 유리체내 주사는 투여 후 60 분 이내에 안압의 상승이 나타났다(3. 약물이상반응 참조). 녹내장이 잘 조절되지 않는 환자에서는 특별한 주의가 필요하다. 따라서 모든 경우 안압과 시신경 유두 관류(perfusion of optic nerve head)를 모니터링 해야 하며 적절히 관리되어야 한다.

### 2) 동맥 혈전색전성 사건(Arterial thromboembolic events, ATE)

이 약을 포함하는 VEGF 억제제의 유리체내 주사 후 동맥 혈전색전성 사건의 잠재적 위험이 있다.

## 3. 약물이상반응

### 1) 습성황반변성 환자군

2 개의 3 상 임상시험에 참여하여 최대 96 주 동안 이 약에 노출된 환자 중 안전성군은 1,824 명이며, 이중 1,223 명이 2mg 용량을 투여받았다.

이 약의 유리체내 주사 후 주사 절차와 관련된 중대한 이상반응은 주사 1,000 건 당 1 건 미만이었으며, 안구내염, 외상성 백내장, 일시적 안압 상승이었다(2. 다음 환자에는 신중하게 투여할 것 참조).

이 약 투여 환자의 5% 이상에서 발생한, 가장 흔한 이상반응은 결막 출혈, 눈 통증, 유리체 박리, 백내장, 유리체 부유물(vitreous floaters), 안압 상승이었다. 이러한 이상반응은 라니비주맙 투여군에서도 유사한 비율로 발생하였다.

### 2) 망막중심정맥폐쇄성 황반부종 환자군

2 개의 3 상 임상시험에 참여하여 최대 100 주 동안 이 약에 최소 1 회 노출된 환자인 안전성군은 총 317 명이다.

주사 절차와 관련된 중대한 이상반응은 이 약 유리체내 주사 2,728 건 중 3 회 발생하였으며 안구내염(2. 다음 환자에는 신중하게 투여할 것 참조)과 백내장 및 유리체 박리를 포함한다.

이 약 투여 환자의 5% 이상에서 발생한, 가장 흔한 이상반응은 결막 출혈, 안압 상승, 눈 통증, 유리체 박리, 유리체 부유물(vitreous floaters), 눈물분비증가 및 눈출혈이었다.

3) 망막분지정맥폐쇄성 황반부종 환자군

3 상 임상시험에 참여하여 52 주까지 이 약에 최소 1 회 노출된 환자인 안전성군은 총 158 명이다.

주사 절차와 관련된 중대한 이상반응은 이 약 유리체내 주사 1,115 건 중 1 회 발생하였으며 외상성 백내장을 포함한다.

이 약 투여 환자의 5% 이상에서 발생한 가장 흔한 이상반응은 결막 출혈이었다.

4) 당뇨병성 황반부종 환자군

2 개의 3 상 임상시험에 참여하여 100 주까지 이 약에 최소 1 회 노출된 환자인 안전성군은 총 687 명이다.

주사 절차와 관련된 중대한 이상반응은 이 약 유리체내 주사 11,237 건 중 3 회 발생하였으며 백내장 및 망막 박리를 포함한다.

이 약 투여 환자의 5% 이상에서 발생한, 가장 흔한 이상반응은 결막 출혈, 백내장, 눈 통증, 유리체 부유물(vitreous floaters), 안압상승 및 유리체 박리였다.

5) 근시성 맥락막 신생혈관 형성 환자군

3 상 임상시험에 참여하여 48 주까지 이 약에 최소 1 회 노출된 환자인 안전성군은 총 116 명이다.

주사 절차와 관련된 중대한 이상반응은 이 약 유리체내 주사 474 건 중 1 회 발생하였으며 황반원공을 포함한다.

이 약 투여 환자의 5% 이상에서 발생한 가장 흔한 이상반응은 결막 출혈, 점상 각막염, 눈 통증이었다.

아래 안전성 정보는 습성황반변성, 망막중심정맥폐쇄, 망막분지정맥폐쇄, 당뇨병성 황반부종 및 근시성 맥락막 신생혈관 형성 적응증에 대한 8 건의 3 상 연구에서의 주사 과정 또는 이 약과의 인과 관계에 대한 타당한 가능성이 있는 중대한 이상반응 및 중대하지 않은 이상반응을 포함한 모든 이상반응을 담고 있다.

각각의 빈도 내에서, 약물이상반응은 중증도가 감소되는 순으로 나타내었다.

3 상 연구들 또는 시판 후 조사 기간 동안 보고된 치료 관련(treatment-emergent) 모든 약물이상반응(습성황반변성,망막중심정맥폐쇄, 망막분지정맥폐쇄, 당뇨병성 황반부종 및 근시성 맥락막 신생혈관 형성 3 상 임상연구의 통합 자료)

기관 분류체 계	매우 흔함 (≥1/10)	흔함 (≥1/100 ~ <1/10)	흔하지 않음 (≥1/1,000 ~ <1/100)	드물 (≥1/1,000 ~ < 1/1,000)
----------------	------------------	------------------------	-------------------------------	------------------------------

면역계 장애			과민반응***	
안구장애	결막출혈, 눈 통증	망막색소상피열상(tear)*, 망막색소상피박리, 백내장, 피질백내장, 핵백내장, 낭하백내장, 각막미란, 각막찰과상(abrasion), 안압 상승, 시력 흐림, 유리체 부유물, 유리체 박리, 주사부위 통증, 눈 이물감, 눈물분비 증가, 눈꺼풀 부종, 주사부위 출혈, 점상 각막염, 결막충혈, 눈충혈	안구내염**, 망막박리, 망막열상, 포도막염, 홍채염, 홍채모양체염, 수정체불투명, 각막상피손상, 전방흐림, 각막부종	외상성 백내장, 유리체염, 전방축농

\* 습성황반변성 연구에서만 관찰된 습성황반변성과 관련이 있다고 알려진 상태

\*\* 배양 양성 및 음성 안구내염

\*\*\* 시판 후 조사 기간 동안 발진, 가려움증, 두드러기 그리고 중증의 아나필락시스/아나필락시스양 반응의 독립된 사례들을 포함한 과민반응이 보고되었다.

#### 4. 일반적 주의

- 1) VEGF 의 전신 억제와 잠재적으로 관련성이 있는 이상반응은 동맥 혈전색전성 사건이다. 이론적으로 VEGF 억제제의 유리체내 투여 후 동맥 혈전색전성 사건의 발생 위험성이 있다.

Antiplatelet Trialists' Collaboration(APTC)에서 정의된 동맥 혈전색전성 사건은 비치명적 심근경색, 비치명적 뇌졸중 또는 심혈관성 사망(원인 미상의 사망포함)을 포함한다.

뇌졸중, 일과성 허혈 발작 또는 최근 6 개월 이내 심근경색 병력이 있는 망막중심정맥폐쇄, 망막분지정맥폐쇄, 및 당뇨병성 황반부종 환자에서 이 약 치료 시의 안전성 자료는 제한적이다. 이러한 환자들에게 이 약을 투여할 때는 주의하여야 한다.

96 주의 연구기간 동안의 습성황반변성 연구(VIEW1 및 VIWE2)의 APTC 동맥 혈전색전성 사건의 발생률은 이 약의 통합치료군에서 3.3%(1,824 명 중 60 명)이었으며, 대조군인 라니비주맙군에서 3.2%(595 명 중 19 명)이었다.

76/100 주의 연구기간 동안의 망막중심정맥폐쇄 연구(COPERNICUS 및 GALILEO)의 APTC 동맥 혈전색전성 사건의 발생률은 최소 이 약을 1 회 투여 받은 환자에서 0.6%(317 명 중 2 명)이었으며, 가짜 치료를 받은 환자군에서 1.4%(142 명 중 2 명)이었다.

52 주의 연구기간 동안의 망막분지정맥폐쇄성 황반부종 연구(VIBRANT)의 APTC 동맥 혈전색전성 사건의 발생률은 이 약의 치료군에서 0%(91 명 중 0 명)이었으며 대조군인 레이저 치료군에서 2.2%(92 명 중 2 명)이었다. 이 대조군 환자들 중 한명은 이 약 구조치료를 받았다.

100 주의 연구기간 동안의 당뇨병성 황반부종 연구(VISTA DME 및 VIVID DME)의 APTC 동맥 혈전색전성 사건의 발생률은 이 약의 통합치료군에서 6.4%(578 명 중 37 명)이었으며 대조군인 레이저 치료군에서 4.2%(287 명 중 12 명)이었다. 이 약 2mg 매 8 주 투여군에서 이 약과 관련성을 배제할 수 없는 사망 1 건(고혈압성 심질환)이 보고되었다.

48 주의 연구기간 동안의 근시성 맥락막 신생혈관 형성 연구(MYRROR)의 APTC 동맥 혈전색전성 사건의 발생률은 이 약의 치료군에서 1.1%(91 명 중 1 명)이었으며 대조군에서 0%(31 명 중 0 명)이었다.

2) 제 1 형 당뇨병으로 인한 당뇨병성 황반부종, HbA1c 12%를 초과하는 당뇨 환자 또는 증식성 당뇨병성 망막병증을 가진 환자에서 이 약의 치료 경험은 제한적이다. 이 약은 활성 전신감염 또는 망막박리나 황반원공 등이 동반된 환자에서는 연구되지 않았다. 조절되지 않는 고혈압을 동반한 당뇨병 환자에서 이 약은 사용되지 않았다. 의사는 이러한 환자들을 치료함에 있어 정보가 부족함을 고려하여야 한다.

3) 다른 치료용 단백질 약물과 마찬가지로, 이 약은 잠재적인 면역원성이 있다.

## 5. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 이 약을 임부에게 사용한 자료는 없다. 동물 시험에서 전신 투여 후 생식 독성이 나타났다. 잠재적 유익성이 태아에 대한 잠재적 위험성을 상회하는 경우가 아니라면 임신 동안 이 약을 투여하여서는 안 된다.

2) 임신 가능성이 있는 여성은 치료 기간 및 이 약을 마지막으로 주사한 뒤 최소 3개월 동안 효과적인 피임법을 사용해야 한다.

3) 이 약이 모유로 분비되는지 여부는 알려지지 않았다. 모유수유 아동에 대한 위험성을 배제할 수 없다. 수유하는 동안 이 약은 권고되지 않는다. 이 약의 치료를 중지할 것인지 또는 모유수유를 중단할 것인지 결정해야 한다.

## 6. 고령자에 대한 투여

고령자에서 이 약의 특별한 주의는 필요하지 않다. 75 세를 초과하는 당뇨병성 황반부종 환자에 대한 투여 경험은 제한적이다.

## 7. 간장애 및 신장애 환자에 대한 투여

간장애 또는 신장애 환자를 대상으로 실시한 시험은 없다. 가용한 자료에 따르면 이러한 환자들에서 이 약의 용량 조절의 필요성을 시사하지 않는다.

## 8. 소아에 대한 투여

이 약의 소아에 대한 안전성 및 유효성은 연구되지 않았다.

## 9. 운전 및 기계 조작

이 약의 유리체내 주사 및 관련된 눈 검진 후 일시적 시력 장애를 경험할 수 있다. 시력이 충분히 회복될 때까지 운전이나 기계 조작을 해서는 안된다.

## 10. 과량 투여시의 처치

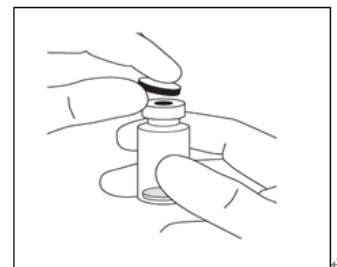
1 개월 마다 4mg 까지 투여한 임상시험과 8mg 을 과량 투여한 개별 사례에서 전반적으로 내약성은 우수하였다.

주사량 증가로 인한 과량 투여로 안압이 상승할 수 있다. 따라서 과량 투여시 안내압을 모니터링 해야 하며 담당 의사가 필요하다고 판단한 경우 적절한 치료를 시작해야 한다.

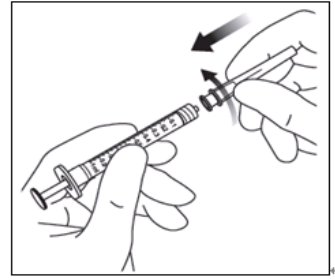
## 11. 적용상의 주의

- 1) 이 약을 다른 의약품과 혼합해서는 안된다.
- 2) 이 약은 일회 투여용으로만 사용하고 한 바이알은 한 쪽 눈에만 사용한다.
- 3) 투여 전에 주사용액을 육안으로 검사한다. 미립자가 있거나, 흐리거나 색이 변한 경우 그 바이알은 사용하지 않는다.
- 4) 사용 전 미개봉된 이 약의 바이알은 24시간까지 실온(25°C / 77°F)에서 보관할 수 있다. 개봉한 바이알은 무균 조건에서 조작한다.
- 5) 유리체내 주사에는 30G x ½인치 주사바늘을 사용해야 한다.
- 6) 투여 방법

- (1) 플라스틱 마개를 제거하고 바이알 고무마개의 바깥 부분을 소독한다.

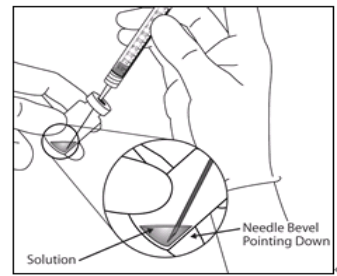
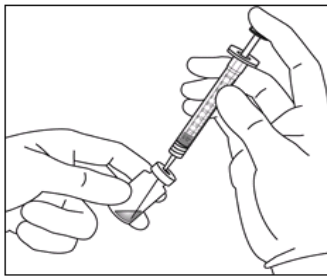


- (2) 1mL 무균 루어락 시린지에 상자에 포함되어 있는 18G, 5 $\mu$ m 의약품 주입 여과기(Filter needle)를 끼운다.



- (3) 의약품 주입 여과기를 바이알 마개의 중심에 꽂고 바늘이 바이알 바닥이나 바닥의 가장자리에 닿을 때까지 완전히 넣는다.

- (4) 무균조작법을 이용하여, 바이알을 바로 세운 상태로 유지하여 취하고 바이알 내용물을 모두 취하기 위해 약간 기울인다. 공기의 유입을 막기 위해 바늘의 경사면이 용액 속에 들어갔는지 확인한다. 내용물을 취하는 동안 계속해서 바늘의 경사면을 용액 속에 넣은 상태로 바이알을 기울인다.

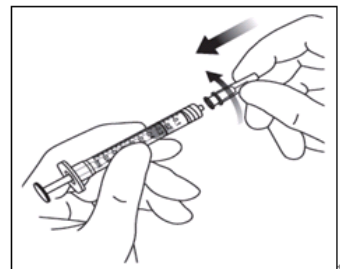


- (5) 의약품 주입 여과기를 완전히 비우기 위해 바이알 내용물을 취할 때 플런저가 충분히 뒤로 잡아 당겨졌는지를 확인한다.

- (6) 의약품 주입 여과기를 분리하고 적절히 폐기한다.

주의: 의약품 주입 여과기는 유리체내 주사에 사용되지 않는다.

- (7) 무균 조작법을 이용하여 30G x ½인치 주사침을 루어락 시린지 끝에 단단하게 돌려 고정한다.

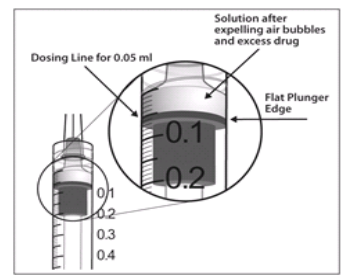
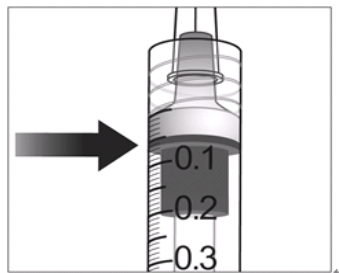




- (8) 주사침이 위쪽으로 향하도록 시린지를 잡고, 시린지에 거품이 있는지 확인한다. 거품이 있으면 거품이 위로 올라갈 때까지 시린지를 부드럽게 두드린다.



- (9) 플런저를 천천히 밀어서 거품을 모두 제거하고 과량의 약물을 뽑아내어 플런저 끝 부분(flat plunger edge)이 시린지의 용량 표시선, 0.05mL 표시선과 일치선이 되도록 한다.



## 12. 보관 및 취급상의 주의사항

이 약은 2~8°C에서 냉장 보관하며 얼리지 않는다.  
차광을 위해 바이알을 원래의 상자에 보관한다.

## 13. 기타

각 상자에는 주사 용액 278 $\mu$ L 가 충전된 type I 유리 바이알과 탄성 고무 마개, 그리고 18G 의약품 주입 여과기(Filter needle)가 포함되어 있다. 이 약은 바이알에 278 $\mu$ L 가 충전되어 있으며, 100 $\mu$ L 의 주사 용액을 빼낼 수 있다.

### [포장단위]

0.278mL/바이알 X 제조원포장단위 [의약품주입여과기(수허01-1368호) 포함]

### [저장방법]

밀봉용기, 냉장보관(2~8°C)

- 만약 구입시 사용기한 또는 유효기한이 경과되었거나 변질, 변패, 오염 또는 손상된 의약품은 약국개설자 및 의약품 판매업자를 통하여 교환하여 드립니다.
- 이 첨부문서의 개정년월일 이후 변경된 내용은 <http://www.bayer.co.kr>나 (02) 829-6600에서 확인할 수 있습니다.

- 본 제품은 공정거래위원회 고시 소비자분쟁해결기준에 의거 교환 또는 보상받을 수 있습니다.

첨부분서 개정년월일: 2017.05.02