

코지네이트-에프에스 주 (유전자재조합항혈우병인자)

전문의약품 정맥주사용

코지네이트-에프에스 주는 제조 공정의 최종단계에서 안정제로 혈장 유래 알부민 대신 안전한 백당을 사용하였습니다.

[원료약품 및 그분량]

건조제 1 바이알(250, 500, 1000 아이.유.) 중 유전자재조합항혈우병인자 (숙주:BHK (Baby Hamster Kidney)-21 cell, 발현벡터: pAML3P.8c1) (별규) 250/500/1000 아이.유 함유

안정제:백당(28 밀리그램), 글리신 (58 밀리그램), 염화칼슘 (0.7 밀리그램), 폴리소르베이트 80 (200 마이크로그램)

첨가제: 히스티딘, 염화나트륨, 빙초산

1 프리필드시린지 중 멸균주사용수(USP) 2.5 밀리리터 함유

1 비이식형혈관접속용기구(별규) 1 회용, 멸균

1 직접주입용의약품주입기구(의료기기기준규격) 1 회용, 멸균

성상: 흰색 또는 미황색의 분말이 든 무색투명한 바이알 (조제 후: 무색 투명한 액체)

[성상]

흰색 또는 미황색의 분말이 든 무색투명한 바이알 (조제 후: 무색 투명한 액체)

[효능효과]

항혈우병인자 (AHF, 혈액응고 제 8 인자)가 결손된 혈우병(혈우병 A) 환자의 치료에 사용한다.

이 약은 혈우병 환자에서 결손된 혈액응고인자를 일시적으로 대신하여, 출혈의 치료 또는 예방과 수술시에 사용한다.

이 약은 폰 빌레브란트(von Willebrand)인자가 포함되어 있지 않으므로 폰 빌레브란트 질병 환자에게는 사용하지 않는다.

[용법용량]

이 약의 각 병에는 한 단계 분석법 (one-stage assay)에 의해 결정되어 라벨에 표시된 국제단위 역가만큼의 재조합 항혈우병인자 (AHF, 혈액응고 제 8 인자)가 들어있다. 이 약은 녹인 후 3 시간 안에 정맥주사를 통해 직접 혈류로 투여한다.

일반적 치료법과 치료효과의 평가

여기서 제시한 용량은 일반적인 지침에 불과하다. 이 약의 용량은 환자의 필요, 결핍정도, 출혈정도, 억제인자 존재여부 및 필요한 항혈우병인자 레벨에 따라 개별적으로 정해져야 한다. 경우에 따라 치료기간 동안 항혈우병인자 레벨을 분석하는 것이 매우 중요하다. 치료효과를 평가하는 데에 가장 중요한 요소는 항혈우병인자의 임상효과이다. 때로는 만족스러운 임상결과를 얻기 위해서 계산된 항혈우병인자 농도 보다 많은 양을 주사하는 것이 필요하다. 만일 계산된 양으로 항혈우병인자 양이 기대치에 못 미치거나 출혈이 멈추지 않으면, 억제인자가 존재하는지 검사해야 한다. 억제인자가 존재하는 경우, 이 약의 필요량은 환자에 따라 매우 다르므로, 임상적 반응을 관찰하여 적정용량을 결정한다. 억제인자가 낮은 농도(<10 BU)로 존재하는 경우는 이차면역반응(anamnestic response)에 의한 억제인자 농도의 증가 없이 항혈우병인자를 이용해 성공적으로 치료할 수도 있다. 치료가 적절히 되고 있는지 확인하기 위해 항혈우병인자 레벨과 임상반응을 지속적으로 검사하여야 한다. 고농도의 억제인자를 갖거나, 항혈우병인자 주사로 이차면역반응에 의한 억제인자 농도 증가가 나타나는 환자에게는 혈액응고 제 9 인자 복합체 농축액, 활성화 된 재조합 제 7 인자 또는 항-억제제 응고 복합체 등의 다른 약의 처방이 필요할 수도 있다.

$$\text{예상되는 항혈우병인자 증가량 (\%)} = \frac{\text{주사용량(IU)} \times 2\%/IU/Kg}{\text{체중 (Kg)}}$$

$$\text{계산 예) 70 Kg의 성인의 경우, } \frac{1400 \text{ IU} \times 2\%/IU/Kg}{70 \text{ Kg}} = 40 \%$$

또는,

$$\text{주사용량 (IU)} = \frac{\text{체중(Kg)} \times \text{필요한 항혈우병인자 증가량(\%)}}{2\%/IU/Kg}$$

$$\text{계산 예) 15 Kg의 아이, } \frac{15 \text{ Kg} \times 100\%}{2\%/IU/Kg} = 750 \text{ IU}$$

이 약의 필요한 용량은 출혈 양상이나 출혈 정도에 따라 다르며, 일반적인 지침은 아래 표와 같다.

출혈	필요한 혈중 항혈우병인자 활성	치료효과 유지를 위한 용량
경미한 출혈(표면의 초기 출혈, 관절출혈)	20-40 %	Kg 당 10-20 IU 출혈이 계속되는 경우 반복투여
중등도에서 중증 출혈(근출혈, 구강출혈, 미세 관절혈증, 알려진 외상) 경미한 수술	30-60 %	Kg 당 15-30 IU 필요한 경우 12-24 시간 후에 1 회 반복투여
중증에서 생명을 위협하는 정도의 출혈(두개내, 복강내 또는 흉부내 출혈, 위장출혈, 중추신경계 출혈, 인두후 또는 인두후 공간 출혈, 복막후출혈, 장요근집출혈) 골절 머리외상	80-100 %	처음에는 Kg 당 40-50 IU 투여하고, 그 후에는 8-12 시간 간격으로 20-25 IU 씩 반복투여
수술 대수술	~100 %	수술 전에 50 IU/Kg 을 투여하고 ~100% 활성을 확인한다. 처음에는 수술 후 6-12 시간 후에 필요시 반복투여하고, 치료가 끝날 때까지 10-14 일 동안 반복투여

예방

출혈예방을 위해서는 다음의 닐슨의 방법에 따라 규칙적으로 투여한다.

닐슨의 방법: 중증의 A 형 혈우병 환자에 대한 유지요법으로, 항혈우병인자가 정상 혈중농도의 1% 이상을 유지하도록 이 약을 체중 1kg 당 25-40 IU, 1 주일에 2-3 회씩 주기적으로 투여한다. 중증의 A 형 혈우병 환자가 관절에 큰 손상 없이 정상적인 생활을

유지할 수 있도록 하기 위해서는 어린 나이에 투여를 시작하는 것이 바람직하며, 적절한 투여간격과 투여용량은 개인에 따라 다를 수 있으므로 의사와 상의하여 결정한다.

이 약은 혈우병에 대한 경험이 있는 의사의 감독 하에 치료를 개시해야 한다.

[사용상의 주의사항]

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 이 약의 성분에 과민증을 가진 환자
- 2) 마우스와 햄스터 단백질에 과민증을 가진 환자

2. 다음 환자에는 신중히 투여 할 것

혈액응고 제 8 인자 제제에 과민증의 기왕력이 있는 환자

3. 이상반응

가장 중대한 이상 반응은 기관지 연속 반응 및/또는 저혈압 및 아나필락시스반응을 포함한 전신 과민 반응과 항혈우병인자 대체 약제를 필요로 하는 고역가 억제 인자의 생성이었다. 임상 시험에서 가장 빈번하게 발생한 이상 반응은 (4% 이상) 이전에 치료 경험이 없는 환자 (PUPs) 및 최소한의 치료 경험이 있는 환자 (MTP)에게 있어서의 억제인자 생성, 피부 관련 과민 반응 (예: 발진, 가려움), 주사 부위 반응 (예: 염증, 통증), 정맥 투여를 위하여 중심정맥 접근 장치 (CVAD)을 사용하는 환자의 경우 이와 관련된 감염이었다.

임상 경험

이전에 치료 경험이 있는 환자 (PTPs)에 대해 행한 임상시험 동안, 총 24,936 회 투여하여 451 건 (1.8%)의 이상반응이 보고되었으나, 이 중에서 이 약의 투여와 최소한이라도 관계가 있는 것으로 나타난 경우는 13 명의 환자에게서 나타난 24 건이었고, 이것은 투여 횟수를 기준으로 0.1%이다.

이전에 치료경험이 있는 환자		전체 환자 수: 73 명	전체 투여 횟수: 24,936 건
분류	이상반응	이상반응을 나타낸 환자 수(%)	투여 횟수 당 이상반응 (%)
일반적 증상 및 투여부위	주사 부위 반응	3 (4.1)	0.01
피부 및 피하조직	피부 관련 과민반응 (발진, 가려움)	6 (8.2)	0.02

이전에 치료경험이 있는 73 명의 환자 (100 일 이상 이 약에 노출시킨 경우)를 4 년간 추적한 결과, 억제인자는 생성되지 않았다.

이전에 치료경험이 없는 환자 (PUPs)와 최소한의 치료경험이 있는 (MTPs) 소아환자를 대상으로 한 임상시험에서 9,389 회 투여하여 726 건 (7.7%)의 이상반응이 보고되었다. 이 중에는 9 명의 환자에서의 억제인자 생성도 포함된다.

이전에 치료경험이 없는 환자와 최소한의 치료경험이 있는 소아 환자		전체 환자수: 61 명 이상반응을 나타낸 환자 수 (%)	전체 투여 횟수: 9,389 건 투여 횟수 당 이상반응 (%)
분류	이상반응		
혈액 및 림프계	억제인자 생성 (제 8 인자 억제)	9 (15)*	N.A.
일반적 증상 및 투여 부위	주사 부위 반응	4 (6.6)	0.04
피부 및 피하조직	피부 관련 과민반응 (발진, 가려움)	10 (16.4)	0.01

* 억제인자 생성에 대한 전체 환자 수는 60 명이다 (1 명은 억제인자 보유환자).

최소한의 치료경험이 있는 (MTPs) 소아환자를 대상으로 한 임상시험에서 이 약이 중심정맥접근장치 (Central venous access devices, CVADs)를 통해 투여될 때 카테터를 통한 감염이 관찰되었다. 이 약과의 인과관계는 평가되지 않았다.

시판 후의 경험

다음의 이상반응은 시판 후 경험을 통해 확인되었다. 이러한 반응은 확인되지 않는 크기의 군에서 자발적으로 보고되기 때문에 그 빈도를 명확히 예측하거나 이 약과의 인과관계를 성립시킬 수는 없다.

이 약으로 치료받은 환자 중에, 특히 매우 어린 환자나 이전에 다른 제 8 인자 농축액에 반응했던 환자에서 알레르기/과민 반응 (안면 부기, 홍조, 두드러기, 혈압 저하, 구역, 발진, 불안정, 숨참, 빈맥, 가슴 긴장감, 저림, 담마진, 구토를 포함)이 드물게 보고되었다.

분류	이상반응
혈액 및 림프계	억제인자 생성 (제 8 인자 억제)
피부 및 피하조직	피부 관련 과민반응 (가려움, 담마진, 발진)
일반적 증상 및 투여부위	주사 부위 반응 주사 관련 열성 반응 (발열)

면역계	전신적 과민 반응 (아나필락시스 반응, 과민증)
신경계	미각이상

* 한 환자에게서 한 가지 이상의 이상반응이 보고되었을 수 있다.

4. 일반적 주의

- 1) 이 약은 혈액응고 제 8 인자(이하 제 8 인자) 결핍으로 인한 출혈을 치료하기 위한 것으로, 이 약을 투여하기 전에 환자 출혈의 원인이 제 8 인자 결핍에 있다는 사실을 확인해야 한다.
- 2) A 형 혈우병 환자에게 이 약을 투여했을 때 제 8 인자에 대한 중화항체가 생성될 수 있다. 이 억제인자는 치료를 시작한 중증 혈우병 어린이의 경우 치료 첫 해에 또는 이전에 제 8 인자 투여를 경험하지 않은 모든 연령대의 사람에게서 주로 발견되지만, 치료하는 동안 어떤 시기에도 생성될 가능성이 있다. 따라서 이 약을 포함하여 항혈우병 인자 제제를 투여 받는 모든 환자들은 환자의 혈우병 치료 센터의 권고에 따라 적절한 임상적 관찰과 실험실 검사로 제 8 인자에 대한 항체 생성에 대해 주의깊게 모니터링 하여야 한다.
- 3) 항혈우병 인자 농축액을 투여받은 환자 중에 과민반응으로 인한 저혈압, 두드러기 및 흉부조임 등이 문헌에 보고된 바 있다. 이전 제품인 코지네이트 경우에는 특히, 매우 어린 환자나 이전에 다른 제 8 인자 농축액에 반응했던 환자에서, 아주 드물게 과민반응과 아나필락시스 반응이 보고되었다. 심각한 아나필락시스 반응이 일어난 경우에는 즉시 에피네프린과 산소 투여와 같은 소생술로 응급치료를 해야 한다.
- 4) 심혈관계 위험 인자 또는 심혈관계 질환을 가진 혈우병 환자가 제 8 인자 제제 치료를 통해 혈액응고가 정상화된 경우, 비 혈우병 환자와 동일한 심혈관계 질환 발생의 위험이 있을 수 있다.

5. 임부 및 수유부에 대한 투여

이 약에 대한 동물을 이용한 생식독성실험은 수행되지 않았다. 임신한 여성에게 이 약을 투여할 경우 태아에게 유해한 지, 혹은 생식 능력에 영향을 미치는지에 대해 알려진 바가 없으므로, 임신이나 수유 중에는 명백한 이유가 있을 때만 이 약을 투여한다.

6. 소아에 대한 투여

이 약은 신생아, 유아, 어린이 그리고 청소년을 포함한 모든 연령의 소아에게 사용하기에 적당하다. 이전에 치료를 받지 않은 소아와 최소한의 치료를 받았던 소아 62 명에 대해 안전성 및 유효성 시험을 행하였다. 이 약은 코지네이트와 생물학적 활성이 비슷하므로 코지네이트와 같은 방법으로 소아에 사용할 수 있다.

7. 고령자에 대한 투여

임상시험에 포함된 65 세 이상 고령자의 수가 제한적이라 이들이 젊은 사람과 비교하여 이 약에 다르게 반응하는지를 판단하기는 힘들다. 그러나 코지네이트 및 다른 항혈우병 인자 제제의 임상 경험에서 젊은 환자와 고령자 사이에 차이점은 확인 된 바 없다. 다른 환자와 마찬가지로 고령자에 대해서도 환자 개인의 상태에 따라 용량을 결정해야 한다.

8. 적용상의 주의사항

1) 이 약의 조제, 투여 및 투약세트와 바늘의 취급 시에는 조심해야 한다. 혈액으로 오염된 바늘에 찔리면 HIV(AIDS)나 간염과 같은 전염성 바이러스에 감염될 수 있으므로 주의하고, 상처를 입었을 때는 즉시 의사와 상의한다. 한 번 사용한 바늘은 바늘통에 따로 버리고, 쓰고 남은 약을 포함하여 사용한 모든 기구는 적절한 용기에 넣어 폐기한다.

2) 정맥 주입 전 제품을 가능한 무균 조건 하에서 조작하여야 한다. 제품의 포장이 열려 있거나 손상된 경우 사용하여서는 안된다.

주사약은 투여 전 불용성 미립자가 있는지, 색깔 변화가 있는지 눈으로 확인하여야 한다. 용액에서 불용성 미립자나 혼탁이 발견될 경우 이 제품을 사용하여서는 안 된다.

이 약은 함께 포장되어 제공되는 주사 용수 및 투약 세트를 이용하여 용해 및 투여되어야 한다.

이 약은 용해 후 3 시간 이내에 사용되어야 한다.

용해 후, 용액 중의 잠재 불용성 미립자를 제거하기 위하여 투여 전 반드시 여과 과정을 거쳐야 한다. 여과는 아래 기술된 바와 같이 용해 후 및/또는 투여 단계에서 할 수 있다.

함께 제공되는 투약 세트에 in-line filter 가 장착되어 있으므로, 이 투약 세트를 사용하는 것이 중요하다.

함께 제공되는 투약 세트에는 in-line filter 가 포함되어 있기 때문에, 혈액을 뽑아내는 용도로 이 투약 세트를 사용하여서는 안된다. 주입 전에 혈액을 뽑아낼 필요가 있을 경우, 필터가 없는 별도의 주사기를 사용한 뒤 첨부된 투약세트를 사용하여 이 약을 주입하도록 한다.

3) 혼합: 다음 과정을 수행하기 전에 테이블을 깨끗이 하고 손을 씻는다.

① 개봉하기 전에 이 약과 프리필드 시린지의 주사용수를 37°C (99°F)가 넘지 않도록 따뜻하게 한다.

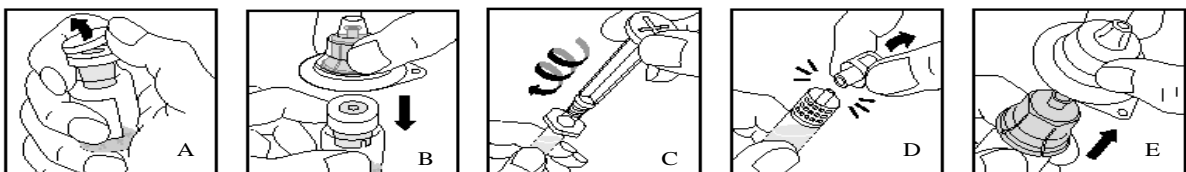
② 이 약의 보호캡을 제거한다 (그림 A). 고무 마개를 알코올로 소독하고 손으로 만지지 않도록 주의한다.

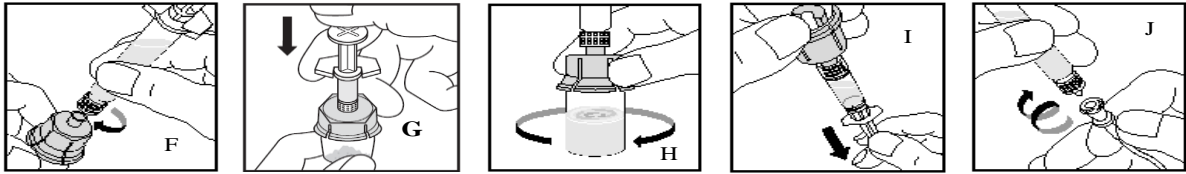
- ③ 단단하고 미끄럽지 않은 테이블에 바이알을 놓는다. 바이알 어댑터의 블리스터 팩의 종이 커버를 벗긴다. 이때 블리스터 팩에서 바이알 어댑터를 꺼내지 않은 상태로 이 약의 상단부에 대고 단단히 누른다 (그림 B). 바이알어댑터는 이 약의 상단에 딸깍 소리를 내며 고정된다. 이 단계에서는 아직 바이알어댑터의 플라스틱 용기를 제거하면 안된다.
- ④ 플런저 막대의 윗부분을 잡고 포장에서 꺼낸다. 이 때, 플런저 막대의 윗부분 이외의 부분에 손이 닿는 것을 피한다. 플런저 막대의 아랫부분을 시린지의 고무 마개 방향으로 시계방향으로 돌려 넣어 고정되도록 부착한다.(그림 C)
- ⑤ 시린지의 몸통을 잡고, 끝부분의 시린지 캡을 끊어낸다(부러뜨린다) (그림 D). 손이나 다른 표면에 시린지 끝이 닿지 않도록 한다. 나중 사용을 위해 시린지를 적절한 곳에 둔다.
- ⑥ 어댑터의 블리스터 팩을 벗긴다 (그림 E).
- ⑦ 프리필드시린지를 바이알 어댑터의 끝에 시계방향으로 돌리면서 부착한다 (그림 F).
- ⑧ 플런저 막대를 천천히 아래로 눌러 주사용수를 바이알에 밀어 넣는다 (그림 G).
- ⑨ 이 약이 모두 녹을 때까지 용기를 부드럽게 돌려 섞는다 (그림 H). 이 약을 흔들지 않는다. 동결건조 파우더가 모두 녹았는지 확인한다.

불용성 미립자가 관찰되거나 용액이 탁한 경우 사용하지 않는다.

- ⑩ 바이알/시린지를 뒤집은 상태로(그림 I) 플런저 막대를 천천히 부드럽게 당겨 용액을 시린지로 보낸다. 이 때, 바이알에 있는 용액이 모두 시린지로 옮겨졌는지 확인한다.
- ⑪ 약이 채워진 시린지를 바이알 어댑터로부터 분리시킨다(단, 바이알어댑터는 바이알에 연결된 상태를 유지해야 한다). 약이 채워진 시린지를 함께 제공되는 투약 세트에 연결하여 정맥주사한다(그림 J).
- ⑫ 한 환자가 한 번에 한 바이알 이상 사용할 경우에는 위에서 설명한 대로 바이알에 든 동결건조된 약을 프리필드 시린지로 녹이고, 각 바이알의 조제된 약을 더 큰 시린지(제공되지 않음)에 모아서 동일한 방법으로 투여 한다.

불용성 미립자 및 색깔 변화에 대하여 투여 전에 눈으로 확인한다.





4) 약을 녹인 후에는 3 시간 안에 투여한다.

5) 투여속도: 주사속도는 환자 반응에 따라 조절되어야 하지만, 일반적으로 주사시간은 5-10 분으로 한다.

9. 저장상의 주의사항

이 약은 2-8°C(36-46°F)에서 냉장보관하고 얼리지 않는다. 동결건조된 파우더는 상온 (25°C 또는 77°F 까지)에서 3 달 동안 보관할 수 있다. 병에 표시된 유효기간이 지난 제품은 사용하지 않는다. 강한 빛에 노출되지 않도록 하고, 사용하기 전 까지 동결건조된 파우더를 카톤 안에 보관한다.

10. 기타

1) 마우스와 햄스터 단백질에 대한 항체 형성

지금까지의 이 약의 임상시험 중에 마우스와 햄스터 유래 단백질에 대한 항체나 알레르기를 유발하는 어떤 동물유래 단백질도 관찰된 적이 없지만, 환자들에게 이들 동물유래 단백질로 인한 과민반응이 일어날 가능성이 있음을 알려야 한다. 그리고 국부적 또는 전신 두드러기, 천명 및 저혈압과 같은 과민반응의 초기 증상이 나타나면 약의 사용을 중지하고 의사와 상의한다.

2) 발암, 돌연변이 및 생식기능 손상

재조합 제 8 인자로 인한 돌연변이 가능성에 대한 in vitro 실험 결과, 최대 투여량보다 훨씬 많은 양에서도 복귀돌연변이나 염색체 이상반응 등은 관찰되지 않았다. 또한 예상 최대 투여량의 10-40 배에 해당하는 양으로 행한 동물실험에서도 재조합 제 8 인자가 돌연변이를 유발할 가능성은 없는 것으로 나타났다. 발암 가능성에 대한 장기간 동물 실험은 수행하지 않았다.

3) 유럽, 이스라엘, 캐나다 지역 내 29 개 내 혈우센터의 레지스트리 연구 결과(RODIN STUDY*) 이전에 치료 경험이 없는 중증 A 형 혈우병 환자 (PUPs)에게 8 인자 제제를 투여 하였을 때 28~38%의 억제인자 생성률이 확인되었다.

*Research Of Determinants of Inhibitor development among previously untreated patients with haemophilia A (N Engl J Med 2013;368:231-9)

[포장단위]

250/500/1000 I.U.

[저장방법]

밀봉용기, 냉장 (2-8°C) 보관, 직사광선을 피하고 얼리지 않는다.

▶ 만약 구입시 사용기한 또는 유효기한이 경과 되었거나 변질, 변패, 오염 또는 손상된 의약품은 약국개설자나 의약품 판매업자를 통하여 교환하여 드립니다.

▶ 이 첨부문서의 개정년월일 이후 변경된 내용은 www.bayer.co.kr/healthcare 나 (02)829-6600 에서 확인할 수 있습니다.

▶ 본 제품은 공정거래위원회 고시 소비자분쟁해결기준에 의거 교환 또는 보상 받을 수 있습니다.

제조의뢰자 : Bayer HealthCare LLC, 100 Bayer Boulevard, Whippany, NJ, 07981, USA

제조사 : Bayer HealthCare LLD, 800 Dwight Way, Berkeley, CA 94701-1986, USA

수입 및 판매자 : 바이엘코리아(주), 서울시 동작구 보라매로 5 길 23

첨부문서 개정년월일 : 2016.02.05

0081457778/004