

## 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에게는 투여하지 말 것

- 1) 이 약 성분에 과민반응의 병력이 있는 환자
- 2) 햄스터 단백질에 과민반응의 병력이 있는 환자

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 이 약을 포함하여 모든 IX인자 제제에 대해 아나필락시스를 포함한 알러지 형태의 과민반응이 보고되었다. 이는 때때로 IX인자 억제인자의 생성과 일시적으로 밀접하게 연관되어 발생하였다. 따라서 두드러기, 전신적 담마진, 오한(경직), 홍조, 혈관부종, 가슴조임, 후두경련, 기관지연축, 호흡곤란, 천명, 실신, 저혈압, 빈맥, 흐린 시력, 아나필락시스 등의 과민반응 초기증상 및 징후에 대해 환자에게 알려주어야 한다.

2) IX인자 억제인자를 가지고 있고 IX인자 에 대한 알러지 반응의 병력이 있는 혈우병 B환자에게 IX인자 제제를 투여한 경우, 면역내성유도에 따른 신증후군이 보고되었다. 면역내성유도에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

3. 이상반응

다른 정맥투여 단백질 제제와 마찬가지로 이 약 투여 후 두통, 발열, 오한, 홍조, 오심, 구토, 기면, 그 외 알러지 증상 등의 반응이 일어날 수 있다.

이전 치료 경험이 있는 환자에 대한 이 약의 임상시험 기간동안, 2548 회의 투여에서 "명백히 관련 있음(definitely)", "관련 있음(probably)", "관련 가능성이 있음(possibly)"으로 판정된 60건의 경미한 부작용이 보고되었습니다. 오심(16), 주사부위 불쾌감(13), 미각의 변화(10), 턱과 두개골의 작열감(6), 알러지성 비염(3), 어지러움증(light-headedness)(2), 두통(2), 현기증(1), 가슴조임(1), 발열(1), 주사 부위의 정맥염/봉소염(1), 졸음(1), 마른기침/재채기(1), 발진(1), 두드러기(1) 등이다.

중요 임상시험과 시판 후 경험에 기초하여 아래와 같이 이상반응을 기재하였습니다. 이상반응의 발생빈도는 다음과 같이 정의한다.

매우 흔하게:  $\geq 10\%$

흔하게:  $\geq 1\%$ ,  $< 10\%$

때때로:  $\geq 0.1\%$ ,  $< 1\%$

드물게:  $\geq 0.01\%$ ,  $< 0.1\%$

매우 드물게:  $< 0.01\%$

전신

드물게 : 과민성, 알러지 반응, (두드러기, 전신적 담마진, 오한(경직), 홍조, 혈관부종, 가슴조임, 후두경련, 기관지연축, 호흡곤란, 천명, 실신, 저혈압, 빈맥, 흐린 시력, 아나필락시스를 포함), 아나필락시스

신경계

때때로 : 어지러움(dizziness), 두통

드물게 : 떨림, 졸림

### **심혈관계**

드물게 : 저혈압, 빈맥

### **혈관계**

드물게 : 주사부위 정맥염

### **호흡기계**

드물게 : 호흡곤란 증후군

매우 드물게 : 마른 기침

### **소화기계**

때때로 : 구역

드물게 : 구토

### **피부**

드물게 : 혈관부종, 주사부위 연조직염, 두드러기, 발진

### **특수감각**

때때로 : 미각변화

### **전신 및 투여부위**

때때로 : 주사부위 반응, 주사부위 통증

드물게 : 발열

### **혈액 및 림프계**

드물게: IX인자 저해

신장과 비뇨기계

드물게: 신장경색

어떤 경우에는, 과민반응이 심각한 아나필락시스로 발전되었다 알려지반응은 IX인자 저해제의 생성과 일시적으로 밀접하게 관련하여 발생하였다. 만약, 알러지/아나필락시스성 반응이 발생하는 경우에는 즉시 이 약의 투여를 중단한다.

이 약의 투여와 관련된다고 판단되는 이상반응이 발생하면 주입속도를 늦추거나 투여를 중단해야 한다.

출혈 에피소드를 위해 이 약을 1회 투여한 다음 12일 후, 간염 C항체 양성환자 1명에게서 신 경색이 나타났다. 경색과 이전 투여와의 관계는 불확실하다. 이 환자는 이 약의 투여를 지속하였다.

B형 혈우병 환자는 중화항체(저해제)를 생성할 수 있다.

혈장 유래 IX인자 제제 및 이 약에 대해서 다음과 같은 시판 후 부작용이 보고되었다; 부적절한 IX인자 회복, 부적절한 치료반응, 억제인자 생성, 아나필락시스, 후두부종, 혈관부종, 청색증, 호흡곤란, 저혈압, 혈전증, 빈맥.

이 약의 지속적 정맥주입 투여의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다. 중심정맥카테터를 통해 이 약을 지속정맥주입 받은 중증의 신생아에게서 생명을 위협하는 상대정맥(SVC) 증후군을 포함하는 혈전사례가 시판 후 조사에서 보고되었다. 말초 혈전정맥염과 심부혈전정맥염(DVT)의 사례가 보고되었다. 몇몇의 경우에는 이 약이 지속적 정맥주입으로 투여되었는데 이는 허가되지 않은 투여 방법이다.

#### 사용성적조사에서 확인된 유해사례

- 국내에서 6년 동안 혈우병 B환자 178명을 대상으로 실시한 시판 후 사용성적조사 결과, 유해사례 발현율은 5.06%(9명/178명, 12건)이었고, 이 중 본제와 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응 발현율은 1.12%(2명/178명, 3건)이며, 부적절한 치료반응0.56%(1명/178명, 1건), SGOT 및 SGPT증가 0.56%(1명/178명, 2건)이 보고되었다. 중대한 유해사례 발현율은 2.25%(4명/178명, 5건)이며, 뇌출혈 1.12%(2명/178명, 2건), 혈우병성 관절병증 0.56%(1명/178명, 1건), 대장암종 0.56%(1명/178명, 1건), 부적절한 치료반응0.56%(1명/178명, 1건)이 보고되었다.
- 중대한 약물유해반응 발현율은 0.56%(1/178명, 1건)으로 부적절한 치료반응이었다.
- 예상하지 못한 유해사례는 5.06%(9/178명, 10건) 발생하였으며, 뇌출혈 2건, SGOT 증가 1건, SGPT 증가 1건, 감기 1건, 관절통 1건, 구내염 1건, 대장암종 1건, 두통 1건, 부적절한 치료반응 1건이 발생하였다.
- 예상하지 못한 약물유해반응은 발현율은 0.56%(1명/178명, 2건)으로, SGOT 및 SGPT 증가였다. 이 중 중대하고 예상하지 못한 약물유해반응은 없었다.
- 이중 중대하고 예상하지 못한 유해사례는 1.69%(3/178명, 4건) 발생하였으며, 뇌출혈 2건, 대장암종 1건, 부적절한 치료반응 1건이었다.

#### 4. 일반적 주의

1) II, VII, IX, X인자를 함유한 사람혈장유래 IX인자 복합 농축물의 투여는 병력적으로 혈전색전성 합병증의 발생과 관련되어 있었다. 비록 이 약에는 IX인자를 제외한 다른 응고 인자는 없지만, IX인자를 함유한 다른 제제에서 관찰된 혈전증과 과중성 혈관내응고(DIC)를 유발할 가능성이 있다는 것을 인식해야 한다. 혈전색전성 합병증을 유발할 가능성이 있으므로 간 질환자, 수술 후 환자, 신생아 또는 혈전색전증 및 과중성 혈관내 응고증(DIC)이 있는 환자에게 이 약 투여 시에는 주의해야 한다. 각각의 경우에 대하여 이 약 치료의 유익성을 합병증의 위험성과 대비하여 고려하여야 한다.

2) IX인자를 함유한 제제로 치료받은 환자에게는 활성 중화항체(억제인자)가 발견되었다. 모든 IX인자 제제와 마찬가지로, 이 약을 사용하는 환자에서 IX인자 억제인자가 발견되는지 모니터링해야 한다. IX인자 억제인자를 지닌 환자의 경우 차후 IX인자 투여시 아낙필락시스의 위험성이 증가될 수도 있다. 알러지 반응이 나타난 환자에 대해서는 억제인자 생성여부를 평가해야 한다. 예비적인 정보에 의하면 환자의 IX인자 유전자에서의 결손변이 존재와 억제인자 형성 및 급성 과민반응의 위험성 증가 사이에 연관성이 있을 수 있다고 한다. 특히, 처음 치료를 시작

하는 초기에는 IX인자 결손변이를 지닌 환자의 경우 급성 과민반응의 증상 및 징후에 대해 자세히 조사해야 한다. IX인자 농축물로 인한 알러지 반응의 잠재성을 고려할 때에, 알러지 반응에 대한 적절한 의료적 처치가 가능한 의료기관에서 IX인자 의 최초투여(대략 10-20)를 시행하여야 한다.

3) 출혈증상에 대해 이 약을 투여한 지 12일 후, C형 간염항체양성 환자 한 명이 신장경색 증상을 보였다. 이 증상과 이 약의 투여와의 관계는 확실하지 않지만 관련이 없는 것으로 연구자에 의해 판명되었고 그 환자는 계속 이 약의 치료를 받았다.

4) 혈우병 B환자의 경우 중화항체(억제인자)가 생성될 수도 있다.

5) 이 약의 지속적 정맥주입 투여의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다. 중심정맥 카테터를 통해 이 약을 지속정맥주입 받은 중증의 신생아에게서 생명을 위협하는 상대정맥 (SVC) 증후군을 포함하는 혈전사례가 시판 후 조사에서 보고되었다.

#### 5. 임부 및 수 유부에 대한 투여

동물의 생식능력 및 수유에 대한 연구는 수행되지 않았다. 임부 및 수 유부에게 IX인자 제제를 사용한 경험은 충분하지 않다. 따라서 이 약은 임부 및 수유부에게 반드시 필요한 경우에만 투여해야 한다.

#### 6. 소아에 대한 투여

이전 치료경험이 있는 소아 환자군 및 이전 치료경험이 없는 소아 환자군에 대한 안전성 및 유효성이 입증된 바 있다. 이전에 치료경험이 있는 소아 환자군, 최소한의 치료 경험이 있는 소아 환자군 및 이전 치료 경험이 없는 소아 환자군에 대한 추가적인 안전성 및 유효성 시험이 진행 중이다. 이전 치료 경험이 없는 환자군에 대한 임상시험에서 42회 투여 시 이 약과 관련된 이상반응은 보고된 바가 없다.

#### 7. 고령자에 대한 투여

고령자가 젊은 환자와 다르게 반응하는지를 판단하기 위한 이 약의 임상시험에는 65세 이상의 환자가 충분히 포함되지 않았다. 이 약을 투여받는 모든 환자와 마찬가지로, 고령자에 대해서도 용량을 개별적으로 선택하여야 한다.

#### 8. 과량투여시의 처치

제조합 혈액응고 IX 인자 제제의 과량투여시 보고된 증상은 없다.

#### 9. 적용상의 주의 사항

이 약은 동결건조된 가루를 제공된 용제로 용해하여 재구성한 후 정맥투여 한다. 몇 분에 걸쳐 주사해야 한다. 주입 속도는 환자의 순응 정도에 따라 결정한다.

지속적 정맥주입투여의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

이 약의 투여로 튜브 또는 주사기 내 적혈구의 응집이 보고되었다. 이 현상과 관련된 부작용은

보고되지 않았다. 응집 가능성을 최소화하기 위해서는 튜브로 들어오는 혈액의 양을 제한하는 것이 중요하다. 주사기로 혈액이 들어가면 안된다. 만약 튜브 또는 주사기 내에서 적혈구 응집 현상이 나타날 경우에는 모두(튜브, 주사기 및 용해된 약물) 버리고 새로운 것으로 다시 주입해야 한다.

이 약은 폴리소르베이트80을 함유하고 있으며, 재구성시, 폴리소르베이트80은 염화비닐(PVC)로부터 DEHP(di-2 (ethylhexyl)phthalate)의 추출 비율을 증가시키는 것으로 알려져 있다. 이 약의 조제 및 투여시, 재구성 후 PVC용기에서 경과한 보관시간을 포함하여, 이를 고려해야 합니다. 사용법을 준수하는 것이 중요하다.

이 약은 이 약의 포장에 제공된 인퓨전세트와 용제가 들어있는 프리필드 주사기 또는 일회용 멸균 플라스틱주사기를 사용하여 투여되어야 하며, 바이알 내의 용액을 취할 때에는 바이알 어댑터를 사용하여야 한다.

#### 10. 저장상의 주의 사항

이 약은 2-8℃에서 냉장 보관합니다. 유효기한 전까지는 25℃를 초과하지 않는 실온에 6개월간 보관할 수도 있다. 이 약은 동결을 피해야 한다. 재구성된 액은 3시간 이내에 주사해야 하며 투여 전까지는 실온에서 보관 가능하다.

#### 11. 기타

- (1) 발암, 변이 및 수태능: 이 약은 Ames분석에서 돌연변이원성을 나타내지 않았으며 염색체 이상분석에서 nonclastogenic으로 나타났다. 발암성과 수태능 장애에 대한 연구 자료는 없다.
- (2) 베네픽스주 250IU, 500IU, 1000IU, 2000IU는 표시역가이며 이 약 1 바이알 당 혈액응고인자 IX의 실제 역가는 각 바이알의 라벨 및 포장박스에 표기한다.