

설명서작성년월일: 2014.03.31

설명서개정년월일: 2024.04.15

전문의약품, 정맥주사용

진타®솔로퓨즈프리필드주 250IU, 500IU, 1000IU, 2000IU, 3000IU (모록토코그알파)(혈액응고인자 VIII, 유전자재조합)

Xyntha® Solofuse Prefilled Syringe 250IU, 500IU, 1000IU, 2000IU, 3000IU (moroctocog alfa)(Antihemophilic Factor VIII, Recombinant)

[원료약품의 분량]

2 구획으로 이루어진 프리필드시린지의 앞쪽 구획 중

유효성분:

표시역가 250IU: 모록토코그알파(혈액응고인자 VIII, 유전자재조합)(숙주 CHO DG44 세포)(발현벡터 pKGE439) (별규).....200 IU-312.5 IU

표시역가 500IU: 모록토코그알파(혈액응고인자 VIII, 유전자재조합)(숙주 CHO DG44 세포)(발현벡터 pKGE439) (별규)..... 400 IU-625 IU

표시역가 1000IU: 모록토코그알파(혈액응고인자 VIII, 유전자재조합)(숙주 CHO DG44 세포)(발현벡터 pKGE439) (별규).....800 IU-1,250 IU

표시역가 2000IU: 모록토코그알파(혈액응고인자 VIII, 유전자재조합)(숙주 CHO DG44 세포)(발현벡터 pKGE439) (별규)1,600 IU-2,500 IU

표시역가 3000IU: 모록토코그알파(혈액응고인자 VIII, 유전자재조합)(숙주 CHO DG44 세포)(발현벡터 pKGE439) (별규).....2,400 IU-3,750 IU

부형제: 염화나트륨36 mg

안정제: 백당12 mg

안정제: 염화칼슘이수화물1 mg

설명서작성년월일: 2014.03.31

설명서개정년월일: 2024.04.15

안정제: 폴리소르베이트 800.4 mg

첨가제: 엘-히스티딘

2 구획으로 이루어진 프리필드시린지의 뒤쪽 구획 중

용제: 0.9%염화나트륨용액.....4 mL

<첨부물>

웡드인퓨전세트 1 개, 부직포 1 개, 반창고(1 회용) 1 개, 이소프로판올액(1 회용) 2 개,
벤티드시린지캡 1 개

[성상]

이 약은 앞쪽 구획에 백색의 동결건조물을 함유하며, 뒤쪽 구획은 무색투명한 용제를 함유한 2구획으로 이루어진 프리필드시린지이다. 용제로 녹였을 때 입자가 없는 무색투명한 액상 주사제가 된다.

[효능·효과]

이 약은 소아 및 성인 혈우병 A(선천성 VIII 인자 결핍증)환자에서 다음의 경우에 사용한다.

- 출혈 시 보충요법(on-demand) 및 출혈 억제
- 수술 전후 관리
- 출혈 빈도 감소를 위한 일상적 예방요법

이 약은 본 빌레브란트 인자를 함유하고 있지 않으므로 본 빌레브란트 환자의 치료에는 사용하지 않는다.

[용법·용량]

이 약은 재구성 후 정맥주사용으로만 사용한다.

1) 용량

설명서작성년월일: 2014.03.31

설명서개정년월일: 2024.04.15

- 투여용량과 투여기간은 VIII인자 결핍정도, 출혈 부위 및 정도, 환자의 임상적 상태에 따라 결정된다. 환자의 임상적 상태에 따라 용량 조절이 필요하다.
- VIII인자 활성도 1 IU는 대략 정상 사람 혈장 1 mL의 VIII인자의 양에 해당된다. VIII인자의 필요량 계산은 평균적으로 체중 kg당 1IU의 VIII인자가 혈장 VIII인자 활성도를 2IU/dL만큼 증가시킨다는 경험적 발견에 근거한다.

IU/dL (또는 normal%)로 표시된 VIII인자 수준의 예상 체내 최대치(peak) 증가분은 다음의 식에 따라 추정한다.

$$\text{용량(IU)} = \text{체중(kg)} \times \text{요구되는 VIII인자 증가치} \times 0.5$$

$$(\text{IU/dL 또는 normal\%}) \quad (\text{IU/dL 당 IU/kg})$$

또는

$$\text{IU/dL (또는 normal\%)} = \text{총 용량(IU)} / \text{체중(kg)} \times 2 [\text{IU/dL}] / [\text{IU/kg}]$$

<출혈 시 보충요법(on-demand) 투여 및 출혈 억제>

출혈 시 보충요법(on-demand) 투여 및 출혈 억제를 위한 이 약의 투여지침은 표1과 같다.

지시된 기간 동안 표1에 설명된 수준(normal % 또는 IU/dL) 이상으로 VIII인자의 활성을 유지한다.

[표1] 출혈 시 보충요법(on-demand) 투여 및 출혈 억제를 위한 투여용량

출혈 종류	요구되는 VIII인자 활성농도 (IU/dL 또는 normal%)	투여 빈도 (시간)	투여 기간 (일)
경미한 출혈 근육 출혈 또는 구강 출혈. 조기 혈관절증	20-40	매12-24시간	출혈의 중증도에 따라 적어도 1일 투여
중등도의 출혈 근육으로의 출혈. 구강으로의 출혈. 경증의 머리 외상	30-60	매12-24시간	3-4일 동안 또는 적절한 국소 지혈이 이루어질 때까지
중증 출혈 위장관 출혈. 두개 내, 복강 내 또는 흉곽 내 출혈. 골절	60-100	매8-24시간	출혈이 회복될 때까지

설명서작성년월일: 2014.03.31

설명서개정년월일: 2024.04.15

<수술 전후 관리>

수술 전후 관리를 위한 수술 중 이 약의 투여지침이 표2에 있다. 지시된 기간동안 표2에 설명된 수준(normal % 또는 IU/dL) 이상으로 혈장 VIII인자의 활성을 유지한다. 혈장 인자 VIII활성을 통해 대체요법을 모니터링한다.

[표2] 수술 전후 관리를 위한 투여량

수술의 종류	요구되는 VIII인자 활성농도 (IU/dL 또는 normal%)	투여 빈도 (시간)	투여 기간 (일)
경미 경미한 수술(발치를 포함하는)	30-60	매 12-24시간	3-4일 동안 또는 적절하게 국소 지혈이 될 때까지 발치의 경우는 1시간 이내에 단회 투여 및 경구용 항섬유소용해제 치료로 충분할 수 있음
중요 중요한 수술	60-100	매 8-24시간	위험이 사라질 때까지 또는 수술의 경우에는 적절한 국소 지혈 및 상처 치유가 이루어질 때까지

<일상적 예방요법>

- 성인 및 청소년(만12세 이상): 권장 시작용량으로 이 약 30 IU/kg을 주 3회 투여한다.
- 소아(12세 미만): 권장 시작용량은 이 약 25 IU/kg을 격일(2일에 1번)로 투여하는 것이다. 12세 미만의 소아에서 이 연령군의 높은 청소율을 고려하면, 더 자주 또는 더 높은 용량이 필요할 수 있다.
- 환자의 임상적 반응에 따라 용법(용량 또는 빈도)을 조절한다.

[사용상의 주의사항]

1. 경고

1) 과민반응

다른 정맥투여 단백질 제제와 마찬가지로, 아나필락시스와 중증의 과민반응이

나타날 수 있다. 이러한 반응이 나타날 경우, 이 약의 치료를 중지하고 적절한 치료를 해야 한다.

2) 활성-중화항체 (억제인자)

VIII인자를 함유한 제품을 투여받는 환자에게서 활성-중화항체의 발현이 발견되었다. 만약 기대되는 혈장 VIII인자 활성농도가 확보되지 않거나 출혈이 적절한 용량으로 조절되지 않으면, VIII인자 억제인자 농도를 측정을 실시하여야 한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 이 약의 성분에 과민증인 환자에게는 투여하지 않는다.
- 2) 이 약은 햄스터 단백질에 과민증인 환자에 대해 연구되지 않았으므로 이러한 환자에게는 투여하지 않는다.

3. 이상사례

이 약의 이상반응이 아래 표 3에 제시되어 있다.

[표 3] 기관계 및 CIOMS 빈도분류에 따라 각 빈도 및 기관계 내에서 의학적 중증도가 감소하는 순으로 나열된 이상반응(분모는 주입횟수(Per infusion denominator))

기관계	매우 흔하게 (≥10%)	흔하게 (≥1%~<10%)	흔하지 않게 (≥0.1%~<1%)	드물게 (≥0.01%~<0.1%)	매우 드물게 (<0.01%)
혈액 및 림프계	VIII인자 억제 (치료기왕력이 없는 환자) ^b	VIII인자 억제 (치료기왕력이 있는 환자) ^a			
면역계					아나필락시스 반응
대사 및 영양					식욕감소
신경계				두통, 어지러움	미각이상, 말초신경병증, 졸음
심장					협심증, 빠른맥, 두근거림

설명서작성년월일: 2014.03.31

설명서개정년월일: 2024.04.15

혈관계				출혈, 혈종	저혈압, 혈전정맥염, 홍조
호흡기, 흉부 및 종격				기침	호흡곤란
위장관				설사, 구토, 복통, 구역	
피부 및 피하조직				발진	두드러기, 가려움증, 다한증
근골격계 및 결합조직				관절통	근육통
전신 및 투여부위				카테터 부위 관련 반응, 발열, 오한	무력증, 주사부위반응, 주사부위통증, 주사부위염증
검사				항VIII인자 항체양성, 항체검사양 성	간기능검사이 상; 혈중크레아틴 인산활성효소(CPK)증가

^a VIII인자억제의 이상반응빈도(치료기왕력이 있는 환자 및 치료기왕력이 없는 환자)는 환자수를 분모(per patient denominator)로 하여 산정하였다.

환자수를 분모로 하여 계산한 VIII인자억제의 경우를 제외하고, 이상반응의 빈도는 인과관계와 상관없이 약물투여 후 발생한 자료에서 주입횟수를 분모로 하여 계산하였다.

이상반응의 빈도와 관련하여, 지속적인 주입(CI)을 받고 있는 수술 환자들의 모든 날짜의 CI 투여는 1회의 주입으로 간주한다.

1회 주입당 기준으로 가장 흔하게 보고된 이상반응은 두통이었다. 보고된 이상반응의 대부분은 그 중증도가 경증 또는 중등도였다.

더불어, 다른 정맥투여 단백질 제제와 마찬가지로, 알러지성 과민 반응이 나타날 수 있다. 과민 반응의 증상은 두드러기, 전신성 두드러기, 가슴 조임, 천명, 저혈압 및 아나필락시스를 포함할 수 있다.

이 약의 투여와 관련이 있다고 생각되는 반응이 발생할 경우, 환자의 반응에 따라 주입 속도를 늦추거나 또는 주입을 중단하여야 한다.

1) 억제인자 발현

혈우병 A 환자들에게서 VIII인자에 대한 중화 항체 (억제인자)가 발현될 수 있다.

설명서작성년월일: 2014.03.31

설명서개정년월일: 2024.04.15

모든 혈액응고인자 VIII 제품과 마찬가지로, 환자들은 억제인자가 발생하는지 모니터링 해야 하며, 이 억제인자는 Bethesda assay 또는 Bethesda assay의 Nijmegen modification을 이용하여 Bethesda Units(BUs)으로 정량화된다. 이런 억제인자가 발생하면, 그 상태는 그 자체가 불충분한 임상 반응으로 발현하거나 예상치 않게 낮은 혈장 VIII인자 활성도를 나타낸다. 이러한 경우, 혈우병 전문 병원에 연락하는 것이 권장된다.

억제인자가 발생할 위험은 항혈우병인자(혈액응고인자) VIII에의 노출과 연관되며, 처음 노출 후 20일 사이에 이 위험성이 가장 높다. 드물게는 처음 노출 후 100일이 지난 후에 억제인자가 생성되는 경우도 있다.

한 VIII인자 제품에서 다른 제품으로 전환한 후에 재발성 억제인자(저역가)가 발생한 사례들이 치료기왕력이 있는 환자에서 노출 후 100일 이상이 지난 후에 관찰되었으며 이 환자들은 억제인자가 발생한 경험이 있었다. 따라서 모든 제품의 변경 후 억제인자의 발생을 주의깊게 모니터링 할 것을 권장한다.

임상 시험 및 시판 후 조사에서, 주로 예방목적의 치료군으로부터, 유효성 부족에 대한 보고가 있었다. 유효성 부족 및/또는 낮은 VIII인자 회복은 억제인자가 있는 환자에서만 아니라, 억제인자의 증거가 없는 환자에서도 보고되었다. 보고된 유효성 부족은 목표 관절로의 출혈, 신관절로의 출혈, 기타 출혈 또는 신발현 출혈 환자의 자각 느낌이다. 적절한 치료 반응을 보증하기 위해, 특히 이 약으로 치료를 시작할 때는, 각 환자의 용량을 개인적으로 적정하고 모니터링하는 것이 중요하다.

치료기왕력이 있는 혈우병 A 환자를 대상으로 일상적 예방 및 필요에 의한 치료를 위해 이 약을 투여한 중추 3상 임상시험에서, 94명의 피험자가 이 약을 최소 한번 이상 투여 받았으며, 총 6,775회를 주입(infusion) 하였다. 이 연구에서, 이 약에 대한 VIII 인자 억제인자의 생성은 일차 안전성 평가변수였다. 94명 중 저역가를 지닌 2명의 환자(2.1%)에서 일시적 억제인자가 관찰되었다.

보충 임상시험에서, 110명의 환자 중 1명은 억제인자가 처음으로 발생하였고, 2명은 재발성 억제인자가(모두 저역가이며 중앙 실험실에서 확인) 발견되었다; 노출 기간 중앙값은 58일 (범위 5-140일)이고 98명의 환자가 최소 50일 간 이 약에 노출되었다. 기존의 110명 환자 중 98명이 두 번째 보충 임상시험에서 계속 치료를 받았고 이 약에 대한 노출이 169일의 중앙 추가 노출 기간 (범위 9-

설명서작성년월일: 2014.03.31

설명서개정년월일: 2024.04.15

425일)으로 연장되었다. 1건의 처음 발생한 저역가 억제인자가 추가적으로 관찰되었다. 이 임상시험에서 억제인자가 발견되는 빈도는 예상되는 범위 내에 있었다.

이전 방법으로 제조된 이 약을 사용한 임상시험에서, 출혈 에피소드에서의 유효성이 평가된 치료 기왕력이 많은 환자들 113명 중 1명(0.9%)에서 높은 역가의 억제인자가 발생되었다. 이 환자에서 억제인자의 발현은 불확실한 유의성을 지닌 단일클론 감마병증의 발현과 동일한 시간 프레임으로 발생하였다. 이 환자는 노출 98일째에 지역 실험실에서 치료 이후 발생한 저역가 억제인자가 처음으로 확인되었고 노출 113일째에 중앙실험실에서 2 BU/mL로 확인되었다. 이 약으로 지속적인 치료 18개월 후 억제인자가 거의 13 BU/mL까지 높아졌으며, 출혈 에피소드는 이 약 치료에 반응하지 않았다.

Bayesian 통계 분석에서, 310 시험의 결과(94명의 피험자 중 2명이 억제인자가 발생하였고 89명은 50일 또는 그 이상으로 이 약에 노출됨)는 이전의 보충 임상시험(110명의 피험자 중 1명은 억제인자가 처음 발생하였고 2명은 재발성 억제인자가 관찰된 임상시험 및 113명의 피험자 중 1명이 억제인자가 발견된 임상시험)에서 나온 치료기왕력 환자에서의 결과를 업데이트하는데 사용되었다. 이 Bayesian 분석은 이 약의 집단 (진성) 억제인자 생성율이 미리 정의된 허용치인 4.4%보다 낮음을 보여주었다. 진성 억제인자 생성율의 예측 상한치는 4.07%이었다.

혈우병 A 환자를 대상으로 한 수술적 예방을 위한 중추 3상 임상시험(311 시험)에서 한 건의 지속적인 저역가 억제인자 발생 및 한 건의 일시적 위양성 억제인자 발생이 보고되었다.

임상시험에서, 이전 방법으로 제조된 이 약을 투여받은 치료기왕력이 없는 환자 101명중 32명 (32%)에서 억제인자가 발생되었다. 101명중 16명(16%)이 >5 BU/mL의 역가를 나타내었고, 101명중 16명(16%)이 ≤5 BU/mL의 역가를 나타내었다. 이 환자들에서 억제인자 발생 이전의 중앙 노출일은 12일이었다 (범위 3-49일). 16명의 높은 반응 환자들 중에 15명이 면역 내성 (immune tolerance, IT)치료를 받았다. 높은 반응을 보인 환자들 중에 11명이 면역 관용 치료 이후 가능한 최종 측정에서 < 0.6 BU/mL의 역가를 나타내었다. 또한, 16명의 저역가 (≤5 BU/mL) 환자들 중에 10명이 면역 관용 치료를 시작하였고, 그들 중 9명은 최종 역가가 <0.6 BU/mL이었다. 그러므로, 높은 반응 환자의 면역 관용

설명서작성년월일: 2014.03.31

설명서개정년월일: 2024.04.15

유효성은 73%, 낮은 반응 환자는 90%로서, 전체적인 면역 관용 유효성은 80% (20/25)이다. 면역 관용 치료를 받지 않은 저반응 환자들 6명중 5명의 최종 역가 또한 <0.6 BU/mL이었다.

자발적 시판 후 보고에서 치료기왕력이 있는 환자들에게서 높은 역가의 억제인자 발생이 보고되었다.

억제인자의 발생 없이 항 VIII인자 항체의 역가가 증가된 사례가 임상시험에서 발견되었다. 이 약을 투여받은 치료기왕력이 있는 환자를 대상으로 한 일상적 치료 및 출혈 에피소드 예방을 위한 임상시험과 수술적 예방을 위한 임상시험에서, 94명의 환자 중 1명 (1%)과 30명의 환자 중 1명 (3%)에서 항 VIII인자 항체가 발생되었다: 이 환자들은 억제인자가 발생되지 않았다. 억제인자가 없는 상태에서 이 항체들의 임상적 유의성은 명확하지 않다.

이 약을 투여받은 치료기왕력이 있는 환자를 대상으로 한 일상적 치료 및 출혈 에피소드 예방을 위한 임상시험에서, 310 시험에서는 94명의 환자 중 0명 (0%), 306/307 시험에서는 110명 중 3명 (3%)에서 항-CHO(Chinese hamster ovary, 이 약의 VIII인자의 공급원인 세포계) 항체 역가가 명백한 임상적 영향 없이 증가하였다. 이 약의 수술적 예방을 위한 임상시험에서 30명의 환자 중 1명 (3%)에서 CHO에 대한 항체가 증가하였다. 이전 방법으로 제조된 이 약을 투여받은 치료기왕력이 있는 환자 113명중 20명 (18%)에서 명백한 임상적 영향 없이 항-CHO 항체 역가가 증가하였다.

- 2) 이 약의 안전성은 치료기왕력이 있는 소아와 청소년을 대상으로 평가되었다 (핵심 임상시험은 만 12-16세 18명, 보충 임상시험은 만 7-16세 49명). 핵심 임상시험에서, 만 16세이하 환자의 이상반응 자료를 만 17세 이상 환자의 자료와 비교하였다. 만 16세이하 환자는 18명, 만 17세 이상 환자는 76명이었다. 두 연령 그룹간에 노출의 정도는 다음과 같았다.

만 16세 이하의 환자에서 전체 주입에 걸쳐 용량 중앙값 31.2 IU/kg(범위 11.8 IU/kg-76.9 IU/kg), 노출기간 중앙값 76일(범위 17일-92일)으로 투여하였다.

만 17세 이상 환자에서는 전체 주입에 걸쳐 용량 중앙값 30.2 IU/kg(범위 6.4 IU/kg-61.9 IU/kg), 노출기간 중앙값 76일(범위 1일-89일)으로 투여하였다.

만 16세이하 환자에서 보고된 모든 이상반응의 정도는 경증에서 중등도였다.

치료기왕력이 없는 환자(PUPs)가 이 약으로 치료된 임상 자료는 없다.

설명서작성년월일: 2014.03.31

설명서개정년월일: 2024.04.15

3) 국내 사용성적조사에서 확인된 이상사례

(1) 국내에서 4년 동안 혈우병 A형 환자 105명을 대상으로 실시한 시판 후 사용성적조사 결과, 이상사례 발현율은 14.29%(15명/105명, 23건)이었고, 중대한 이상사례는 없었다.

- 예상하지 못한 이상사례 발현율은 10.48%(11명/105명, 16건)이었고, 인두염 3.81%(4명/105명, 4건), 소화불량 2.86%(3명/105명, 3건), 고혈압 1.90%(2명/105명, 2건), 치주파괴, 혈뇨, 신결석, 골격통, 패혈증, 열상, 진균피부염 각 1건씩 보고되었다.

(2) 이 약에 대한 국내 재심사 이상사례 및 자발적 부작용 보고자료를 국내 시판 허가된 모든 의약품을 대상으로 보고된 이상사례 보고자료 (1989-2018.8.31.)와 재심사 종료시점에서 통합평가한 결과, 다른 모든 의약품에서 보고된 이상사례에 비해 이 약에서 통계적으로 유의하게 많이 보고된 이상사례 중 새로 확인된 것들은 없었다.

4. 일반적 주의

1) 면역

VIII인자를 함유한 제품을 투여받는 환자에게서 VIII인자에 대한 중화항체(억제인자)가 생성되는 것은 잘 알려진 바이다. 억제인자는 치료 기왕력이 없는 환자들의 치료초기에 가장 흔하게 생성되며, 또한 이전에 많은 양의 VIII인자를 투여받은 환자들에게서도 관찰되었다. 이 약을 포함한 응고 VIII인자 제제를 투여받는 환자들에 대하여 주기적으로 VIII인자 억제인자의 발현에 대해 주의깊게 모니터링해야 한다. 또한, 만약 기대되는 VIII 인자 혈장 활성농도가 확보되지 않거나 출혈이 적절한 용량으로 조절되지 않으면, VIII인자 억제인자의 존재 여부를 확인하기 위한 분석을 실시하여야 한다. VIII인자 억제인자를 가진 환자들은 VIII인자 치료가 효과적이지 않을 수 있으므로 다른 요법을 고려하여야 한다. 이러한 환자는 혈우병 환자에 대한 치료경험이 있는 의사에 의해 관리되어야 한다.

2) 과민반응/내성

다른 정맥투여 단백질 제제와 마찬가지로, 알러지성 과민반응이 나타날 수 있다.

설명서작성년월일: 2014.03.31

설명서개정년월일: 2024.04.15

두드러기(가려움을 포함하는 발진), 전신성 두드러기, 가슴조임, 천명, 저혈압을 포함하는 과민반응 및 아나필락시스의 초기 증상 또는 징후에 대해 환자에게 알려주어야 한다.

만약 알러지성 또는 아나필락시스성 반응이 발생하면 이 약의 투여를 즉시 중지하고 적절한 의학적 처치를 해야 하며, 쇼크 치료가 포함될 수 있다. 이러한 증상이 나타날 경우, 이 약의 사용을 중지하고 의사와 상담하거나 반응의 종류 및 중증도에 따라 즉각적인 응급처치를 구할 것을 환자에게 알려주어야 한다.

5. 상호작용

이 약과의 공식적인 약물 상호작용 연구는 실시되지 않았다. 이 약과 다른 약물과의 상호작용은 알려지지 않았다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

이 약의 생식과 수유에 대한 동물연구는 수행되지 않았다. 혈우병 A가 여성에게서 흔하지 않게 나타나므로, 임신 중 VIII인자의 투여 자료는 없다. 이 약은 유익성이 위험성을 상회할 경우에만 임부 및 수유부에게 투여하여야 한다.

7. 소아에 대한 투여

이 약의 안전성 및 유효성은 만 17세 미만의 소아 68명(만 12세 - 17세미만 18명, 만 12세이하 50명)에 대한 임상시험에서 평가되었다. 성인과 비교하여 소아에서 유효성 및 안전성의 명백한 차이는 없었다.

성인에서 보고된 약동학적 파라미터와 비교했을 때, 이 약 투여 후 소아에서 반감기가 더 짧고 분포용적이 더 크며 VIII 인자의 회복이 더 낮다. 청소율(kg 체중 기준)은 소아의 경우 약 40% 더 높다. 약동학적 파라미터에서 관찰된 차이를 위해 더 높거나 더 빈번한 투여용량이 필요할 수 있다.

8. 고령자에 대한 투여

이 약의 임상시험은 젊은 환자와 다르게 반응하는지를 판단하기 위한 65세 이상의 환자를 충분히 포함하지 않았다. 보고된 다른 임상 경험은 고령 환자와 젊은 환자

설명서작성년월일: 2014.03.31

설명서개정년월일: 2024.04.15

사이의 반응에 있어서 다른 점을 확인하지 않았다. 이 약을 투여받는 환자와 마찬가지로, 고령자에 대한 용량은 개별적으로 선택되어야 한다.

9. 과량투여시의 처치

제조합 혈액응고 VIII인자 제제의 과량투여 시 보고된 증상은 없다.

10. 적용상의 주의사항

이 약은 사용 시 매번 육안으로 작은 알갱이나 변색의 여부의 확인한 후 사용하여야 한다.

프리필드시린지로 제공되는 진타솔로퓨즈의 재구성 및 투여지침은 다음과 같다. 환자들은 의사로부터 제공받은 재구성 및 투여방법을 따라야 한다.

이 약은 재구성한 후 정맥 주입한다.

이 약은 2개의 구획으로 이루어지며, 앞쪽 구획에는 동결건조 분말을, 뒤쪽 구획에는 용제(염화나트륨 용액(0.9%))를 함유한다. 설명을 위해 이를 프리필드시린지로 명칭한다.

재구성에는 박스로 제공된 프리필드시린지만을 사용하도록 한다. 투여 시에는 다른 일회용 무균 시린지(10 cc 이상의 루어락 시린지)가 사용될 수도 있다.

이 약은 다른 주입용액과 섞지 않는다.

- 주의: 만약 한 번의 주입시 한 개 이상의 이 약 프리필드시린지를 사용할 경우, 각 시린지는 아래의 지시에 따라 각각 재구성되어야 한다. 각 시린지 내에서 재구성된 용액을 뽑아내기 위해, 별도의 10 cc 이상의 루어락 시린지 (luer lock syringe) (이 제품 키트에 불포함됨)를 사용할 수 있다. (아래 4) 추가설명' 참조)

1) 준비

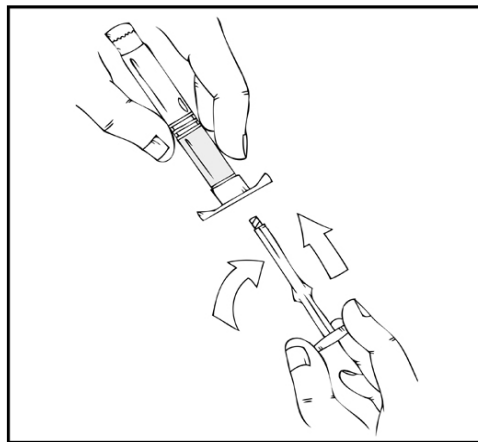
(1) 다음의 과정을 수행하기 전에 항상 손을 깨끗하게 씻는다.

(2) 재구성 과정 동안 무균 조작법(청결 및 세균이 없는 것(germ-free)을 뜻함)이 사용되어야 한다.

(3) 이 약의 재구성 및 투여에 사용되는 모든 기구들은 공기에 불필요한 노출을 최소화하기 위해서 무균 용기를 개봉한 후 가능한 한 빨리 사용하도록 한다.

2) 재구성

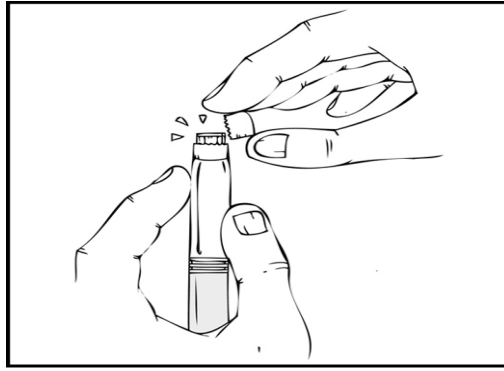
- (1) 프리필드시린지의 온도가 실온과 같아지도록 둔다.
- (2) 진타솔로퓨즈 프리필드시린지주 키트의 내용물을 꺼내어, 모든 필요 소모품들이 들어 있는지 확인하고, 깨끗한 표면에 놓는다.
- (3) 다음 그림과 같이 플런저 로드(plunger rod)를 잡는다. 플런저 로드(의 기둥을 만지지 않도록 한다. 플런저 로드를 프리필드시린지의 손가락 거치대 내에 있는 열린 공간 안으로 저항이 느껴질 때까지(약 2회전) 시계방향으로 강하게 밀면서 돌려 단단히 조인다.



주의: 일단 흰색의 손상 확인 씰(Temper-evident seal)이 제거되면, 약물의 누출을 방지하기 위하여 재구성 전과정 동안 프리필드시린지를 수직으로 유지하는 것이 중요하다.

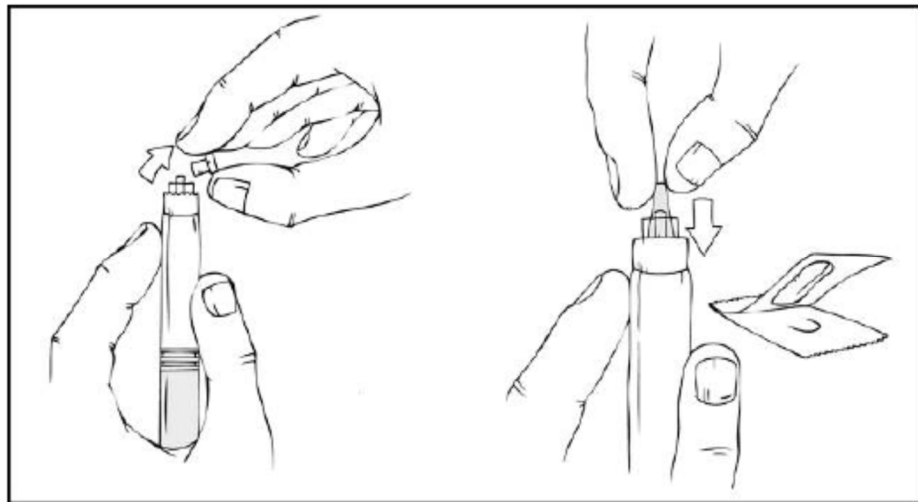
발생 가능한 누출을 방지하기 위하여 재구성 과정 중 진타솔로퓨즈를 수직 방향으로(흰색분말 구획이 투명한 용액 구획의 위에 위치하도록) 유지하는 것이 중요하다.

- (4) 진타솔로퓨즈를 수직방향으로 잡고, 캡의 구멍을 부서지게 하기 위해서 흰색 손상 확인 씰을 오른쪽에서 왼쪽으로 구부려 (또는 가볍게 움직여서) 씰을 제거하고, 회색 고무 캡을 드러나게 한다.



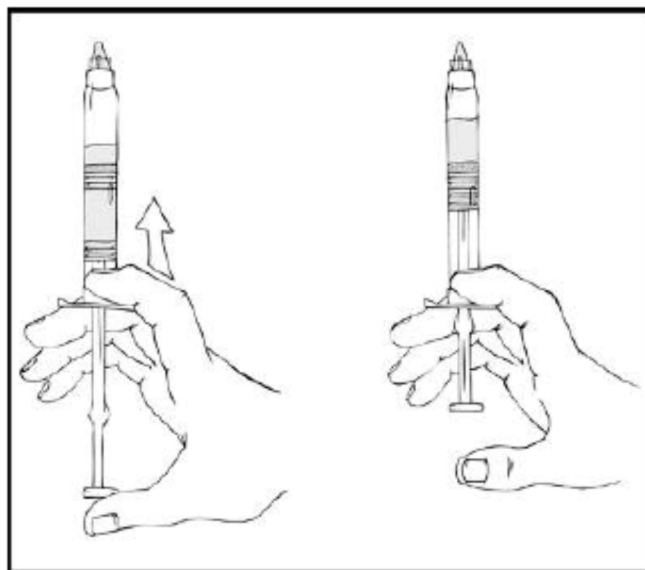
- (5) 파란색 무균 벤티드 보호캡의 포장을 제거한다.

진타솔로퓨즈를 수직으로 유지하면서, 회색 고무캡을 제거한 후, 파란색 무균 벤티드 보호캡으로 교체한다. 벤티드 캡에는 압력 형성을 방지하기 위해 공기가 빠져나올 수 있는 작은 구멍이 있다. 시린지 와 파란색 벤티드 보호캡의 열린 부분을 만지지 않도록 한다.

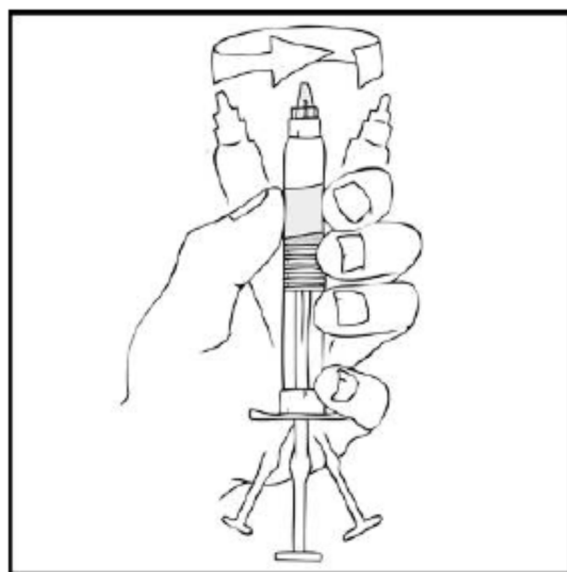


- (6) 진타솔로퓨즈 내의 2개의 플런저가 만날때까지, 부드럽게, 천천히 플런저 로드를 밀어 넣은 후 진타솔로퓨즈 분말이 함유된 윗 구획으로 용제 전부를 옮긴다.

주의: 시린지 끝에서 용액이 흘러나오는 것을 피하기 위하여, 플런저 로드를 과도한 힘을 사용하여 밀어 넣지 않는다.

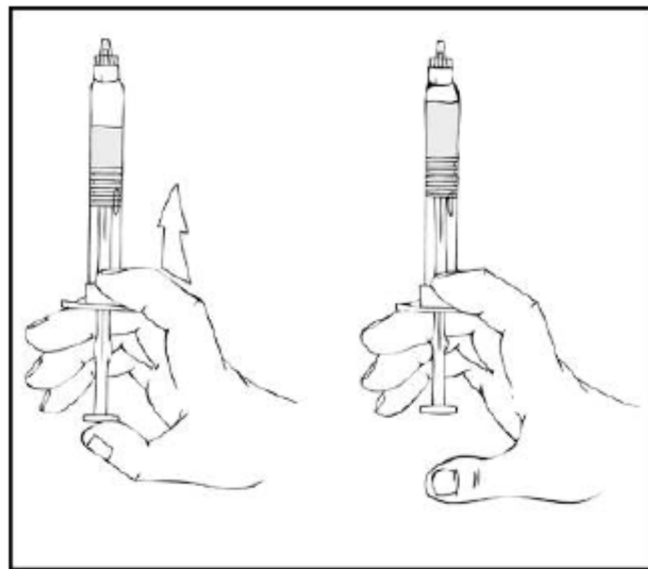


- (7) 진타솔로푸즈를 수직으로 유지하면서, 이 약의 분말이 녹을 때까지 부드럽게 여러 번 돌려 준다.



알갱이 유무와 변색여부를 확인하기 위해 최종 용액을 육안으로 점검한다. 용액은 무색으로 투명해야 한다. 만약 육안으로 보이는 입자가 있거나 변색이 확인되면, 해당 프리필드 시린지를 버리고 새로운 키트를 사용해야 한다.

- (8) 진타솔로푸즈를 수직상태로 잡은 채로 윗 구획으로부터 대부분의 공기가 제거 될 때까지, 천천히 플런저 로드를 최대한 밀어 넣는다. 이때, 공기를 완전히 제거하지 않는다.



진타솔로푸즈는 재구성 후 또는 프리필드시린지에서 회색 고무캡이 제거된 후 3시간 이내에 투여해야 한다.

진타솔로푸즈 용액을 즉시 사용하지 않을 경우, 시린지를 수직방향으로 유지하며 보관하여야 하며, 주입할 준비가 될 때까지 파란색 벤티드 보호캡은 프리필드시린지에 그대로 남겨두어야 한다. 재구성된 용액은 3시간까지 실온에 보관할 수 있다. 3시간 이내에 사용하지 않았을 경우, 폐기하도록 한다.

3) 투여 (정맥 주입)

이 약은 폴리소르베이트 80을 함유하고 있으며, 재구성시, 폴리소르베이트 80은 염화비닐(PVC)로부터 di-(2-ethylexyl) phthalate (DEHP)의 추출 비율을 증가시키는 것으로 알려져 있다. 재구성 후 PVC 용기에서 경과한 보관시간을 포함하여 이 약의 조제 및 투여시, 이를 고려해야한다. 사용법을 준수하는 것이 중요하다.

주의: 진타 바이알 세트와 진타솔로푸즈 키트에 포함된 인퓨전세트의 튜브는 DEHP를 함유하지 않는다.

자가주입 법을 배운 후, 환자는 아래의 지시에 따르도록 한다.

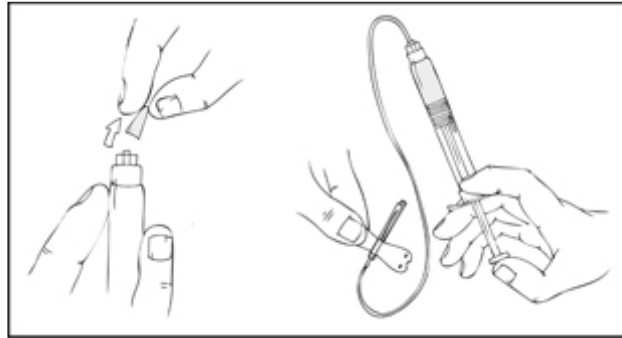
진타솔로푸즈는 분말을 용제(0.9% 염화나트륨)로 재구성한 후 정맥 주입한다. 재구성한 진타솔로푸즈는 투여 전 반드시 육안으로 작은 알갱이 유무나 변색 여부를 확인해야 한다.

프리필드시린지 형태로 제공되는 이 약은 키트에 포함된 인퓨전세트를 사용하여 투여해야 한다.

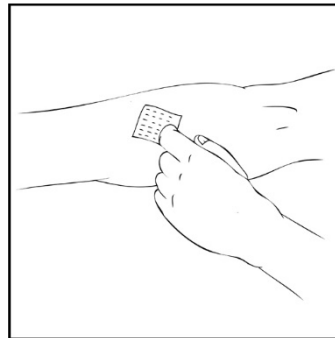
설명서작성년월일: 2014.03.31

설명서개정년월일: 2024.04.15

- (1) 파란색 벤티드 보호캡을 제거한 후, 제공된 정맥 인퓨전세트를 단단히 부착한다.

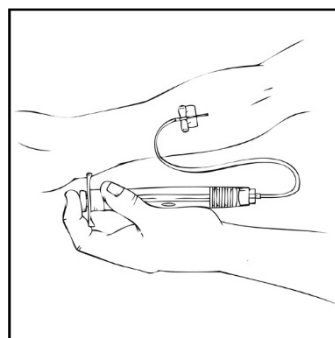


- (2) 지혈기를 대고 주사 부위를 동봉된 이소프로판올액(1회용)으로 닦아 주입을 준비한다.



- (3) 주사바늘 보호 커버를 제거하고 인퓨전세트의 주사바늘을 정맥 안으로 주입한 다음, 지혈기를 제거한다. 재구성된 약을 수분에 걸쳐 정맥으로 주사한다.

적절한 교육없이 자가주입을 시도해서는 안 된다.



재구성된 이 약을 다른 의약품과 동일한 튜브나 용기에 넣어서 투여하여서는 안된다.

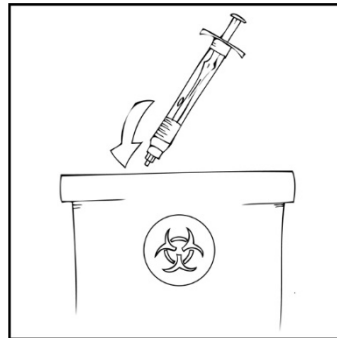
- (4) 이 약을 투여한 후 인퓨전 세트를 제거하고 버린다. 인퓨전 세트 안에 남은

설명서작성년월일: 2014.03.31

설명서개정년월일: 2024.04.15

양은 이 약의 치료에 영향을 미치지 않는다.

주의: 사용하지 않은 용액, 빈 프리필드시린지 및 사용한 소모품들은 모두 적절한 용기에 넣어 폐기하여, 타인에게 상처를 입히지 않도록 해야 한다.



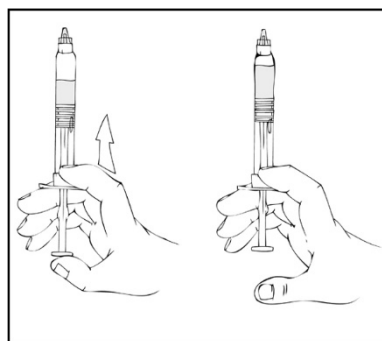
매 사용시 마다, 이 약의 프리필드시린지에 붙어 있는 라벨에서 제조번호(lot number)를 확인하여 기록하는 것을 권장한다. 제조번호 기록을 위하여 프리필드시린지에서 벗겨내는 것이 가능한 라벨(peel-off label)을 이용할 수 있다.

- 4) 추가설명: 10 cc 이상의 루어락시린지를 이용한 여러개의 재구성된 프리필드시린지의 사용(이 약에 루어락시린지는 제공되지 않음)

아래 설명은 10 cc 이상의 루어락시린지를 이용해 여러 개의 프리필드시린지를 사용하는 방법이다.

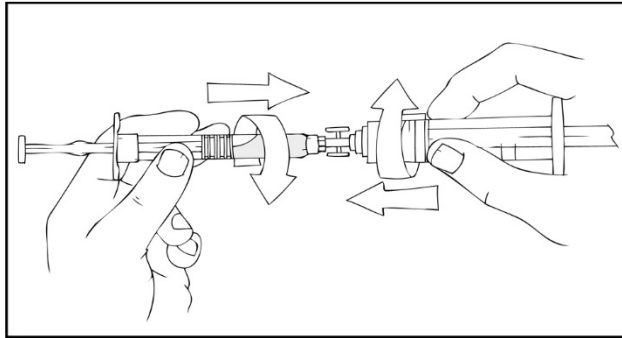
- (1) 위의 재구성 설명에 따라 모든 프리필드시린지를 재구성한다.

진타솔로푸즈를 수직상태로 잡은 채로, 천천히 플린저 로드를 최대한 밀어 넣어 대부분의 공기를 제거한다(공기를 완전히 제거하지 않는다).

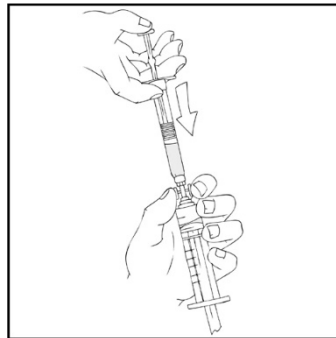


- (2) 루어-투-루어 시린지 연결장치를 포장에서 꺼낸다(이 약에 루어-투-루어 시린지 연결장치는 제공되지 않음).

- (3) 시린지 연결장치 한쪽의 열린구멍에 10 cc 이상의 멸균 루어락시린지를 연결하고, 나머지 한쪽의 열린구멍에는 프리필드 시린지를 연결한다.

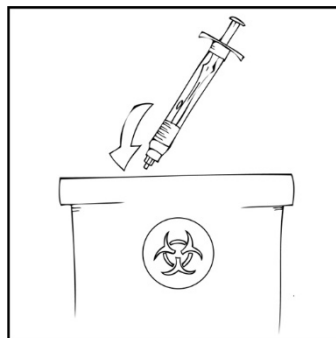


- (4) 프리필드시린지를 위로 두고, 내용물이 10 cc 이상의 루어락시린지로 전부 옮겨질 때까지 천천히 플런저로드를 밀어넣는다.



- (5) 빈 프리필드시린지를 제거하고, 나머지 재구성된 시린지로 과정 (3) 및 (4)를 반복한다.
- (6) 루어-투-루어 시린지 연결장치를 10 cc 이상의 루어락시린지에서 제거하고 '3) 투여 (정맥 주입)'에 따라 인퓨전 세트를 부착한다.

주의: 사용하지 않은 용액, 빈 프리필드시린지 및 사용한 소모품들은 모두 적절한 용기에 넣어 폐기하여, 타인에게 상처를 입히지 않도록 해야 한다.



설명서작성년월일: 2014.03.31

설명서개정년월일: 2024.04.15

11. 보관 및 취급상의 주의사항

이 약은 2-8°C에서 냉장보관 한다. 라벨에 표시된 사용기한 이후에는 사용하지 않는다.

재구성한 이 약은 재구성 또는 회색 고무캡 제거 후 3시간 이내에 주입해야 한다. 재구성 용액은 투여전에 실온에서 보관할 수 있다.

프리필드 용제시린지의 손상을 피하기 위하여 동결은 피해야 한다. 보관 중 이 약을 빛에 장기간 노출시키는 것을 피해야 한다.

12. 전문가를 위한 정보

1) 작용기전

이 약은 효과적인 지혈에 필요한 응고 VIII인자가 부족한 경우, 이를 일시적으로 대체한다.

2) 약리학

혈우병 환자에서는 활성화된 부분 트롬보플라스틴 시간(aPTT)이 연장된다. aPTT의 측정은 VIII인자의 생물학적 활성에 대한 통상적인 *in vitro* 측정법이다. 이 약의 투여는 유효한 투여기간 동안 aPTT를 정상화한다.

3) 약동학

치료 경험이 있는(PTP) 만 12-60세의 환자 30명을 대상으로 이 약 50 IU/kg을 단회 주입한 약동학적 파라미터가 표 4에 요약되어 있다.

또한, 이 중 25명이 6개월간의 약동학 추적관찰을 위해 이 약 50 IU/kg을 단회 주입했다. 파라미터는 베이스라인과 6개월 시점에 유사했으며, 이 약의 약동학에서 시간 의존적 변화는 나타나지 않았다.

별도의 시험에서, 만12세이상의 혈우병 A환자 30명 중 8명이 정규 주요 수술에서 이 약 50 IU/kg을 단회 주입했다. 이들의 약동학적 파라미터도 표 4에 요약되어 있다.

[표 4] 치료경험이 있는(PTP) 혈우병 A 환자에서 50 IU/kg 단회 투여 후 이 약의 약동학적 파라미터(평균 ± SD)

설명서작성년월일: 2014.03.31

설명서개정년월일: 2024.04.15

파라미터	최초 방문 (n = 30)	6개월 (n = 25)	수술 전 (n=8)
C _{max} (IU/mL)	1.08 ± 0.22	1.24 ± 0.42	1.08 ± 0.24
AUC _∞ (IU·hr/mL)	13.5 ± 5.6	15.0 ± 7.5	16.0 ± 5.2
t _{1/2} (hr)	11.2 ± 5.0	11.8 ± 6.2*	16.7 ± 5.4
CL (mL/hr/kg)	4.51 ± 2.23	4.04 ± 1.87	3.48 ± 1.25
Vss (mL/kg)	66.1 ± 33.0	67.4 ± 32.6	69.0 ± 20.1
회복 (IU/kg당 IU/dL)	2.15 ± 0.44	2.47 ± 0.84	2.17 ± 0.47

AUC_∞ = 0시간부터 무한대까지 혈장 농도-시간 곡선하 면적; C_{max} = 피크 농도; t_{1/2} = 혈장 소실 반감기; CL = 클리어런스; n = 피험자 수; SD = 표준편차; Vss = 항정상태 분포용적.

*1명의 피험자는 잘 정의된 소실단계의 부족으로 계산에서 제외되었다.

표 5는 소아 9명(위에서 성인에 대한 요약에도 포함된 만14세 또는 15세 4명과 이 약 50 IU/kg을 단회투여한 3.7-5.8세 소아 5명)에 대한 약동학적 파라미터를 나타낸다. 성인과 비교 시 소아에서 이 약의 반감기는 더 짧고, 청소율(체중 kg당 기준)은 약 40% 더 높다.

[표 5] 치료경험이 있는(PTP) 소아 혈우병 A 환자에서 50 IU/kg 단회 투여 후 이 약의 약동학적 파라미터(평균 ± SD)

파라미터	어린 소아(n=5)	청소년(n=4)
연령 (min - max, yr)	3.7 - 5.8	14 - 15
C _{max} (IU/mL)	0.78 ± 0.34	0.97 ± 0.21
AUC _∞ (IU·hr/mL)	12.2 ± 6.50	8.5 ± 4.0
t _{1/2} (hr)	8.3 ± 2.7	6.9 ± 2.4
CL (mL/hr/kg)	6.29 ± 4.87	6.62 ± 2.16
Vss (mL/kg)	66.9 ± 55.6	67.1 ± 13.6
회복 (IU/kg당 IU/dL)	1.52 ± 0.69	1.95 ± 0.41

AUC_∞ = 0시간부터 무한대까지 혈장 농도-시간 곡선하 면적; C_{max} = 피크 농도; t_{1/2} = 혈장 소실 반감기; CL = 클리어런스; n = 피험자 수; SD = 표준편차; Vss = 항정상태 분포용적.

4) 임상시험

치료경험이 있는(PTP) 혈우병 A 환자를 대상으로 출혈 시 보충요법(on-demand) 및 출혈 억제, 그리고 수술 전후 관리 및 일상적 예방에 대한 이 약의 안전성 및 유효성 분석은, 완료된 3건의 다기관, 공개라벨 시험에 근거한다.

설명서작성년월일: 2014.03.31

설명서개정년월일: 2024.04.15

이 약의 완료된 임상시험에서는 PTP 환자 174명이 대상이었으며, 첫 시험의 94명, 그리고 출혈 시 보충요법(on-demand) 및 일상적 예방에 대한 두 번째 시험의 50명, 그리고 외과적 예방에 대한 세 번째 시험의 30명이었다. FVIII 억제제 치료경험이 없고, 중증에서 중등도-중증의 혈우병 A(FVIII:C $\leq 2\%$) 환자가 이 시험에 적격했다.

(1) 출혈 시 보충요법(on-demand) 및 출혈 억제

<청소년 및 성인에서의 출혈 시 보충요법(on-demand)>

만12세 이상 94명의 피험자가 임상적 지시에 따라 투여하는 출혈 시 보충요법(on-demand)과 함께 일상적 예방요법으로 이 약을 투여 받았다. 모든 94명의 피험자는 용량을 1회이상 투여 받았으며, 모두 치료의향(ITT) 모집단에 포함되었다. 89명의 피험자에서 추적된 노출기간은 50일이상이었다. 투여된 피험자 94명의 연령 중앙값은 만24세였다(평균 만28세 및 최소-최대: 12-60세).

이들 94명의 피험자 중, 평가 가능한 30명의 피험자가 하위시험인 무작위배정 교차 약동학에 참여했다. FVIII:C $\leq 1\%$ 인 이들 피험자 25/30명이 첫 번째(PK1) 및 두 번째(PK2) 약동학적 평가를 모두 완료했다.

53/94명의 피험자는 총 187건의 출혈사건에 출혈 시 보충요법(on-demand)으로 이 약을 투여 받았다. 이들 출혈사건 중 7건은 예방요법으로 전환하기 전의 피험자에서 발생했다. 180건 중 110건(110/180건 또는 61%)의 출혈은 마지막 투여 후 48시간 이내에 발생했으며, 39%(70/180건의 출혈)는 마지막 투여 후 48시간을 초과하여 발생했다. 마지막 예방투여 후 48시간 이내에 발생한 것으로 보고된 출혈은 대부분 외상성이었다(64/110건의 출혈 또는 58%). 마지막 예방 투여 후 48시간을 초과하여 발생한 것으로 보고된 42건(42/70건 또는 60%)의 출혈은 자연 출혈이었다. 출혈 시 보충요법(on-demand)은 시험자 판단에 따랐다. 출혈 시 보충요법(on-demand)의 용량 중앙값은 31 IU/kg(최소-최대: 6-74 IU/kg)였으며 피험자당 노출 중앙값은 3일이었다(최소-최대: 1-26).

대부분의 출혈사건(173/187건 또는 93%)은 1회 또는 2회 주입으로 해소되었다(표 6). 이 약을 투여한 187건 중 132건(132/187건 또는 71%)의 출혈사건은 최초 투여에 대한 반응이 뛰어나거나 우수함으로 평가되었으며,

설명서작성년월일: 2014.03.31

설명서개정년월일: 2024.04.15

45건(24%)은 중간수준으로 평가되었다. 5건(3%)은 무반응으로 평가되었고, 6건(3%)에서는 평가가 이루어지지 않았다.

[표 6] 새로운 출혈 사건의 해소에 필요한 투여주입 횟수 별 주입반응 요약

주입 횟수(%)						
첫 번째 주입에 대한 반응	1	2	3	4	>4	총 출혈 횟수
뛰어남 ^a	42 (95.5)	2 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	44
우수함 ^b	69 (78.4)	16 (18.2)	3 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	88
중간 수준 ^c	24 (53.3)	16 (35.6)	2 (4.4)	0 (0.0)	3 (6.7)	45
무반응 ^d	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (40.0)	2 (40.0)	1 (20.0)	5
평가되지 않음	4 (80.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	5 ^e
총계	139 (74.3)	34 (18.2)	7 (3.7)	3 (1.6)	4 (2.1)	187

^a 뛰어남: 추가주입없이, 주입 후 8시간내에 시작되는 분명한 통증완화 및/또는 출혈 징후의 개선

^b 우수함: 주입 후 8시간내에 시작되는 분명한 통증완화 및/또는 출혈 징후의 개선, 출혈 사건의 완전한 해소를 위해 1회 이상의 추가주입.

^c 중간 수준: 출혈사건의 완전한 해소를 위해 1회 이상의 추가 주입 후 8시간후 시작되는 가능성이 있거나 약한 개선.

^d 무반응: 주입 간에 또는 주입 후 24시간 간격 동안 전혀 개선이 없거나 상태가 악화됨.

^e 일상적 예방을 시작하기 전에 발생한 상업용 FVIII의 1회주입 포함.

위에 설명된 94명의 피험자 중, 이 약의 첫 번째 완료된 안전성 및 유효성 공개라벨 시험에서, 18명이 중증에서 중등도-중증의 혈우병 A(FVIII:C $\leq$ 2%)를 가진 만12세에서 17세미만의 청소년 피험자였다. 이들 청소년 피험자 중 10명은 66건의 출혈사건에 대해 출혈 시 보충요법(on-demand)으로 이 약을 투여 받았으며, 대부분의 출혈사건(63/66건 또는 95%)은 1회 또는 2회 주입으로 해소되었다. 주입에 대한 반응은 미리 지정된 4점 지혈 유효성 척도로 평가되었다. 38/66건(58%)의 출혈사건은 최초투여에 대한 반응이 뛰어남 또는 우수함으로 평가되었고, 24건(36%)은 중등도로 평가되었으며, 4건(6%)에 대해서는 평가가 이루어지지 않았다. 출혈 시 보충요법(on-demand)의 주입 당 용량 중앙값은 47 IU/kg이었다(최소-최대: 24-74).

<소아에서의 출혈 시 보충요법(on-demand)>

중증에서 중등도-중증의 혈우병 A(FVIII:C $\leq$ 2%)가 있는 소아(만12세 이하)를

대상으로 한, 이 약의 두 번째 안전성 및 유효성 시험에서 50명 피험자에 대한 추가데이터가 있다. 50명 중 38명의 피험자가 562건의 출혈사건에서 출혈 시 보충요법(on-demand) 및 후속요법으로 이 약을 투여 받았으며 출혈사건의 대부분(518/562건 또는 92%)은 1회 또는 2회 주입으로 해소되었다. 이 약을 투여 받고 첫 번째 주입에 대한 반응평가가 있는 559건의 출혈사건 중 526건(94%)은 최초투여에 대한 반응이 뛰어남 또는 우수함으로 평가되었고, 27건(5%)은 중간 수준으로 평가되었다. 출혈 시 보충요법(on-demand)의 주입 당 용량 중앙값은 28 IU/kg(최소-최대: 10-92)이었다.

(2) 수술 전후 관리

혈우병 A 피험자의 외과적 예방에 대한 시험에서(n=30), 치료경험이 있는(PTP) 주요 수술(총 무릎 교체 11건, 고관절 교체 1건, 윤활막 절제술 5건, 좌측 척골신경 전위 유리술 1건, 복벽 탈장 복구/흉터 교정 1건, 무릎관절내시경 1건, 무릎 전치환 후 무릎의 교정 및 피사부절제술 1건, 고관절 성형술 교정 1건, 등골 치환 1건, 발목 고정술 1건 및 가성종양 절개술 1건)후 유효성 평가가 가능한 25명의 환자에 이 약이 투여되었다.

이들 피험자의 지혈 유효성 평가결과는 표 7에 있다. 수술종료 및 초기 수술후 기간의 끝에 자 유효성 평가는 모든 평가에서 뛰어남 또는 우수함이었다. 수술 중 혈액손실은 모든 피험자에서 “정상” 또는 “없음”으로 보고되었다. 피험자 중 13명(13/25명 또는 52%)이 수술 후 기간에 출혈이 있었다. 수술 후 혈액손실은 이들 중 10건에서 “정상”으로 평가되었고, 3건의 사례에서 “이상”(복벽 동맥의 수술 외상에 따른 출혈 1건, 고관절 치환 후 800mL 혈액손실 1건, 팔꿈치 윤활막 절제 후 시험자가 혈액손실을 측정할 수 없었던 1건)으로 평가되었다.

[표 7] 지혈 유효성 요약

지혈 유효성 시간 평가	뛰어남 ^a	우수함 ^b	피험자 수
수술 종료	18 (72%)	7 (28%)	25
최초 수술 후 기간의 끝 ^c	23 (92%)	2 (8%)	25

^a 뛰어남: 혈우병이 없는 환자에서 유사한 수술 후 예상되는 수준과 비슷한 지혈을 달성함.

^b 우수함: 혈우병이 없는 환자에서 유사한 수술 후 예상되는 것 대비 출혈이 다소 증가하여 지혈까지의 시간이 연장됨.

^c 최초 수술 후 기간의 끝은 퇴원일 또는 수술 후 제 6 일 중에서 더 늦은 날짜

(3) 일상적 예방

연간 출혈비율(ABR)을 2건의 완료된 시험의 하나인 출혈 시 보충요법(on-demand)과 비교하기 위해 102명의 피험자(만12세 이상 94명 및 만 12세 미만 8명)가 일상적 예방요법으로 이 약을 투여 받았다.

일상적 예방을 위한 이 약은 격일로 25 ± 5 IU/kg(만 12세 미만의 피험자) 또는 주 3회로 30 ± 5 IU/kg(만 12세 이상의 피험자)이 투여되었으며, 사전 지정된 기준(4주 기간동안, 주요관절 및/또는 대상 관절의 자연출혈 2건, 또는 어느 부위 든 3건 이상의 자연출혈)에 따른 용량 증가의 규정이 있었다. 이들 102명 중 6명의 피험자에 대해 7건의 용량 증가가 처방되었다.

만12세 이상 피험자의 42명(42/94명 또는 45%)에서 일상적 예방요법을 받는 동안 출혈이 없었던 것으로 보고되었다. 일상적 예방요법 동안 평균 $\pm$ SD 총 ABR은 4.0 ± 6.64 였으며 중앙값(최소-최대)은 1.9(0.0-44.2)였다. 일상적 예방요법 피험자의 평균 ABR은 출혈 시 보충요법(on-demand) 피험자의 평균 ABR보다 88% 더 낮았다(표 8).

만12세 미만의 피험자 중 4명(4/8명 또는 50%)에서 일상적 예방요법 동안 출혈이 발생하지 않은 것으로 보고되었다. 일상적 예방요법 동안 평균 $\pm$ SD 총 ABR은 1.5 ± 2.2 였으며 중앙값(최소-최대)은 0.6(0.0-6.2)이었다. 일상적 예방요법 피험자의 평균 ABR은 출혈 시 보충요법(on-demand) 피험자의 평균 ABR보다 97% 더 낮았다(표 8).

[표 8] 이 약의 일상적 예방요법 중 연간 출혈율 요약

연령 분류 (연령)	피험자 수	OD로 부터 %감소	통계	치료된 총 일상적 예방 ABR	치료된 자연 일상적 예방 ABR	치료된 외상성 일상적 예방 ABR
0 - <12	8	97%	평균 $\pm$ SD	1.5 ± 2.20	0.6 ± 1.31	0.9 ± 1.30
			중앙값 (최소-최대)	0.6 (0.0-6.2)	0.0 (0.0-3.7)	0.0 (0.0-3.2)
≥ 12	94 ^a	88%	평균 $\pm$ SD	4.0 ± 6.64	2.0 ± 4.25	2.0 ± 4.10
			중앙값 (최소-최대)	1.9 (0.0-44.2)	0.0 (0.0-32.1)	0.0 (0.0-23.3)
12 - <17	18 ^b	84%	평균 $\pm$ SD	7.3 ± 11.37	3.3 ± 7.73	4.0 ± 5.94
			중앙값 (최소-최대)	3.0 (0.0-44.2)	0.0 (0.0-32.1)	1.9 (0.0-19.6)
≥ 17	76	89%	평균 $\pm$ SD	3.2 ± 4.70	1.6 ± 2.88	1.6 ± 3.42
			중앙값 (최소-최대)	1.9 (0.0-23.3)	0.0 (0.0-13.7)	0.0 (0.0-23.3)

설명서작성년월일: 2014.03.31

설명서개정년월일: 2024.04.15

OD = on demand(보충요법); ABR = 연간 출혈비율; SD = 표준편차, Min = 최소, Max = 최대.

^a만 12 세 이상의 93 명 피험자(이탈값 제거됨)에 대해 예방기간 동안 치료된 총 ABR 평균±SD 는 3.6±5.18 이었고, 중앙값(최소-최대)은 1.9(0.0-23.3)이었다. 자연 치료된 ABR 평균±SD 는 1.6±2.87 이었으며, 중앙값(최소-최대)은 0.0(0.0-13.7)이었다. 외상성 ABR 평균±SD 는 1.9±3.99 였고 중앙값(최소-최대)은 0.0(0.0-23.3)이었다.

^b17 명의 청소년(이탈값 제거됨)의 예방기간 동안 치료된 총 ABR 평균±SD 는 5.2±6.90 이었고 중앙값(최소-최대)은 2.0(0.0-21.4)이었다. 자연 ABR 평균±SD 는 1.6±2.94 였으며 중앙값(최소-최대)은 0.0(0.0-11.6)이었다. 외상성 ABR 평균±SD 는 3.5±5.77 이었고 중앙값(최소-최대)은 1.9(0.0-19.6)이었다.

5) 비임상 독성학

(1) 발암성, 돌연변이성, 수태능 장애

이 약의 돌연변이성 또는 발암성 평가는 수행되지 않았다. 이 약의 생화학적 및 물리화학적 특성은 물론 비임상 *in vivo* 약리학 및 독성학 측면에서 이전 모록토코그알과 제품(알부민함유)과 유사한 것으로 나타났다. 추론에 의하여, 이전 모록토코그알과 제품과 이 약은 동등한 돌연변이성 및 발암성을 가질 것으로 예상된다. 이전 모록토코그알과 제품은 마우스 소핵시험에서 유전독성이 없는 것으로 나타났다. 수태능 또는 태아발달 장애 평가를 위한 동물시험은 수행되지 않았다.

(2) 동물 독성학 및/또는 약리학

억제제가 없는 혈우병 A가 있는 개에서 이 약을 평가한 전임상 시험은 안전하고 효과적인 지혈의 회복을 보였다. 이 약은 이전 모록토코그알과 제품에서 관찰된 독성학적 프로파일과 유사한 독성학적 프로파일을 보였다. 이 약과 관련된 독성은 주로 고용량(약 735 IU/kg/day)을 투여한 비인간 영양류에서 반복투여 15일째에 처음으로 검출 가능한 항-FVIII 중화항체 생성과 관련이 있었다.

[포장단위]

1 프리필드시린지/팩 [프리필드시린지 (250아이.유)]

1 프리필드시린지/팩 [프리필드시린지 (500아이.유)]

1 프리필드시린지/팩 [프리필드시린지 (1000아이.유)]

1 프리필드시린지/팩 [프리필드시린지 (2000아이.유)]

설명서작성년월일: 2014.03.31

설명서개정년월일: 2024.04.15

1 프리필드시린지/팩 [프리필드시린지 (3000아이.유)]

[저장방법]

밀봉용기, 동결을 피하여 냉장보관 (2-8°C)

[사용기한]

외부포장을 참조하십시오

[교환]

구입시 사용(유효)기한이 지났거나 변질·변패·오염되거나 손상된 의약품은 약국개설자, 의약품 판매업자에게 한하여 교환하여 드리오니 이와 같은 제품은 구입 유통 경로를 통해서 반송하여 주시기 바랍니다.

[기타]

1. 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
2. 포장에 기록된 사용(유효)기한에 유의하고 사용(유효)기한이 경과된 약은 사용하지 않도록 한다.
3. 이 약을 처방·조제 또는 사용하기 전에 첨부문서를 참고한다.

<가장 최근 개정된 제품설명서의 내용은 당사 홈페이지(www.pfizer.co.kr)를 통해
확인하실 수 있습니다.>

* 의약품 부작용 신고 및 피해구제 상담: 1644-6223, 피해구제 상담: 14-3330

제품 관련 의학정보 문의: 02-317-2148 / www.pfizermedinfo.co.kr

[제조사]

제조사:

설명서작성년월일: 2014.03.31

설명서개정년월일: 2024.04.15

Swedish Orphan Biovitrum AB

Strandbergsgatan 47-49, Stockholm, ZZ, Sweden 11276

Pfizer Ireland Pharmaceuticals

Grange Castle Business Park, Clondalkin, Dublin 22, Ireland

Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG

Schutzenztrasse 87, 88212 Ravensburg, Germany

Wyeth Farma S.A.

Autovia Del Norte A1, KM 23, Desvio Algete Km 1, San Sebastian de los Reyes, 28700, Madrid, Spain

수입자:

한국화이자제약

서울특별시 중구 퇴계로 100, 5층, 6층