안전성·유효성 심사결과

(■최초, □변경)

2016 년 6 월 15 일

담당자	연구관	과 장
서지숙	지승완	정혜주

종류[1]: 안전성유효성심사(허가신청)

① 회 사 명	㈜녹십자	② 문서번호	20150077540
③ 제 품 명	그린진에프주250단위	④ 구분	의약품, 전문 분류번호: 339
⑤ 원료약품분량 (주성분)	동결건조제 1바이알 중 베록토코그알파(혈액응고제VIII인자, 유전자재조합)(주성분) 250단위 (숙주: CHO(Chinese Hamster Ovary) DG44, 발현벡터 pCMVFVIII-A, pCMVFVIII-C, pCMV/zeo-vWF) L-히스티딘(완충제).....31.0 mg 염화나트륨(등장화제).....35.0 mg 폴리에틸렌글리콜3350(안정제).....4.0 mg L-아르기닌염산염(안정제).....29.5 mg L-글루탐산(안정제).....33.6 mg L-이소류신(안정제).....3.7 mg 염화칼슘수화물(안정제).....2.4 mg 폴리소르베이트80(안정제).....0.4 mg 주사용수(첨부용제).....4.0 ml		
⑥ 성 상	이 제제는 혈액응고 제8인자를 함유하는 백색 또는 담황색 분말이 무색투명한 바이알에 든 주사제로 첨부된 주사용수로 용해하면 무색 또는 담황색의 액상이 됨		
⑦ 신청효능·효과	혈우병 A환자의 출혈 증상의 조절과 지혈 및 일상생활 또는 수술시 출혈예방 이 약은 von Willebrand 인자 결핍증 환자에게는 사용하지 않는다.		
⑧ 신청용법·용량	1. 용법 첨부된 용제 (주사용수) 4 mL로 용해하여 환자에 따라 수분 이상		

1) 신청서류를 구분하여 작성한다. ① "안전성유효성(허가신청)" 허가신청서중 안유심사시, ② "안전성유효성심사제외(허가신청)" 허가신청서중 안전성유효성제외여부 심사시, ③ "안전성유효성(단독심사)" 안전성유효성심사의뢰서만 접수시

의 속도로 정맥내 주사 또는 점적주사한다.

2. 용량

혈장의 IU/dL 혹은 정상의 백분율 (%)로 표시되는 혈액응고 제8인자(이하 제8인자) 수치에 있어서의 예상되는 in vivo 최고 증가는 체중 Kg 당 투여된 용량 (IU/Kg)에 2를 배수함으로써 추정할 수 있다. (이 계산은 Abildgaard 등의 임상시험에 근거를 둔 것이며, 56명의 환자에 대해 시험한 결과 체중 Kg당 1 IU 주입 시 약 2.0 IU/dL의 투여 전 기준치 이상의 최고 회복치를 나타냈다.) 예를 들면, 70 Kg 환자에게 1,750 IU의 제8인자를 투여했을 경우, 즉 25 IU/Kg (1,750/70)은 25×2=50 IU/dL (정상치의 50%)의 최고 제8인자 농도 증가를 유발한다고 예상한다.

용량의 결정은 의사가 관리해야 한다. 다음의 용량 스케줄은 지침으로서 사용될 수 있다.

출혈		
출혈정도	혈액 중 요구되는 투여 후 최고 제8인자 활성 (정상치의 % 혹은 IU/dL)	투여빈도
초기 출혈성 관절증 또는 근출혈 혹은 경구출혈	20~40	통증으로 나타나는 출혈 에피소드가 해소되거나 유합이 이루어질 때까지 1~3일간 12~24 시간 마다 투여를 반복
보다 진전된 출혈성 관절증, 근출혈 혹은 혈종	30~60	통증과 장애가 해소될 때까지 일반적으로 3일 혹은 그 이상의 기간 동안 12~24시간 마다 투여를 반복
머리손상, 인후출혈, 중증의 복통 등의 생명을 위협하는 출혈	60~100	위험이 사라질 때까지 8~24시간 마다 투여를 반복

수술		
수술의 종류		

<table>
<tr><td></td><td>
<table>
<tr><td>발치 등의 간단한 수술</td><td>60~80</td><td>상처가 치료될 때까지 적어도 하루 동안 매 24시간 마다</td></tr>
<tr><td>대수술</td><td>80~100 (수술전 및 후)</td><td>유합의 상태에 따라 매 8~24시간 마다 투여를 반복</td></tr>
</table>

대수술이나 생명을 위협하는 출혈의 경우에는 특히 신중한 관리가 필요하다. 비록 용량은 위의 계산으로 추정될 수 있지만, 적절한 제8인자 농도에 도달했는지 그리고 유지되고 있는지를 확인하기 위해 적절한 간격으로 환자 혈장에 대해 일련의 제8인자 활성 분석을 포함한 적절한 실험실적 검사를 실시해야 한다.
중증의 혈우병 A 환자들에서 출혈에 대한 장기적 예방을 위해서는 보통 체중 Kg 당 20~40 IU의 제8인자를 2~3일 간격으로 투여한다. 적절한 투여 간격과 투여 용량은 개인에 따라 다를 수 있으므로 의사와 상의하여 결정한다.</td></tr>
<tr><td>⑨ 신청저장방법 및 사용기간</td><td>밀봉용기, 2~8℃에서 냉장보관. (제조일로부터 18개월)</td></tr>
<tr><td>⑩ 기원 및 개발경위</td><td></td></tr>
<tr><td>⑪ 약리작용기전</td><td>내인성 혈액응고제VIII인자</td></tr>
<tr><td>⑫ 국내외 사용현황</td><td>그린진에프주500U(2010.07.30.), 1,000 IU(2011.09.06)</td></tr>
<tr><td>⑬ 관련조항</td><td>생물학적제제 등의 품목허가심사 규정(2015-104호, 2015.12.23)</td></tr>
<tr><td>⑭ 검토결과</td><td>적합</td></tr>
<tr><td colspan="2">붙임 1. 안전성・유효성 검토요약 보고서</td></tr>
</table>

<붙임 1> 안전성·유효성 검토요약 보고서

<안전성・유효성 심사관련 제출자료목록>

○ 관련규정 : 생물학적제제 등의 품목허가・심사 규정(식품의약품안전처 고시 제2015-104호(2015.12.23) 제23조제1항 및 [별표 1] Ⅱ. 자료제출의약품 중 10) 기타 따로 분류되지 않은 품목

제출자료 / 구분	자료번호																																				
	1	2															3						4						5				6		7	8	비고
		가								나							가			나																	
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	3)	1)	2)	3)	가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나			
제출범위	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	○	△	△	○	△	△	△	△	△	○	△	△	○	○	△	○	○	
제출자료	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	X	○	○	X	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	X	○	○	

참고 : 기허가제품(그린진에프주 500단위, 1000단위)의 주성분 함량만 다른 제품임(원액까지의 제조공정은 동일하나, 최종원액(원액 희석단계)~완제의약품 충전공정은 상이함)

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

가. 원료의약품에 관한 자료

1) 구조결정에 관한 자료
2) 물리화학적 성질에 관한 자료
3) 제조방법에 관한 자료
4) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
6) 시험성적에 관한 자료
7) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
8) 용기 및 포장에 관한 자료

나. 완제의약품에 관한 자료

1) 원료약품 및 그 분량에 관한 자료
2) 제조방법에 관한 자료
3) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
5) 시험성적에 관한 자료
6) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료

7) 용기 및 포장에 관한 자료

3. 안정성에 관한 자료

가. 원료의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험 또는 가속시험자료

2) 가혹시험자료

나. 완제의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험 또는 가속시험자료

2) 가혹시험자료

4. 독성에 관한 자료

가. 단회투여독성시험자료

나. 반복투여독성시험자료

다. 유전독성시험자료

라. 생식발생독성시험자료

마. 발암성시험자료

바. 기타독성시험자료

1) 항원성시험

2) 면역독성시험시험

3) 국소독성시험(국소내성시험포함)

4) 의존성

5) 기타

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

라. 기타 약리작용에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

나. 가교자료

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

9. 기타

<안전성 유효성 검토 요약>

1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 기원 및 개발경위

- 혈우병은 유전성 질환으로, 출혈이 발생하였으나, 치료하지 않았을 경우 정상인보다 오랜 시간 출혈되는 특징을 가지고 있다. 이 질병은 여성에게는 유전적 보인자로서 표현형은 극히 드물게 일어나며, 남성에게는 약 5,000~10,000명 당 1명의 빈도로 발생하는 유전병이다. 이 질환을 치료하기 위해 결핍된 혈액응고인자를 사용하게 되었다(혈우병A: 혈액응고제VIII인자결핍, 혈우병B: 혈액응고제IX인자결핍).
- 현재는, 혈장유래 혈액응고인자 뿐 아니라 재조합기술을 이용하여 개발된 유전자재조합 혈액응고제제가 치료제로 사용되고 있다. 그린진에프주250단위는 유전자재조합기술을 이용하여 만든 혈액응고제VIII인자이다.
- 국내에는 주성분 함량만 차이가 나는 그린진에프주 500단위(2010.7.30.), 1000단위(2011.9.6.) 허가되었다.

1.2. 약리작용기전

- 내인성 혈액응고제VIII인자와 동일함.

2. 구조결정・물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료

- 그린진에프주 250단위의 주성분(원료의약품)의 분자량은 약 170kDa로 측정되며, 약 88.8 kDa의 중쇄(heavy chain)와 약 82.7 kDa의 경쇄(light chain)으로 이루어진 당단백질이다. 중쇄는 741개, 경쇄는 684개의 아미노산으로 이루어져 있다. Quantity and Extinction Coefficient, Peptide mapping, Deamidation, Oxidation, Disulfide bridge analysis by MS, Total molecular weigh, N-glycan maaping, TGA, Factor Xa generation assay 등을 이용하여 물리화학적/생물학적 특성분석을 완료하였다.
- 원료의약품(베록토코그알파(혈액응고인자VIII, 유전자재조합))에 완충제인 L-히스티딘과 등장화제인 염화나트륨, 안정제로 폴리에티렌글리콜 3350, L-아르기닌염산염, L-글루탐산, L-이소류신, 염화칼슘 수화물, 폴리소르베이트80을 최종원액 제조시 추가하여 제조된다.

3. 안정성에 관한 자료

- 원료의약품 3배치 보관조건 하(-70±10℃) 24개월 장기보존시험
- 완제의약품 3배치 보관조건 하(2~8℃) 18개월 장기보존시험
- 용해후 안정성(0, 4, 8, 24시간)

4. 독성에 관한 자료

- 단회독성(수컷SD래트) 및 반복독성(수컷 cynomolgus 원숭이) 수행하였음.
  - 단회독성결과 무영향량은 최소 1,000IU/kg으로, 반복독성결과 NOAEL은 250IU/kg으로 판단하였음
- 반복독성시험 내에서 국소내성평가 결과, 모든 투여군에서 red discoloration이 관찰되었으나, 투여부위에 국한되어 출혈과의 상관성여부를 판단하였음.

5. 약리작용에 관한 자료

- (효력시험) in vivo 모델을 이용,
  - FVIII deficient mouse를 이용한 그린진주(2008 국내기허가제품)과 그린진에프주의 효력비교결과, 동등한 효력을 지님을 확인하였음
  - FVIII deficient mouse에서 타사의 유전자재조합혈액응고제제와의 효력비교결과, 유사한 약력학적 효능을 확인하였음
- (안전성약리) 중추신경계 및 호흡기계에 대한 시험물질의 영향은 관찰되지 않았음.

6. 임상시험에 관한 자료

- 신청 효능·효과 : 혈우병A환자의 출혈 증상의 조절과 지혈 및 일상생활 또는 수술시 출혈예방
  이 약은 von willebrand인자 결핍증 환자에게는 사용하지 않는다.
- 신청 용법·용량 : 신청사항 참조
- 임상시험에 관한 자료: 혈우병A형 환자에서의 그린진의 안전성, 내약성 및 약동학적 특성평가를 위한 임상/ 및 치료경험이 있는 혈우병A형 환자를 대상으로 재조합 사람혈액응고제VIII인자의 유효성 및 안전성 평가를 위한 공개, 비비교, 다기관 제 3상 임상결과, 급성출혈 시 치료시험에 대한 시험자의 최종지혈효과가 유사재조합혈액응고인자와 유사하게 나타났다.

  (참고) 그린진에프주의 경우, 2008년 허가된 그린진주 제품의 제조공정을 개선한 제품으로서, 그린진에프주 500단위 및 1000단위 허가시 기존제품과 공정밸리데이션, 안정성, 물리화학적/생물학적성질에 관한 자료 등을 통하여 그린진주와의 동등함을 확인하였고, 제조방법에서의 변경이 제품의 효능효과(유효성)에 영향을 주지 않음을 확인하였다. 이에, 이번 그린진에프주250단위의 신규허가신청시에도, 기허가제품 그린진주의 임상1/2상 및 3상 약동학 및 그린진에프주 500, 1000단위의 재심사 결과가 제출되었음

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 해당사항 없음

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

<table>
<tr><td></td><td colspan="4">그린진에프주250단위(녹십자)</td><td colspan="4">진타주</td></tr>
<tr><td rowspan="12">원료약품
그 분량</td><td>배합목적</td><td>원료명</td><td>규격</td><td>분량
(단위)</td><td>배합목적</td><td>원료명</td><td>규격</td><td>분량
(단위)</td></tr>
<tr><td>주성분</td><td>베록토코그알파(혈액응고인자VIII, 유전자재조합)(숙주:CHO(Chinese Hamster Ovary) DG44, 발현벡터 pCMVFVIII-A, pCMVFVIIIC, pCMV/zeo-vWF)</td><td>별규</td><td>250IU</td><td>주성분</td><td>모록토코그알파(혈액응고인자VIII, 유전자재조합)(숙주CHO DG44 세포)(발현벡터 pKGE439)</td><td>별규</td><td>250
500
1000
2000IU</td></tr>
<tr><td>완충제</td><td>L-히스티딘</td><td>USP</td><td>31.0mg</td><td>부형제</td><td>염화나트륨</td><td></td><td>36mg</td></tr>
<tr><td>등장화제</td><td>염화나트륨</td><td>USP</td><td>35.0mg</td><td rowspan="3">안정제</td><td>백당</td><td></td><td>12mg</td></tr>
<tr><td rowspan="3">안정제</td><td>폴리에틸렌글리콜3350</td><td>USP</td><td>35.0mg</td><td>염화칼슘이수화물</td><td></td><td>1mg</td></tr>
<tr><td>L-아르기닌염산염</td><td>EP</td><td>4.0mg</td><td>폴리소르베이트80</td><td></td><td>0.4mg</td></tr>
<tr><td>L-이소류신</td><td>EP</td><td>29.5mg</td><td>첨가제</td><td>엘-히스티딘</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td>용제</td><td>0.9%염화나트륨용액</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td rowspan="2">첨부물</td><td>윙드인퓨전세트</td><td></td><td>1개</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td>멸균거즈</td><td></td><td>1개</td></tr>
</table>

<table>
<tr>
<td></td>
<td>
<table>
<tr><td></td><td>염화칼슘수화물</td><td>EP</td><td>33.6mg</td></tr>
<tr><td></td><td>폴리소르베이트80</td><td>USP</td><td>3.7mg</td></tr>
<tr><td>첨부용제</td><td>주사용수</td><td>KP</td><td>2.4mg</td></tr>
<tr><td rowspan="7">첨부물</td><td>직접주입용의약품주입용기구</td><td>별규</td><td>1개</td></tr>
<tr><td>주사기</td><td>별규</td><td>1개</td></tr>
<tr><td>멸균주사침</td><td>별규</td><td>1개</td></tr>
<tr><td>로리스스왑(이소프로판올)</td><td>별규</td><td>2개</td></tr>
<tr><td>혈관접속용기구(비이식형)</td><td>별규</td><td>1개</td></tr>
<tr><td>영운드드레싱</td><td>별규</td><td>1개</td></tr>
</table>
</td>
<td>
<table>
<tr><td></td><td>반창고(1회용)</td><td></td><td>1개</td></tr>
<tr><td></td><td>이소프로판올용액(1회용)</td><td></td><td>2개</td></tr>
<tr><td></td><td>바이알어댑터</td><td></td><td>1개</td></tr>
</table>
</td>
</tr>
<tr>
<td>효능효과</td>
<td>혈우병A환자의 출혈증상의 조절과 지혈 및 일상생활 또는 수술 시 출혈 예방, 이약은 von Willebrand 인자 결핍증 환자에게는 사용하지 않는다.</td>
<td>혈우병 A(선천성 VIII인자 결핍증) 환자에서의 출혈의 조절 및 예방, 일상생활 및 수술 시 출혈 예방
이 약은 본 빌레브란트 인자를 함유하고 있지 않으므로 본 빌레브란트 환자의 치료에는 사용하지 않는다.</td>
</tr>
<tr>
<td>용법용량</td>
<td>1. 용법

첨부된 용제 (주사용수) 4 mL로 용해하여 환자에 따라 수분 이상의 속도로 정맥내 주사 또는 점적주사한다.

2. 용량

혈장의 IU/dL 혹은 정상의 백분율 (%)로 표시되는 혈액응고 제8인자(이하 제8인자) 수치에 있어서의 예상되는 in vivo 최고 증가는 체중 Kg 당 투여된 용량 (IU/Kg)에 2를 배수함으로써 추정할 수 있다. (이 계산은 Abildgaard 등의 임상시험에 근거를 둔 것이며, 56명의 환자에 대해 시험한 결과 체중 Kg당 1 IU 주입 시 약 2.0 IU/dL의 투여 전 기준치 이상의 최고 회복치를 나타냈다.) 예를 들면, 70 Kg 환자에게 1,750 IU의 제8인자를 투여했을 경우, 즉 25 IU/Kg (1,750/70)은 25××2=50 IU/dL (정상치의 50%)의 최고 제8인자 농도 증가를 유발한다고 예상한다.

용량의 결정은 의사가 관리해야 한다. 다음의 용량 스케줄은 지침으로서 사용될 수 있다.</td>
<td>이 약은 혈우병 A에 대한 치료경험이 있는 의사의 감독 하에 투여 하여야 한다.

이 약은 신생아를 포함하여, 성인 및 소아에게 적합하다.

투여용량과 투여기간은 VIII인자 결핍정도, 출혈 부위 및 정도, 환자의 임상적 상태에 따라 결정된다. 각 환자마다 VIII인자에 대한 반응, 회복을 위해 필요한 농도 및 반감기가 다를 수 있다. 환자의 임상적 상태에 따라 용량 조절이 필요하다. 억제인자가 존재할 경우에는 더 많은 용량 또는 적절한 대체치료가 요구될 수도 있다. 신장애 또는 간장애 환자에 대한 용량 조절은 연구된 바 없다.

VIII 인자의 투여되는 단위수는 VIII인자 활성에 대한 WHO 국제 기준인 International Units (IU)로 표시된다. 혈장 VIII인자 활성도는 퍼센트 (정상 사람 혈장에 비례) 또는 IU (혈장에서의 VIII인자에 대한 국제 기준에 비례)로 표시될 수 있다.</td>
</tr>
</table>

출혈		
출혈정도	혈액 중 요구되는 투여 후 최고 제8인자 활성 (정상치의 % 혹은 IU/dL)	투여빈도
초기 출혈성 관절증 또는 근출혈 혹은 경구출혈	20~40	통증으로 나타나는 출혈 에피소드가 해소되거나 유합이 이루어질 때까지 1~3일간 12~24시간 마다 투여를 반복
보다 진전된 출혈성 관절증, 근출혈 혹은 혈종	30~60	통증과 장애가 해소될 때까지 일반적으로 3일 혹은 그 이상의 기간 동안 12~24시간 마다 투여를 반복
머리손상, 인후출혈, 중증의 복통 등의 생명을 위협하는 출혈	60~100	위험이 사라질 때까지 8~24시간 마다 투여를 반복

수술		
수술의 종류		
발치 등의 간단한 수술	60~80	상처가 치료될 때까지 적어도 하루 동안 매 24시간 마다
대수술	80~100 (수술전 및 후)	유합의 상태에 따라 매 8~24시간 마다 투여를 반복

VIII인자 활성도 1 IU는 정상 사람 혈장 1mL의 VIII인자의 양에 해당된다.

VIII인자의 요구량 계산은 kg체중당 1IU의 VIII인자가 혈중 VIII인자 활성도를 2IU/dl로 증가시킨다는 경험적 발견에 근거한다. 필요한 용량 계산은 다음의 식에 따라 결정된다.

용량계산식

VIII인자의 요구량 = 체중 (kg) x 요구되는 VIII인자 증가치 (IU/dL 또는 normal%) x 0.5 (IU/dL 당 IU/kg)

이 약의 표시역가는 유럽약전에 수재된 chromogenic substrate assay에 근거하였으며, 역가 측정에 사용되는 표준품은 one-stage clotting assay를 사용하여 보정된 자사 상용 역가표준품을 사용하였다. 이러한 역가 부여방법은one-stage clotting assay를 사용하는 임상 모니터링과 조화시키기 위함이다.

혈장 8인자 활성 측정에 의해 대체 요법을 시행하는 경우 모니터링을 실시하여야 하며, 특히 수술 중에는 신중히 모니터링 하여야 한다.

출혈 및 수술시 투여용량

다음 표에 기록된 출혈의 경우에는 지시된 기간 동안 VIII인자 활성도가 표에 주어진 혈장활성농도(normal % 또는 IU/dL) 또는 그 이상으로 유지되도록 한다.

대수술이나 생명을 위협하는 출혈의 경우에는 특히 신중한 관리가 필요하다. 비록 용량은 위의 계산으로 추정될 수 있지만, 적절한 제8인자 농도에 도달했는지 그리고 유지되고 있는지를 확인하기 위해 적절한 간격으로 환자 혈장에 대해 일련의 제8인자 활성 분석을 포함한 적절한 실험실적 검사를 실시해야 한다.

중증의 혈우병 A 환자들에서 출혈에 대한 장기적 예방을 위해서는 보통 체중 Kg 당 20~40 IU의 제8인자를 2~3일 간격으로 투여한다. 적절한 투여 간격과 투여 용량은 개인에 따라 다를 수 있으므로 의사와 상의하여 결정한다.

<여러 출혈에 대한 VIII인자 활성도 유지>

출혈 정도/수술 종류	요구되는 VIII 인자 활성농도 (% 또는 I.U./dL)	투여 빈도(시간)/투여 기간(일)
출혈 조기 혈관절증, 경미한 근육출혈 또는 구강 출혈	20-40	필요에 따라 회복이 될 때까지 매 12-24 시간 마다 반복. 출혈의 중증도에 따라 적어도 1일 투여
근육으로의 출혈. 구강으로의 출혈. 경증의 머리외상	30-60	3-4일 동안 또는 적절한 국소 지혈이 이루어질 때까지 매 12-24시간 마다 반복
위장관 출혈. 두개내, 복강 내 또는 흉곽 내 출혈. 골절	60-100	출혈이 회복될 때까지 매 8-24시간 마다 반복
수술 경미한 수술(발치를 포함하는)	30-60	3-4일 동안 또는 적절하게 국소 지혈이 될 때까지 매 12-24 시간 마다 반복. 발치의 경우는 1시간 이내에 단회 투여 및 경구용 항섬유소용해

		제 치료로 충분할 수 있음
중 요 한 수술	60-100	위협이 사라질 때까지 또는 수술의 경우에는 적절한 국소 지혈 및 상처 치유가 이루어질 때까지 매 8-24시간 마다 반복 이어서 VIII인자 활성도를 30~60%(IU/dl) 유지하도록 적어도 7일 동안 더 투여

예방시 투여용량

이 약은 중추적 임상시험에서 치료기왕력이 있는 청소년과 성인에게 30 ±■5 IU /kg의 용량을 주 3회 예방적으로 투여하였다.

억제인자

VIII인자 대체요법를 사용하는 환자들은 VIII인자 억제인자가 발생하는지 모니터링해야 한다. 만약, 기대되는 VIII인자 혈장 활성 농도가 확보되지 않거나 출혈이 적절한 용량으로 조절되지 않으면, VIII인자 억제인자의 존재 여부를 확인하기 위한 분석을 실시해야 한다. VIII인자 억제인자를 가진 환자의 경우에는(특히 5 Bethesda Unit (BU)를 초과하는 높은 수준의 억제인자를 가진 경우), VIII인자 치료가 효과를 나타내지 못할 수 있으므로, 다른 요법을 고려하여야 한다. 이러한 환자는 혈우병에 대한 치료경험이 있는 의사에 의해 관리되어야 한다.

투여

이 약은 동결건조된 약물을 제공된 프리필드 용제시린지에 들어있는 0.9% 염화나트륨

<table>
<tr><td></td><td></td><td>용액으로 재구성한 후 정맥 주입(infusion)한다.</td></tr>
<tr><td>사용상
주의사항</td><td></td><td>1. 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.

2. 경고

1) 다른 정맥투여 단백질 제제와 마찬가지로, 아나필락시스와 중증의 과민반응이 나타날 수 있다. 이러한 반응이 나타날 경우, 이 약의 치료를 중지하고 적절한 치료를 해야 한다.

2) 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.

3. 이상반응

<table>
<tr><th>기관계분류(질환)</th><th>매우자주 > 10%</th><th>자주 > 1%</th><th>때때로 > 0.1%, < 1%</th><th>드물게 > 0.01%, < 0.1%</th><th>매우 드물게 <0.01%</th></tr>
<tr><td>면역계질환</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>유사아나필락시스 반응</td></tr>
<tr><td>심장질환</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>협심증, 빠른맥, 두근거림*</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

		검사				VIII 인자 항체 증가, CHO 단백질에 대한 항체의 증가	크레아틴인산활성효소 증가, 아스파르테이트 아미노전이효소 증가, 알라닌아미노전이효소증가*, 빌리루빈 증가
		신경계 질환				두통	어지러움, 신경병증*, 발한 증가, 졸림, 미각 변화
		대사 및 영양 질환					식욕부진
		근골격계 및 결합조직 질환				관절통	근육통
		혈관 질환					출혈/혈종, 홍조*, 혈전정맥염*, 저혈압, 혈관확장
		호흡기계, 흉부 및 종격 질					기침 증가, 호흡곤란

환					
위장관계질환				구토* 오심′	설사, 복통
피부및피하조직질환				가려움증	발진, 두드러기
전신질환및투여부위상태					열, 무력증, 오한, 영구적 정맥 카테터 합병증, 주사부위 통증, 주사 부위 반응, 주사 부위 염증*
VIII인자억제††	PUPS에서 VIII인자의억제	PTPS에서 VIII인자의억제			

이상반응의 빈도는 주입 당 기준으로 계산하였다.

(*) = 이 이상반응은 시험 약물과의 관련성에 상관없이 모든 임상시험에서의 이상반응과 혈우병 사건을 합산한 것이다.

이외의 이상반응들은 모든 임상시험에서 시험 약물과 관련이 있는 이상반응 및 혈우병 사건 만을 합산한 것이다.

이상반응의 빈도와 관련하여, 지속적인 주입(CI)을 받고 있는 수술 환자들의

		모든 날짜의 CI 투여는 1회의 주입으로 간주한다. († †) = VIII인자 억제 이상반응 횟수는 환자 당 기준으로 표시되었다. 1회 주입당 기준으로 가장 흔하게 보고된 이상반응은 구토였다. 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 담마진, 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. 혈우병 A 환자들에게서 VIII인자에 대한 중화 항체(억제인자)가 발현될 수 있다. 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 정량화 된다. 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, 처

		음 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 예방 목적의 치료군으로부터, 유효성 부족에 대한 보고가 있었다. 유효성 부족 및/또는 낮은 VIII인자 회복은 억제인자가 있는 환자에서뿐만 아니라, 억제인자의 증거가 없는 환자에서도 보고되었다. 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 임상시험(310 시험)에서, 94명의 피험자가 이 약을 최소 한번 이상 투여 받았으며, 총 6775회를 주입(infusion) 하였다. 이 연구에서, 이 약에 대한 VIII 인자 억제인자의 생성은 일차 안전성 평가변수이었다. 94명 중 저역가를 지닌 2명의 환자(2.1%)에서 일시적 억제인자가 관찰되었다. 보충 임상시험(306 시험)에서, 110명의 환자 중 1명은 억제인자가 처음으로 발생하였고,

		2명은 재발성 억제인자가(모두 저역가이며 중앙 실험실에서 확인) 발견되었다 중앙 노출 기간은 58일(범위 5-140일)이고 98명의 환자가 최소 50일간 이 약에 노출되었다. 기존의 110명 환자 중 98명이 두 번째 보충 임상시험(307 시험)에서 계속 치료를 받았고 이 약에 대한 노출이 169일의 중앙 추가 노출 기간(범위 9-425일)으로 연장되었다. 1건의 처음 발생한 저역가 억제인자가 추가적으로 관찰되었다. 이 임상시험에서 억제인자가 발견되는 빈도는 예상되는 범위 내에 있었다. 이전 방법으로 제조된 이 약을 사용한 임상시험(300 시험)에서, 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 단일 클론 감마병증의 발현과 동일한 시간 프레임으로 발생하였다. 이 환자는 노출 98일째에 지역 실험실에서 치료 이후 발생한 저역가 억제인자가 처음으로 확인되었고 노출 113일째에 중앙실험실에서2 BU로 확인되었다. 이 약으로 지속적인 치료 18개월 후 억제인자가 거의 13 BU까지 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. 임상시험(301 시험)에서, 이전 방법으로 제조된 이 약을 투여받은 치료기왕력이 없는 환자 101명중 32명(32%)에서 억제인자가 발생되었다. 101명중 16명(16%)이 >5 BU의 역가를 나타내었고, 101명중 16명(16%)이 ≤≤5 BU의 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 IT치료 이후 가능한 최종 측정에서 <0.6 BU의 역가를 나타내었다. 또한, 16명의 저역가 (≤≤5 BU) 환자들 중에 10명이 IT치료를 시작하였고, 그들 중 9명은 최종 역가가 <0.6 BU이었다. 그러므로, 높은 반응 환자의 IT 유효성은 73%, 낮은 반응 환자는 90%로서, 전체적인 IT 유효성은 80% (20/25)이다. IT치료를 받지 않은 저반응 환자들 6명중 5명의 최종 역가 또한 <0.6 BU이었다. 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 임상시험(310 시험)과 수술적 예방을 위한 임상시험(311 시험)에서, 94명의 환자 중 1명(1%)과 30명의 환자 중 1명 (3%)에서 항 VIII인자 항체가 발생되

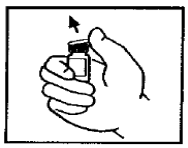
		었다: 이 환자들은 억제인자가 발생되지 않았다. 억제인자가 없는 상태에서 이 항체들의 임상적 유의성은 명확하지 않다. 이 약을 투여받은 치료기왕력이 있는 환자를 대상으로 한 일상적 치료 및 출혈 에피소드 예방을 위한 임상시험에서, 310 시험에서는 94명의 환자 중 0명(0%), 306/307 시험에서는 110명 중 3명(3%)에서 항-CHO(Chinese hamster ovary, 이 약의 VIII 인자의 공급원인 세포계) 항체 역가가 명백한 임상적 영향 없이 증가하였다. 이 약의 수술적 예방을 위한 임상시험 (311 시험)에서 30명의 환자 중 1명 (3%)에서 CHO에 대한 항체가 증가하였다. 이전 방법으로 제조된 이 약을 투여받은 치료기왕력이 있는 환자(300 시험) 113명중 20명(18%)에서 명백한 임상적 영향 없이 항-CHO 항체 역가가 증가하였다. 이 약의 안전성은 치료기왕력이 있는 소아와 청소년을 대상으로 평가되었다 (310 시험은 12-16세 18명, 보충 임상시험인 306 시험은 7-16세 49명). 제한된 수의 소아가 연구되었지만, 7-16세의 소아가 성인과 비교하여 이상반응이 일어나는 빈도가 높은 경향이 있다. 치료기왕력이 없는 환자(PUPs)가 이 약으로 치료된 임상 자료는 없다. 국내에서 4년 동안 혈우병 A환자 42명을 대상으로 실시한 시판 후 사용성적조사 결과, 유해사례 발현율은 23.81%(10명/42명, 18건)이었고, 이 중 본 제와 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응 발현율은 14.29%(6명/42명, 10건)이며 위염 7.14%(3명/42명, 3건), 근육통 4.76%(2명/42명, 2건), 인대장애, 소화불량, 두통, 진균피부염, 피부

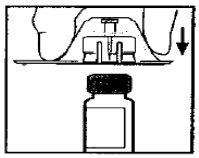
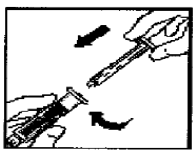
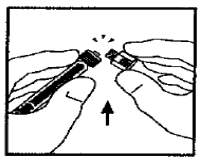
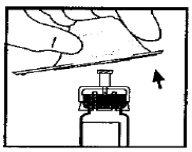
		염 각 2.38%(1명/42명, 1건)이 보고되었다. 중대한 유해사례 및 약물유해반응은 확인되지 않았다. 예상하지 못한 유해사례 발현율은 16.67%(7명/42명, 11건)이었고, 위염 7.14%(3명/42명, 3건), 인대장애, 과민성대장증후군, 소화불량, 신결석, 건성안, 피부염, 진균피부염, 및 추간판질환이 각 2.38%(1명/42명, 1건)이 보고되었다. 이 중 본 제와의 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물유해반응 발현율은 11.90%(5명/42명, 7건)이었다. 중대하고 예상하지 못한 유해사례 및 약물유해반응은 확인되지 않았다. 이 약에 대한 국내 재심사 유해사례 및 자발적 부작용 보고자료를 국내 시판 허가된 모든 의약품을 대상으로 보고된 유해사례 보고자료(1989-2014.12)와 재심사 종료시점에서 통합 평가한 결과, 다른 모든 의약품에서 보고된 유해사례에 비해 이 약에서 통계적으로 유의하게 많이 보고된 유해사례 중 새로 확인된 것들은 다음과 같다. 다만, 이 결과가 해당성분과 다음의 유해사례간에 인과관계가 입증된 것을 의미하는 것은 아니다. • 위장관계 장애 : 위염 4. 일반적 주의 1) 면역VIII인자를 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 응고VIII인자 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.

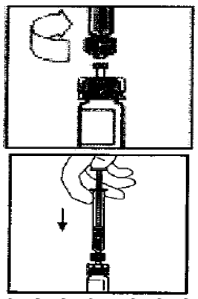
		VIII인자 억제인자를 가진 환자들은 VIII인자 치료가 효과적이지 않을 수 있으므로 다른 요법을 고려하여야 한다. 이러한 환자는 혈우병 환자에 대한 치료경험이 있는 의사에 의해 관리되어야 한다. 2) 감수성/내성다른 정맥투여 단백질 제제와 마찬가지로, 알러지성 과민반응이 나타날 수 있다. 두드러기(가려움을 포함하는 발진), 전신성 담마진, 가슴조임, 천명, 저혈압을 포함하는 과민반응의 초기 증상 또는 징후에 대해 환자에게 알려주어야 한다.만약 알러지성 또는 아나필락시스성 반응이 발생하면 이 약의 투여를 즉시 중지하고 적절한 의학적 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 약은 신생아를 포함하여 모든 연령의 소아에게 적합하다. 치료기왕력이 있는 소아와 청소년(N=98, 연

		령 7-18세) 및 치료기왕력이 없는 신생아, 유아, 그리고 소아(N=101, 연령 0-52 개월)에 대한 안전성 및 유효성 연구가 실시되었다. 중등도 중증에서 중증의 혈우병 A를 지닌 6세 이하의 치료기왕력이 있는 환자들에게 이 약 사용을 평가하는 추가적인 임상시험이 진행 중이다. 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 사이의 반응에 있어서 다른 점을 확인하지 않았다. 이 약을 투여받는 환자와 마찬가지로, 고령자에 대한 용량은 개별적으로 선택되어야 한다. 9. 과량투여시의 처치 재조합 혈액응고 VIII인자 제제의 과량투여시 보고된 증상은 없다. 10. 적용상의 주의사항 이 약을 염화나트륨 용제로 용해하기 위해서는 이 약의 포장에 제공된 것들만 사용하여야 한다. 이 약의 혼합 및 주사시 사용되는 모든 성분들은 공기와의 불필요한 노출을 최소화하기 위하여 멸균 용기를 개봉한 후 가능하면 즉시 사용되어야 한다. 이 약은 제공된 프리필드시린지의 용제(0.9% 염화나트륨)로 용해한 후 정맥 투여한다. 이 약은 용해 후 3시간 이내에 주입되어야 한다 (단, 한 번 실온에서 보관했다가 다시 냉장 보관한 제품의 경우에는, 용해 후 곧

		바로 사용해야 한다). 용해된 용액은 주입 전 실온에서 보관될 수 있다. 이 약은 제공된 프리필드용제시린지 또는 일회용 멸균 플라스틱 루어-락 시린지를 사용하여 투여한다. 또한, 용액은 바이알어뎁터를 사용하여 바이알에서 제거되어야 한다. 혼합가능성 연구 부재하에서, 재구성된 이 약을 다른 의학적 제품과 같이 동일한 튜브나 용기에 넣어서 투여하여서는 안된다. 이 약의 포장에 제공된 주입용 첨부물들은 이 약 투여시 적합하다. 재구성된 이 약 용액은 보존제를 함유하지 않으므로 재구성 후 3시간 이내에 사용해야 한다. 단, 한 번 실온에서 보관했다가 다시 냉장 보관한 제품의 경우에는, 재구성 후 곧바로 사용해야 한다. 이 약은 폴리소르베이트 80을 함유하고 있으며, 재구성시, 폴리소르베이트 80은 염화비닐(PVC)로부터 di-(2-ethylexly) phthalate (DEHP)의 추출 비율을 증가시키는 것으로 알려져 있다. 재구성 후 PVC 용기에서 경과한 보관시간을 포함하여 이 약의 조제 및 투여시, 이를 고려해야 한다. 사용법을 준수하는 것이 중요하다. 재구성 다음의 과정을 수행하기 전에 항상 손을 깨끗하게 씻는다. 재구성 과정 동안 무균 조작법이 사용되어야 한다. 용제인 염화나트륨 용액에 이 약을 녹일 때 이 약과 함께 들어있는 첨부물을 사용해야 한다. 이 약의 재구성 및 투여에 사용되는 모든 기구들은 공기에 불필요한 노출을 최소화하기 위해서 무균 용기를 개봉한 후 가능한 한 빨리 사용하도록 한다. 이 약은 프리필드 시린지 내에서 제공된 용제인 0.9% 염화나트륨 용액으로 용해한 후 정맥주사한다.

		주의 : 만약 한번의 투여시 이 약을 한 바이알 이상 사용할 경우, 각각의 바이알은 다음의 방법에 따라 용해되어야 한다. 빈 시린지는 바이알 어뎁터가 부착된 상태로 폐기하여야 하며, 별도의 큰 루어락 시린지(luer lock syringe)를 사용하여 각 바이알에서 재구성 용액을 뽑아내도 된다. 큰 루어락 시린지를 다음 바이알 어뎁터에 부착할 준비가 될 때까지 용제 시린지 또는 큰 루어락 시린지를 제거하지 않는다. 1. 동결건조된 진타주 바이알과 프리필드 용제 시린지의 온도가 실온과 같아지도록 둔다. 2. 진타주 바이알의 플라스틱 flip-top 마개를 제거하여 고무 마개의 중앙 부분이 드러나게 한다.  3. 바이알의 입구를 동봉된 알코올 면봉이나 기타 소독제로 닦은 후에 마를 때까지 기다린다. 이 후에는 손으로 고무 마개를 건드리거나 다른 물체의 표면에 닿지 않도록 한다. 4. 투명한 플라스틱 바이알 어뎁터 포장의 뒷면커버를 벗긴다. 어뎁터를 포장에서 꺼내지 않는다. 5. 바이알을 평평한 곳에 놓는다. 포장 속의 어뎁터를 쥐고 바이알 위에 바이알 어뎁터를 올린다. 어뎁터가 바이알 위에 딱 소리를 내며 잠기고 바이알 스파이크가 바이알

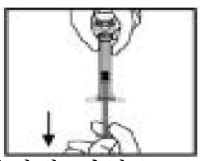
		입구를 관통할 때까지 포장을 아래로 꾹 누른다.  6. 그림에서 보이는 것처럼 플런저 로드(plunder rod)을 잡는다. 플런저 로드의 기둥을 만지지 않도록 한다. 플런저 로드의 끝을 용제 시린지에 부착시킨 후 강하게 밀면서 돌린다.  7. 손상방지(tamper-resistant)된 플라스틱 뚜껑을 용제 시린지에서 뚜껑을 위아래로 구부려서 제거한다. 뚜껑 안쪽이나 주사 바늘 끝을 만지지 않는다. 만약 이 약을 재구성한 후 바로 사용하지 않는다면, 용제 시린지의 뚜껑을 다시 닫아야 할 수 있으므로, 뚜껑을 오염될 가능성이 가장 적은 자리의 깨끗한 표면에 둔다  8. 어뎁터로부터 포장을 들어올린 후 폐기한다.  9. 바이알을 평평한 표면에 놓는다. 용제 시린지의 바늘을 어뎁터의 열린 틈으로 삽입하여 바이알 어뎁터를 연결시키고 확실하게 연결될 때까지 시린지를 시계방향으로 누르면서 돌린다. 10. 플런저 로드를 천천히 눌러서 용제를 모두 이 약 바이알로 주입시킨다.



11. 시린지가 어뎁터에 연결된 상태로 가루가 녹을 때까지 바이알의 내용물을 부드럽게 돌린다.주의 : 투여 전에 작은 알갱이가 없는지 용액의 최종 상태를 점검한다. 용액은 무색 투명해야 한다. 만약 그렇지 않다면, 용액을 버리고 새로운 키트를 사용해야 한다.

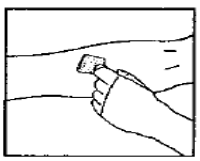
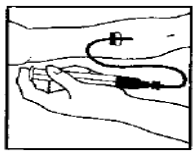
12. 시린지의 플런저 로드가 완전히 눌려졌는지 확인하고 바이알을 뒤집는다. 시린지로 용액을 천천히 뽑아 올린다.

주의 : 만약 이 약을 한 바이알 이상 준비한다면, 바이알에 바이알 어뎁터가 부착된 상태로 용제 시린지를 바이알 어뎁터에서 제거한다. 따로 큰 루어락 시린지를 빠르게 부착시키고 위에 설명된 대로 재구성 용액을 뽑아낸다. 각각의 바이알을 사용하여 차례로 이 과정을 반복한다. 큰 루어락 시린지를 다음 바이알 어뎁터에 부착할 준비가 될 때까지 용제 시린지 또는 큰 루어락 시린지를 제거하지 않는다.



13. 시린지를 반시계 방향으로 부드럽게 당기면서 돌려서 바이알 어뎁터로부터 시린지를 제거한다. 어뎁터가 부착된 상태로 바이알을 폐기한다.

주의 : 용액을 바로 사용하지 않는 경우, 시린지의 마개를 조심스럽게 닫는다. 시린지의 바늘이나 뚜껑 안쪽은 만지지 않는다.

		이 약은 재구성 후 3시간 이내에 투여해야 한다(단, 한 번 실온에서 보관했다가 다시 냉장 보관한 제품의 경우에는, 재구성 후 곧바로 사용해야 한다). 재구성한 용액은 투여 전 실온에서 보관한다. 주입(정맥 주사) 의사 또는 의료진이 지시한 대로 이 약을 투여한다. 일단 자가 주입법을 배우고 나면, 본 설명서의 지시에 따라 투여할 수 있다. 과정을 수행하기 전에 항상 손을 깨끗하게 씻는다. 투여 과정 동안 무균 조작법이 사용되어야 한다. 이 약은 첨부된 프리필드 시린지 또는 단독 무균 일회용 플라스틱 루어락 시린지를 사용하여 투여한다. 또한, 용액은 바이알로부터 바이알 어뎁터를 사용하여 뽑아낸다. 1. 의사 또는 의료진이 지시한 대로 시린지를 인퓨젼 세트 튜브의 루어 단부(luer end)에 부착하고 정맥천자를 실시한다. 2. 지혈기를 대고 주사 부위를 동봉된 이소프로판올액(1회용)으로 닦아 주입을 준비한다.  3. 인퓨젼 세트 튜브의 바늘을 정맥에 주입하고, 지혈기를 제거한다. 이 약을 수분에 걸쳐 주입한다. 투여자가 편안하게 느끼는 수준을 투여 속도로 결정한다.  4. 이 약의 투여 후, 인퓨젼 세트를 제거하고 버린다. 인퓨젼 세트에 남은 양은 이 약

		의 치료에 영향을 미치지 않는다. 사용하지 않은 용액, 빈 바이알, 및 사용한 바늘 및 시린지는 모두 적절한 용기에 넣어 폐기하여 타인하게 상처를 입히지 않도록 해야 한다. 이 약을 사용할 때마다 사용한 제품의 로트 번호를 기록해야 한다. 로트번호는 바이알 라벨에 기록되어 있다. 바이알의 떼어지는 라벨은 로트 번호를 기록하는데 사용될 수 있다. 11. 보관 및 취급상의 주의사항 이 약은 2-8℃■에서 냉장 보관한다. 이 약은 또한 25℃■를 초과하지 않는 실온에서 최대 3개월까지 보관할 수 있다. 용제시린지는 2-25℃■(36°■ 77°훫)에서 보관해야 하며, 이 약의 약물의 사용기한 이후에는 사용하지 않는다. 이 약의 약물을 실온으로 꺼낸 날짜를 외부 포장 여백에 기재하여야 한다. 실온 보관 (최대 3개월까지) 후에도, 사용기한이 남아 있는 경우에는 제품을 다시 냉장 보관할 수 있다. 한 번 실온에서 보관했다가 다시 냉장 보관한 제품의 경우에는, 해당 제품을 다시 실온 보관해서는 안된다. 라벨에 표시된 사용기한 이후에는 사용하지 않는다. 재구성한 용액은 투여 전에 실온에서 보관할 수 있다. 이 제품은 보존제를 함유하지 않으므로 3시간 이내에 사용해야 한다. 단, 한 번 실온에서 보관했다가 다시 냉장 보관한 제품의 경우에는, 재구성 후 곧바로 사용해야 한다. 프리필드 용제시린지의 손상을 피하기 위하여 동결은 피해야 한다. 보관 중 이 약을 빛에 장기간 노출시키는 것을 피해야 한다.

		12. 기타 1) 이 약이 환자에게 투여될 때마다 가능하면 제조번호를 기록하는 것이 권장된다. 2) 운전 및 기계사용 능력에 대한 영향은 연구된 바 없다. 3) 발암성과 돌연변이성: 이 약은 마우스의 소핵시험에서 비돌연변이성을 나타냈다. 다른 돌연변이성 연구 및 발암성, 수정능력 또는 태아발달의 장애에 대한 조사는 수행되지 않았다.

9. 기타

- 해당사항 없음