

의약품 분류번호	142
	자격요법제 (비특이성면역 억제제를 포함)



악템라®

80mg/4mL
200mg/10mL
400mg/20mL

| 토실리주맙(유전자재조합) |



ACTEMRA® IV inj.

80mg/4mL, 200mg/10mL, 400mg/20mL

| Tocilizumab |



전문의약품
점적정주용

□원료약품의 분량

1 바이알(4mL) 중

주성분 : 토실리주맙(별규).....80mg
(숙주:CHO DXB11, 벡터:phPM1HL2, 종세포주:CHO V4)
첨가제(안정화제) : 폴리소르베이트80.....2mg
첨가제 : 수크로스, 인산수소나트륨수화물, 인산이수소나트륨이수화물,
주사용수

1 바이알(10mL) 중

주성분 : 토실리주맙(별규).....200mg
(숙주:CHO DXB11, 벡터:phPM1HL2, 종세포주:CHO V4)
첨가제(안정화제) : 폴리소르베이트80.....5mg
첨가제 : 수크로스, 인산수소나트륨수화물, 인산이수소나트륨이수화물,
주사용수

1 바이알(20mL) 중

주성분 : 토실리주맙(별규).....400mg
(숙주:CHO DXB11, 벡터:phPM1HL2, 종세포주:CHO V4)
첨가제(안정화제) : 폴리소르베이트80.....10mg
첨가제 : 수크로스, 인산수소나트륨수화물, 인산이수소나트륨이수화물,
주사용수

□성상

투명한 바이알에 든 무색 또는 미황색의 액체 주사제

□효능·효과

류마티스 관절염

- 메토트렉세이트(MTX)를 포함한 이전에 한 가지 이상의 DMARDs (Disease-Modifying anti Rheumatic Drug)에 대한 반응이 적절하지 않거나 불내성인 성인의 중등도 내지 중증의 활동성 류마티스 관절염의 치료
- 메토트렉세이트와의 병용투여 시 관절손상 진행속도의 감소(X-선 측정 결과)와 신체 기능의 향상

□용법·용량

- 이 약은 단독 투여 또는 메토트렉세이트나 다른 DMARD와 병용 투여할 수 있습니다. 메토트렉세이트에 내약성이 없거나 지속적인 병용 투여가 부적절한 경우에는 단독 투여할 수 있습니다.
- 성인의 활동성 류마티스 관절염에 대해, kg(몸무게)당 8mg을 4주 1회 정맥 투여하며, 100kg 이상의 환자에 대해서는 정맥 투여 시 800mg을 초과해서는 안 됩니다.

- 간 효소의 상승, 호중구감소증 및 혈소판감소증 등의 실험실적 검사치 이상이 발생한 경우 용량 조절이 권장됩니다.
- 투여 시 생리식염 주사액으로서 최종 100mL가 되도록 희석하고, 1시간 이상 점적정주 하십시오.

□사용상의 주의사항

1. 경고

1) 감염

악템라를 포함한 면역억제제를 투여 받은 환자들에서 심각하고 때로는 치명적일 수 있는 감염이 보고되고 있습니다. 활동성 감염이 있는 환자들에서는 악템라 투여를 시작하지 않도록 합니다. 환자에게 심각한 감염이 나타난 경우에는 감염이 통제될 때까지 이 약의 투여를 중단하도록 합니다. 의료 전문가는 재발성 또는 만성 감염 병력이 있거나 쉽게 감염될 수 있는 기저 상태(예, 게실염, 당뇨병) 환자들에서 악템라의 사용을 고려할 때에는 주의하도록 합니다. 악템라는 급성기 반응을 유발하는 사이토카인인 IL-6의 작용을 억제하여 급성 염증의 징후 및 증상이 억제되며 이로 인하여 감염의 발견이 늦어져 악화될 수도 있으므로 중등도에서 중증의 류마티스 관절염 환자 중 악템라를 포함한 생물학적약품 투여 시 심각한 감염을 적절한 시점에 발견하기 위하여 환자의 상태를 충분히 관찰하고 문진할 것을 권장합니다. 환자의 감염 가능성에 대해 평가할 때에는 C-반응 단백질(CRP), 호중구, 감염의 징후 및 증상에 대한 악템라의 영향이 고려되어야 하며 증상이 경미하여 급성기 반응으로 인정되지 않을 경우에도 백혈구 수, 호중구 수의 변동에 주의하고 감염이 의심될 경우 흉부 X선, CT 등의 검사를 통하여 적절한 처치를 하도록 합니다. 신속한 평가와 적절한 치료가 이루어지기 위하여 감염을 암시하는 특정 증상이 나타날 때에는 즉시 의료 전문가에게 연락하도록 환자들을 지도합니다.

2) 결핵

류마티스 관절염에 대한 다른 생물학적 치료에서 권장되는 것과 마찬가지로 악템라 투여를 시작하기 전 잠복 결핵 감염에 대하여 검진해야 합니다. 잠복 결핵이 있는 환자들은 악템라 투여를 시작하기 전 표준 항결핵 요법으로 치료합니다. 환자 개인에 적절한 결핵 치료 시작 여부를 결정하는데 있어 결핵 치료에 전문지식을 가진 의사와의 상담이 권고됩니다. 악템라 투여를 시작하기 전 잠복 결핵 감염 검사 결과 음성인 환자를 포함하여 투약 중 결핵의 징후 및 증상 에 대한 면밀한 모니터링을 해야 합니다.

3) 바이러스 재활성화

류마티스 관절염에 생물학적 치료를 실시할 경우 바이러스 재활성화 (예, B형 간염 바이러스)가 보고된 바 있습니다.

4) 게실염의 합병증

악템라에 대해 게실염의 합병증으로서의 게실 천공이 드물게 보고되었습니다. 위장 궤양이나 게실염의 이전 병력이 있는 환자들에서는 주의해서 악템라를 사용하도록 합니다. 위장 천공과 연관될 수 있는 게실염의 초기 식별을 위하여 열을 동반한 복통, 출혈 및/또는 원인 불명의 배변 습관 변화와 같이 게실염의 합병증을 잠재적으로 보여주는 증상이 나타난 환자들은 즉시 검진해야 합니다.

5) 아나필락시스를 포함한 과민반응

아나필락시스를 포함한 심각한 과민반응이 악템라와 관계가 있음이 보고되었습니다. 해외의 시판 후 조사에서, 아나필락시스를 포함한 과민반응 및 사망사례가 이 약을 단독 혹은 병용요법으로 투여하여 관절염 치료를 받은 환자에서 보고되었습니다. 아나필락시스를 포함한 과민반응은 이전에 과민반응이 나타난 경우와 아닌 경우 모두에서 발생하였으며 이 약의 첫 점적주사 시 일찍이 발생한 바 있습니다. 이러한 반응은 환자가 스테로이드나 항히스타민제로 사전 치료를 했더라도 과민반응을 경험했다면 더 심각하거나 잠재적으로 치명적일 수 있습니다. 이 약의 점적주사 시 아나필락시스를 적절히 관리하고 의학적 대처가 가능한 전문가에 의해 투여되도록 합니다. 악템라 피하 투여를 하는 동안 아나필락시스 반응이 나타나는 경우 즉시 적절한 치료를 할 수 있도록 합니다. 만일 아나필락시스 반응이나 다른 심각한 과민반응/심각한 주사 부위 반응이 발생한다면 악템라의 투여를 즉시 멈추고 투여를 영구적으로 중단해야 합니다. 악템라에 대해 과민반응이 나타나는 것으로 알려진 환자에게는 악템라를 투여해서는 안됩니다.

6) 활동성 간 질환과 간 장애

활동성 간 질환자 또는 간 장애 환자에게 악템라의 투여는 권장하지 않습니다.

7) 간 효소 상승

임상시험에서 악템라의 투여와 관련하여 간 손상은 진행되지 않는 일시적 또는 간헐적인 간 효소의 경미한 또는 중간 정도의 상승이 흔히 보고되었습니다. 잠재적 간독성 약물(예, MTX)과 악템라를 병용투여 할 때 간 효소 상승의 빈도가 증가하는 것이 관찰되었습니다. 임상적으로 검사할 때, 빌리루빈을 포함한 다른 간 기능 검사들도 고려되어야 합니다. ALT 또는 AST가 $1.5 \times \text{ULN}$ (정상 상한치)을 초과하여 상승한 환자들에서 악템라의 투여를 고려할 때에는 주의해야 합니다. ALT 또는 AST 기저치가 $5 \times \text{ULN}$ 을 초과하는 환자들에 대해서는 치료가 권장되지 않습니다. 치료의 처음 6개월 동안은 매 4~8주마다 그 이후에는 매 12주마다 ALT 및 AST 수치를 검사하도록 합니다. 간 효소에 근거한 변경 권장사항에 대해서는 '5. 일반적 주의' 항을 참고합니다. 반복 검사로 확인한 ALT 또는 AST의 상승이 $3 \sim 5 \times \text{ULN}$ 을 초과하는 경우에는 악템라의 투여를 중단합니다.

8) 혈액검사 이상

악템라는 호중구감소증 발생을 높이며 혈소판 수 감소와 관련이 있습니다. 장기간 확장 연구 및 시판 후 임상경험에서 악템라와 연관된 호중구감소증 관련 감염이 흔하지 않게 보고되었습니다. 악템라로 인한 혈소판의 감소는 임상시험에서 발생한 심각한 출혈과는 관련이 없습니다. 이전에 악템라로 치료 받지 않은 환자 중 절대 호중구 수(ANC)가 $2 \times 10^9/\text{L}$ 미만인 환자들에 대해서는 투여를 시작하는 것이 추천되지 않습니다. 낮은 혈소판 수(즉 혈소판 수가 $100 \times 10^9/\mu\text{L}$ 미만)의 환자들에서 악템라 투여의 시작을 고려할 때에는 주의하여야 합니다. 절대 호중구 수 $0.5 \times 10^9/\text{L}$ 미만 또는 혈소판 수 $50 \times 10^9/\mu\text{L}$ 미만인 환자들에 대해서는 치료가 권장되지 않습니다. 현재까지 악템라를 가지고 진행한 임상시험에서 호중구감소와 심각한 감염증의 발생 간에 분명한 관련성은 없으나 심각한 호중구감소증은 중증의 감염 위험 증가와 관련이 있을 수 있습니다. 치료 시작 4~8주 후에 그리고 그 이후에는 3개월마다 호중구와 혈소판을 측정합니다.

절대 호중구 수 및 혈소판 수에 근거한 용량 조절 권장사항에 대해서는 '5. 일반적 주의' 항을 참고합니다.

9) 지질 매개변수의 상승

악템라를 투여 받은 환자들에서 총 콜레스테롤, LDL, HDL, 중성지방(트리글리세리드)을 비롯한 지질 매개변수들의 상승이 관찰되었습니다. 대부분의 환자에서 중증형성 지수는 증가하지 않았고 총 콜레스테롤 상승은 지질강화제에 의한 치료에 반응하였습니다. 악템라 투여 시작 4~8주 후에 지질 매개변수들에 대한 평가를 수행하도록 합니다. 환자들은 고지혈증 관리에 대한 가이드라인에 따라 관리되어야 합니다.

10) 신경계 장애

악템라가 탈수조질환에 끼치는 영향은 알려져 있지 않으나 다발성 경화증 및 만성 염증성 탈수초 다발신경병증이 류마티스 관절염 임상시험에서 드물게 보고되었습니다. 탈수초 질환이 강력히 의심되는 징후 및 증상에 대해 환자를 모니터링합니다. 처방의는 기 질환자 혹은 최근 탈수초질환이 발병한 환자에서의 악템라 사용을 주의하여야 합니다.

11) 암

류마티스 관절염 환자들에서는 암 발생의 위험이 증가합니다. 면역조절제는 암의 위험을 증가시킬 수 있습니다.

12) 예방접종

생백신 및 약독화 생백신과 악템라의 동시 투여에 대한 임상적 안전성이 확립되지 않았으므로, 생백신 및 약독화 생백신을 악템라와 동시 투여하지 않도록 합니다. 무작위 공개 라벨 연구에서 류마티스 관절염 환자에게 23가 폐렴구균백신 및 파상풍 백신을 투여했을 때 악템라와 MTX를 병용 투여한 군과 MTX를 단독 투여한 군에서 유사한 반응을 나타냈습니다.

생백신을 투여 받은 사람으로부터 악템라를 투여 받은 환자로의 감염의 2차 전염에 대한 활용 가능한 자료는 없습니다. 악템라를 투여 받은 환자에서의 예방접종 효과에 대한 자료는 없습니다. IL-6 억제제 새로운 항원에 대한 일반적인 면역반응을 방해할 수 있기 때문에 모든 환자에게는 악템라의 투여를 시작하기 전 최신의 예방접종 가이드라인에 따라 예방접종을 진행하는 것이 추천됩니다. 생백신과 악템라의 투여 시작과의 간격은 최신의 예방접종 가이드라인에 따라야 합니다.

13) 심혈관 위험

류마티스 관절염 환자들은 심혈관 장애에 대한 위험이 증가한 상태에 있으므로 통상적인 표준 치료의 일부로서 위험 인자들(예, 고혈압, 고지혈증)을 관리하도록 합니다.

14) TNF 저해제와의 병용

악템라를 TNF 저해제나 류마티스 관절염에 대한 다른 생물의약품과 함께 사용한 경험은 없습니다. 악템라를 다른 생물의약품과 함께 사용하는 것은 권장되지 않습니다.

15) 나트륨

이 약에는 최대 용량 1,200mg 당 1.17mmol(또는 26.55mg)의 나트륨이 들어있습니다. 나트륨 제한 식이요법 중인 환자들의 경우에는 이러한 점이 고려되어야 합니다. 이 약의 1,025mg 미만 용량에는 나트륨이 1mmol(23mg) 미만으로 들어있습니다. 즉 본질적으로 '무염(sodium free)'으로 볼 수 있습니다.

2. 다음 환자에는 투여하지 마십시오.

- 1) 심각한 감염증이 있는 환자(감염증이 악화될 우려가 있습니다)
- 2) 활동성 결핵 환자(증세를 악화시킬 우려가 있습니다)
- 3) 이 약 및 이 약의 성분에 과민증 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여하십시오.

- 1) 감염 합병증이 있는 환자 또는 감염증이 의심되는 환자
- 2) 결핵의 기감염자(특히 결핵의 과거 병력이 있는 환자 및 흉부 X선상 결핵 치유 소견이 있는 환자)
- 3) 감염 감수성 증가 상태에 있는 환자
- 4) 간질성 폐렴의 기왕력이 있는 환자
- 5) 위장 궤양이나 장관 게실이 있는 환자

- 6) 백혈구 감소, 호중구 감소, 혈소판 감소가 있는 환자
7) 활동성 간 질환이나 간 장애가 있는 환자

4. 약물유해반응

- 1) 이 약을 투여한 성인 류마티스 관절염 시험대상자에 대한 임상 경험
류마티스 관절염 환자를 대상으로 약템라 정맥 투여의 안전성이 5건의 무작위배정, 이중 눈가림, 다기관 시험에서 평가되었습니다.
이중 눈가림 대조 기간은 4건의 연구에서는 6개월이었고 2건의 연구에서는 최대 2년이었습니다. 이중 눈가림 대조 연구들에서 774명의 환자들이 이 약 4mg/kg을 MTX와 병용하여 투여 받았고 1,870명의 환자들이 이 약 8mg/kg을 MTX 또는 다른 DMARDs와 병행하여 투여 받았으며 288명의 환자들이 이 약 8mg/kg을 단독으로 투여 받았습니다. 장기 노출 모집단에는 연구의 이중 눈가림 대조 기간이나 공개 라벨 연장 단계에서 이 약을 최소 1회 투여 받은 모든 환자들이 포함되었습니다.

이 모집단의 환자 4,009명 중 3,577명이 최소 6개월 동안, 3,309명이 최소 1년 동안, 2,954명이 최소 2년 동안, 2,189명이 3년 동안 치료를 받았습니다.

가장 흔하게 보고된 약물유해반응(단독요법으로서 또는 DMARDs와 병행하여 약템라를 정맥 투여한 환자의 5% 이상에서 발생)은 상기도 감염, 비인두염, 두통, 고혈압, ALT 증가였습니다. 표 1에 열거된 약물 유해반응은 기관 계통 분류 별로 그리고 다음과 같이 정의된 빈도 범주 별로 제시된 것입니다.

- 매우 흔함($\geq 1/10$)
- 흔함($\geq 1/100$ to $< 1/10$)
- 흔하지 않음($\geq 1/1,000 \sim < 1/100$)

[표1. 이중 눈가림 대조 기간 동안 단독요법으로서 또는 MTX나 다른 DMARDs와 병용하여 이 약을 투여 받은 류마티스 관절염 환자들에서 발생한 약물유해반응의 요약]

기관 계통 분류	매우 흔함	흔함	흔하지 않음
감염	상기도 감염	연조직염, 폐렴, 구강 단순 포진, 대상 포진	게실염
위장관 장애		복통, 구강 궤양형성, 위염	구내염, 위궤양
피부 및 피하조직 장애		발진, 가려움, 두드러기	
신경계 장애		두통, 어지러움	
검사 (investigations)		간 효소 증가, 체중 증가, 총 빌리루빈 증가*	
혈관 장애		고혈압	
혈액 및 림프계 장애		백혈구감소증, 호중구감소증	
대사 및 영양 장애	고콜레스테롤혈증*		고중성지방혈증
내분비 장애			갑상선 기능저하증
안과 질환		결막염	
전신 및 투여 부위		말초 부종, 과민반응, 주사 부위 반응	
호흡기, 흉부, 종격동 질환		기침, 호흡 곤란	
신장 질환			신결석증

* 일반적 실험실적 모니터링에 의해 수집된 수치상승들을 포함함

(1) 감염

6개월 대조 시험에서 모든 감염의 발생률이 위약 + DMARDs군에서는 100환자-년 당 112건인데 비해 이 약 8mg/kg + DMARDs군에서는 100환자-년 당 127건으로 보고되었습니다. 장기 노출 모집단에서는 이 약에 대한 감염의 총 발생률이 100환자-년 당 108건이었습니다. 6개월 대조 임상시험에서 심각한 감염의 발생

률이 위약 + DMARDs군에서는 100환자-년 당 3.9건인데 비해 이 약 8mg/kg + DMARDs군에서는 100환자-년 당 5.3건이었습니다. 단독요법 시험에서는 심각한 감염의 발생률이 이 약 투여군에서는 100환자-년 당 3.6건, MTX군에서는 100환자-년 당 1.5건이었습니다. 장기 노출 모집단에서는 심각한 감염(세균, 바이러스, 진균)의 총 발생률이 100환자-년 당 4.7건이었습니다. 또 다른 24주 대조 임상시험에서 모든 감염의 발생률이 이 약 8mg/kg + DMARDs군에서 100환자-년 당 124.8건, 약템라 162mg 피하 투여 + DMARDs군에서 100환자-년 당 124.8건으로 보고되었으며 심각한 감염의 발생률이 이 약 투여군에서는 100환자-년 당 3.5건, 약템라 162mg 피하 투여 + DMARDs군에서는 100환자-년 당 3.1건이었습니다.

보고된 심각한 감염으로는 폐내 또는 폐외 질환이 존재하는 활성 결핵, 칸디다증·아스페르길루스증·코시디오이데스진균증 및 폐포자충을 포함한 침습성 폐감염, 폐렴, 연조직염, 대상 포진, 위창자염, 게실염, 패혈증, 세균성 관절염이 있었는데 일부는 치명적 결과를 야기하기도 하였습니다. 기회 감염 사례들이 보고되었습니다.

(2) 위장 천공

6개월 대조 임상시험에서 이 약 요법에 관한 위장 천공의 총 발생률은 100환자-년 당 0.26건이었습니다. 장기 노출 모집단에서는 위장 천공의 총 발생률이 100환자-년 당 0.28건이었습니다. 이 약에 대한 위장 천공의 보고는 전신성 화농성 복막염, 허부 위장 천공, 누공 및 농양을 포함한 게실염의 합병증으로서 주로 보고되었습니다.

(3) 주입 반응

6개월 대조 임상시험에서, 투여와 관련된 유해사례(투여 동안 또는 투여 후 24시간 이내에 발생된 선택 반응들)가 이 약 8mg/kg + DMARDs군 환자의 6.9%에서, 그리고 위약+DMARDs군 환자의 5.1%에서 보고되었습니다. 투여 동안 보고된 사건들은 주로 고혈압이었습니다. 투여 완료 후 24시간 이내에 보고된 사건들은 두통과 피부 반응(발진, 두드러기)이었습니다. 이 사건들로 인해 치료가 제한되지는 않았습니다.

(4) 아나필락시스 반응

이 약과 연관된 아나필락시스를 포함한 임상적으로 유의한 과민 반응과 투여 중지 요구는 24주 대조 임상시험에서 0.1%(3/2,644)로 보고되었고 모든 노출 모집단에서 0.2%(8/4,009)로 보고되었습니다. 또 다른 24주 대조 임상시험에서 이 약 8mg/kg + DMARDs군 환자의 1.1%(7/631), 약템라 162mg 피하 투여 + DMARDs군 환자의 0.8%(5/631)에서 보고되었습니다. 이러한 반응은 일반적으로 이 약의 2~4번째 투여 시 관찰되었습니다. 심각한 과민 반응이 발생한 경우 즉시 적절한 의학적 치료가 이루어져야 합니다. 해외의 시판 후 조사에서 이 약 투여 중 치명적인 아나필락시스 반응이 보고되었습니다.

(5) 스티븐스-존슨 증후군

해외의 시판 후 조사에서 이 약 투여 중 스티븐스-존슨 증후군이 보고되었습니다.

(6) 면역원성

6개월 대조 임상시험에서 총 2,876명의 환자가 항 토실리주맙 항체에 대하여 검사되었습니다. 46명(1.6%)의 환자들에서 항 토실리주맙 항체가 발현되었습니다. 6명은 연관성이 있는 의학적으로 유의한 과민반응을 보였는데 그 중 5명은 치료를 영구 중지 하였습니다. 30명(1%)의 환자들에서 중화 항체가 발현되었습니다.

(7) 악성종양

24주의 대조 연구기간 동안 대조군의 환자가 8건의 악성종양을 진단 받은 것에 비하여 이 약을 투여 받은 환자 중에서는 15건의 악성종양이 진단되었습니다. 노출량을 보정한 발생률은 이 약 투여군(100환자-년 당 1.32건) 및 위약과 DMARDs를 투여한 군

(100환자-년 당 1.37건)이 서로 유사하였습니다. 모든 약물 노출 집단에서 24주의 대조 연구기간 동안 관찰된 악성종양의 발생 비율은 일정하게 유지되었습니다.

2) 악템라를 피하투여한 성인 류마티스 관절염 시험대상자에 대한 임상 경험
 류마티스 관절염 환자를 대상으로 악템라를 피하 투여한 2건의 이중 눈가림, 대조, 다국가, 다기관 시험이 수행되었습니다. 1,262명의 류마티스 관절염 환자를 대상으로 한 비열등성 시험으로 악템라 162mg 매주 피하 투여군과 이 약 8mg/kg 4주 간격 투여군의 유효성과 안전성을 비교하였습니다. 다른 한 가지의 시험은 위약 대비 우월성 평가 임상 시험으로서 656명의 환자를 대상으로 악템라 162mg을 2주 간격으로 피하 투여하거나 위약을 투여하여 안전성과 유효성을 평가하였습니다. 두 건의 임상시험 모두에서 환자들은 비생물학적 DMARDs 제제를 투여 받은 배경이 있습니다.

임상시험 결과 이 약의 안전성은 정맥 투여하는 악템라의 알려진 안전성 프로파일과 유사하며 예외 사항으로 악템라 피하 투여 시 좀 더 자주 주사 부위 반응이 발생하였습니다.

(1) 주사 부위 반응

매주 악템라를 피하 투여한 군과 이 약 투여군을 비교한 임상시험에서 6개월간의 대조기간 동안 주사 부위 반응의 빈도는 악템라를 피하로 매주 투여한 군에서 10.1%(64/631)이며 이 약 투여군에서 2.4%(15/631)이었습니다. 악템라를 격주로 피하 투여한 군과 위약 투여군을 비교한 임상시험에서 관찰된 주사 부위 반응 발생비율은 악템라를 격주로 피하 투여한 군과 위약 투여군이 각각 7.1%(31/437), 4.1%(9/218)이었습니다. 이러한 주사 부위 반응(부종, 소양증, 통증 및 혈종 포함)은 경증에서 중등도로 나타났습니다. 대다수는 별도의 치료 없이 회복되었으며 약물 치료 중단이 필요하지 않았습니다.

(2) 면역원성

악템라를 매주 피하 투여한 군과 이 약 투여군을 비교한 임상시험에서 6개월간의 대조기간 동안 악템라 피하 투여군에서는 0.8%(5/625) 및 이 약 투여군에서는 0.8%(5/627)에서 항 토실리주맙 항체가 발생하였습니다. 이들 중 모두 중화 항체가 생성되었습니다. 악템라 피하 투여군 0.2%(1/625)에서 IgE 동종형(isotype) 양성 반응이 나타났습니다.

악템라를 격주로 피하 투여한 군과 위약 투여군을 비교한 임상시험에서 악템라 피하 투여군은 1.6%(7/434) 위약 투여군은 1.4%(3/217)에서 항 토실리주맙 항체가 생성되었습니다. 이들 중 악템라 피하 투여군은 1.4%(6/434), 위약 투여군은 0.5%(1/217)에서 중화 항체가 생성되었습니다. 악템라 피하 투여군의 0.9%(4/434)에서 IgE 동종형(isotype) 양성 반응을 보였습니다. 모든 약물 노출군 중 악템라를 피하로 투여받은 1,454명의 환자 전체(> 99%)에 대해 항 토실리주맙 항체에 대한 검사를 진행하였습니다. 13명(0.9%)의 환자가 항 토실리주맙 항체가 생성되었으며, 그들 중 12명의 환자(0.8%)에서 중화 항체가 생성되었습니다. 비율은 이 약 투여군에서 얻어진 것과 유사하였습니다. 항체의 생성이 유해사례 혹은 임상 반응의 감소에 끼치는 연관성은 발견되지 않았습니다.

5. 일반적 주의

- 1) 악템라는 TNF 저해제, IL-1R 저해제, 항 CD20 단일클론항체 및 선택적 공동 자극 조절제와 같은 생물학적 DMARD와의 병용 투여 시 면역 억제 및 감염이 증가할 가능성이 있어 악템라와 이들 약물과의 병용 투여에 대해 연구한 바가 없습니다. 생물학적 DMARD와 악템라와의 병용 투여는 피하도록 합니다.
- 2) 절대 호중구 수(ANC) $2 \times 10^9/L$ 미만, 혈소판 $100 \times 10^3/\mu L$ 이하, 또는 ALT 또는 AST가 정상 상한치(ULN)의 1.5배를 초과하는 환자에게 악템라의 투여를 시작하는 것은 권장되지 않습니다.
- 3) 검사치 이상이 있을 경우 아래와 같이 용량을 조절합니다.

① 간 효소 이상

검사값	조치
$> 1 \sim 3 \times ULN$	해당되는 경우 병용 MTX 용량을 조절합니다. 이 범위 내에서 증가가 지속되는 경우에는 알라닌 아미노전이효소(ALT) 또는 아스파라긴산 아미노전이효소(AST)가 정상화될 때까지 악템라 투여를 중단하고 임상적으로 적절한 경우 투여를 재개합니다.
$> 3 \sim 5 \times ULN$ (반복 검사로 확인한 값)	$< 3 \times ULN$ 이 될 때까지 악템라의 투여를 중단하고 $> 1 \sim 3 \times ULN$ 에 대한 상기 권장사항을 따릅니다. $> 3 \times ULN$ 의 증가가 지속되는 경우에는 악템라의 투여를 중지합니다.
$> 5 \times ULN$	악템라의 투여를 중지합니다.

② 낮은 절대 호중구 수(ANC)

이전에 악템라로 치료받지 않은 환자 중 절대 호중구 수(ANC)가 $2 \times 10^9/L$ 미만의 환자에 대해서는 투여를 시작하는 것이 권장되지 않습니다.

검사값 (cells $\times 10^9/L$)	조치
> 1	용량을 그대로 유지합니다.
$0.5 \sim 1$	악템라의 투여를 중단합니다. ANC $> 1 \times 10^9/L$ 로 증가할 때 악템라의 투여를 재개합니다.
< 0.5	악템라의 투여를 중지합니다.

③ 낮은 혈소판 수

검사값 (cells $\times 10^3/\mu L$)	조치
$50 \sim 100$	악템라의 투여를 중단합니다. 혈소판 수 $> 100 \times 10^3/\mu L$ 이 되었을 때 악템라의 투여를 재개합니다.
< 50	악템라의 투여를 중단합니다.

- 4) 경증 신장 장애가 있는 환자들에 대해서는 용량 조절이 불필요합니다. 중등도에서 중증의 신장 장애가 있는 환자들에 대한 악템라에 대한 연구는 이루어지지 않았습니다. 이러한 환자들에 대해서는 신장 기능을 면밀히 모니터링하도록 합니다.
- 5) 아나필락시스성쇼크, 아나필락시양증이 나타나는 일이 있으므로 적절한 약물 치료(아드레날린, 부신피질호르몬제, 항히스타민제 등)나 긴급 처치를 즉시 실시할 수 있도록 해야 합니다. 이상이 인정된 경우에는 즉시 투여를 중지합니다.
- 6) 악템라 정맥 투여 중 또는 투여 당일에 주입 반응(발열, 오한, 구역질, 구토, 두통, 발진 등)이 발현할 가능성이 있기 때문에 환자 상태를 충분히 관찰한 다음 이상이 인정된 경우에는 즉시 투여를 중지하고 적절한 처치(항히스타민제, 해열진통제 투여 등)를 실시합니다.
- 7) 악템라 피하 투여 후 주사 부위 반응(홍반, 소양감, 혈종, 종창, 출혈, 동통 등)이 나타난 것이 보고되었으므로 투여 시에는 주사 부위 반응의 발현에 주의하고 필요에 따라 적절한 처치를 행하여야 합니다.
- 8) 감염증이 있는 환자에게 이 약을 투여하는 것에 의해 감염증이 심각해질 우려가 있기 때문에 아래와 같은 점에 유의합니다.
 - ① 투여를 시작할 때 폐렴 등의 감염증의 유무를 확인합니다. 덧붙여 류마티스 관절염의 임상증상(발열, 권태감, 림프절종창 등)은 감염의 증상과 유사하기 때문에 충분히 판별하여야 합니다.
 - ② 감염 감수성 증가 상태에서는 기회 감염이 표면화할 우려가 있기 때문에, 투여를 피하는 것이 바람직합니다. 덧붙여 림프구 수 감소가 계속될 경우(기준으로서 $500/\mu L$)는 투여를 시작하지 않습니다.

- ③ 감염증이 있는 경우는 감염증의 치료를 우선으로 합니다.
- 9) 류마티스 관절염에 대한 생물의약품을 투여 받은 B형 간염 바이러스 보균 환자 및 B형 간염 바이러스 감염의 기왕력이 있는(HBs 항원 음성 이지만 HBc 또는 HBs 항체 양성)환자에 있어 B형 간염 바이러스의 재활성화가 보고되고 있습니다. 환자들은 악템라 투여 시작에 앞서 HBV 감염 여부를 검사하여야 합니다. B형 간염 바이러스 보균 환자 및 B형 간염 바이러스 감염 기왕력자에게 악템라를 투여할 경우 최신 B형 간염 치료 가이드라인에 따른 간 기능 검사치나 간염 바이러스 지표의 모니터링을 하는 등 B형 간염 바이러스의 재활성화의 징후나 증상의 발현에 주의합니다.
- 10) 악템라의 투여에 의해 급성기 반응(발열, CRP 증가 등), 감염 증상이 억제되어 감염증 발견이 늦을 가능성이 있기 때문에 급성기 반응이 인정되지 않을 때에도 백혈구 수, 호중구 수를 정기적으로 측정하고, 이러한 변동 및 천명, 기침, 인두통 등의 증상으로 감염증이 의심되는 경우에는 흉부 X선, CT 등의 검사를 실시해 적절한 처치를 실시해야 합니다. 또 호흡기 감염뿐만 아니라 피부 감염이나 요로 감염 등의 자타각 증상에 대해서도 주의하고 이상이 발견된 경우에는 신속하게 담당 의사에게 상담하도록 환자를 지도해야 합니다.
- 11) 결핵의 기감염자에서는 증상의 표면화 및 악화의 가능성을 부정할 수 없기 때문에 악템라의 투여에 앞서 결핵에 대한 충분한 문진(결핵의 기왕력, 결핵 환자와의 밀접한 접촉 이력 등), 흉부 X선 검사 및 투베르쿨린 반응 검사를 실시하고 적당히 흉부 CT 검사, 인터페론 감마 수치 측정(퀀티페론) 등을 실시하여 결핵 감염의 유무를 확인하여야 합니다. 특히 결핵 감염이 의심되는 환자에게는 복수의 검사에 의해 적절하게 감염의 유무를 확인하고 결핵의 진료 경험이 있는 의사에게 상담하여야 합니다. 또 결핵의 활동성이 확인되었을 경우에는 결핵의 치료를 우선시해야 합니다. 덧붙여 환자에 대해 결핵의 증상이 의심되는 경우(지속하는 기침, 발열 등)는 신속하게 담당 의사에게 상담하도록 설명하여야 합니다.
- 아래에 해당되는 환자는 원칙적으로 악템라의 투여 시작 전에 적절한 항 결핵약을 투여합니다.
- ① 흉부영상검사서 비활동성 결핵과 일치하거나 추정되는 음영을 갖는 환자
 - ② 결핵의 치료력(폐외결핵을 포함)을 갖는 환자
 - ③ 투베르쿨린 반응 검사나 인터페론 감마 수치 측정(퀀티페론) 등의 검사에 의해 기감염이 강하게 의심되는 환자
 - ④ 결핵환자와의 밀접한 접촉력을 갖는 환자
- 12) 악템라 투여 중에는 생백신 접종에 의해 감염될 우려가 있으므로 생백신 접종은 실시하지 않도록 합니다.
- 13) 임상시험에서 홍막염(감염증을 특정할 수 없었던 것을 포함)이 보고되었습니다. 투여 기간 중에 홍막염(소견:홍수 저장, 홍부통, 호흡 곤란 등)이 인정될 경우에는 그 병인을 충분히 판별하고 감염증이 아닌 경우도 고려하여 적절한 처치를 실시합니다.
- 14) 총콜레스테롤수치, 중성지방(트리글리세리드) 수치, LDL 콜레스테롤 수치의 증가 등 지질 검사치 이상이 나타나는 일이 있으므로 투여 개시 3개월 후를 기준으로 이후는 필요에 따라서 지질 검사를 실시하고 임상검사상 필요하다고 인정된 경우에는 고지혈증치료제의 투여 등 적절한 처치를 고려합니다.
- 15) 간 장애를 일으킬 가능성이 있는 약제와 병용하는 경우나 활동성 간 질환 또는 간 손상 환자에게 투여하는 경우에는 트랜스아미나제 수치 상승에 주의하는 등 관찰을 충분히 실시하고 이상이 인정된 경우에는 투여를 중지하는 등 적절한 처치를 실시해야 합니다.
- 16) 운전 및 기계 사용 능력에 미치는 영향에 관한 연구는 수행되지 않았습니다. 그러나 어지러움이 흔히 보고되었다는 점을 고려할 때 이 유해 사례를 경험하는 환자들에게는 유해사례가 해소될 때까지 운전을 하거나 기계를 사용하지 말 것을 권하도록 합니다.
- 17) 악템라에 대한 의존이 야기될 가능성에 대한 연구는 수행되지 않았지만

이용 가능한 자료에 의거하여 악템라의 치료에 의해 의존성이 야기된다는 증거는 없습니다.

- 18) 임상시험에서 심장애가 관찰되고 있으므로 환자 상태를 충분히 관찰하고 필요에 따라서 심전도 검사, 혈액검사, 흉부초음파검사 등을 실시하여야 합니다. 심질환 합병증이 있는 환자에 투여할 경우 정기적으로 심전도 검사를 실시하고 그 변화에 주의합니다.

6. 상호작용

상호작용연구는 성인을 대상으로만 수행되었습니다. 주 1회 10~25 mg MTX와 악템라 단회 용량 10mg/kg의 병용 투여는, MTX 노출에 대하여 임상적으로 유의한 효과가 없었습니다. 집단 약동학 분석에서는 악템라의 청소율에 대한 MTX, 비스테로이드성 소염제(NSAIDs), 코르티코스테로이드계 약물의 영향이 탐지되지 않았습니다. 악템라는 TNF 저해제와 같은 생물학적 DMARDs의 병용투여에 대해 연구된 바 없습니다.

간 CYP450 효소의 발현은 만성 염증을 자극하는 IL-6와 같은 사이토카인에 의해 억제됩니다. 그러므로 악템라와 같은 강력한 사이토카인 억제 요법이 도입될 때 CYP450 발현이 역전될 수도 있습니다. 배양된 사람 간세포를 이용한 생체 외 연구들은 IL-6가 CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4 효소 발현의 감소를 야기함을 보여주었습니다. 악템라는 이들 효소의 발현을 정상화합니다. CYP2C8에 미치는 영향에 대해서는 알려지지 않았습니다.

류마티스 관절염 환자들에서의 연구에서는 악템라 단회 용량 투여 1주일 후 심바스타틴(CYP3A4) 수치가 57% 감소했는데 이것은 건강한 시험 대상자들에서 관찰된 농도와 비슷하거나 약간 더 높은 것이었습니다. 악템라의 치료를 시작하거나 중지할 때 CYP450 3A4, 1A2, 2C9(즉 아토르바스타틴, 칼슘채널 차단제, 테오피린, 와파린, 페니토인, 사이클로스포린 또는 벤조디아제핀계)에 의해 개별적으로 조절되거나 대사되는 의약품을 투여 중인 환자들에 대해서는 치료 효과를 유지하기 위하여 용량을 증가시켜야 할 필요가 있을 수도 있으므로 모니터링 되어야 합니다. 긴 반감기($t_{1/2}$)로 인해 CYP450 효소 활성화에 대한 이 약의 효과가 치료 중단 후에도 몇 주 동안 유지될 수 있습니다.

7. 임부, 수유부에 대한 투여

1) 임신부에서의 악템라의 사용에 관한 충분한 데이터는 없습니다. 동물 연구에서는 고용량에서 자연유산/배태아 사망의 위험이 증가하는 것으로 나타났습니다. 사람에 대한 잠재적 위험은 알려져 있지 않습니다. 가임 여성들은 치료 동안 및 치료 후 3개월까지 효과적인 피임법을 사용해야 하며, 임신부는 치료적 유익성이 위험성을 상회할 경우에만 투여하도록 합니다(사이노몰거스 원숭이에 대해 악템라가 태반 관문을 통과하는 것이 보고되고 있습니다).

2) 악템라가 사람 모유로 배출되는지의 여부는 알려져 있지 않습니다. 악템라의 모유로의 배출에 관한 연구가 동물들에서 수행되지 않았습니다. 수유를 계속할 것인지 중지할 것인지 또는 악템라로 투여를 계속할 것인지 중지할 것인지에 대한 결정을 할 때에는 유아에 대한 수유의 편익과 여성에 대한 악템라의 편익을 고려하여야 합니다.

8. 소아에 대한 투여

저체중 출생아, 신생아 또는 영아에 대한 안전성은 확립되어있지 않습니다. 2세 미만의 환자에 대한 연구는 수행되지 않았습니다. 피하 투여는 소아 환자를 대상으로 연구된 바 없습니다. 설치류에 대한 시험에서 악템라는 어린 생쥐에게 독성을 나타내지 않았습니다. 특히 골격 성장, 면역 기능과 성적 성숙에 대한 장애가 없었습니다.

9. 고령자에 대한 투여

일반적으로 고령자에서는 생리기능이 저하되어 있으므로 환자 상태를 충분히 관찰하면서 신중하게 투여해야 합니다. 다국가 임상시험에서 이 약을 투여 받은 2,644명의 환자 중 류마티스 관절염 환자 435명이 65세 이상이었으며 75세 이상은 50명이었습니다. 65세 이상에서 악템라를 투여 받은 군에서 유해사례 발생 빈도는 65세 미만의 경우보다 높았습니다.

10. 임상 검사치에의 영향

1) 호중구 감소

6개월 대조 시험들에서, $1 \times 10^9/L$ 미만으로의 호중구 수 감소가 위약 + DMARDs를 투여 중인 환자들에서는 0.1% 미만으로 발생하였지만, 이 약 8mg/kg + DMARDs를 투여 중인 환자들에서는 3.4%에서 발생하였습니다. $1 \times 10^9/L$ 미만의 절대 호중구 수가 나타난 환자의 대략 절반이 치료 시작 후 8주 이내에 이 상태에 도달하였습니다. $0.5 \times 10^9/L$ 미만으로의 감소가 이 약 8mg/kg + DMARDs를 투여 받는 환자의 0.3%에서 보고되었습니다. 호중구성 백혈구감소증이 있는 감염증이 보고되었습니다. 감염이 호중구성 백혈구감소증과 관련되었는지는 명확하지 않습니다. 모든 노출집단에서 호중구 수 감소의 패턴과 발생률은 6개월 대조 임상 시험들에서 나타난 것과 일관된 결과를 나타냈습니다.

2) 혈소판 감소

6개월 대조 시험들에서 $100 \times 10^3/\mu L$ 미만으로의 혈소판 수 감소가 위약 + DMARDs를 투여 중인 환자들에서는 1% 미만으로 발생하였지만 이 약 8mg/kg + DMARDs를 투여 중인 환자들에서는 1.7%에서 발생하였습니다. 모든 노출집단에서 혈소판 감소의 패턴과 발생률은 6개월 대조 임상 시험들에서 나타난 것과 일관된 결과를 보였습니다. 시판 후 매우 드물게 범혈구감소증이 보고되었습니다.

3) 간 효소 상승

6개월 대조 시험기간 동안 $3 \times ULN$ 을 초과하는 ALT 또는 AST의 일시적 상승이 MTX를 투여 중인 환자들에서는 4.9%에서 관찰되었지만 이 약 8mg/kg을 투여 중인 환자들에서는 2.1%에서 관찰되었고 또 위약 + DMARDs를 투여 중인 환자들에서는 1.5%에서 관찰되었지만 이 약 8mg/kg + DMARDs를 투여 받는 환자들에서는 6.5%에서 관찰되었습니다. 이 약 단독요법에 MTX와 같은 잠재적 간독성 약물을 병용하는 것은 이러한 상승의 빈도를 증가시켰습니다. $5 \times ULN$ 을 초과하는 ALT 또는 AST의 상승이 이 약 단독요법 환자의 0.7%, 이 약 + DMARDs 환자의 1.4%에서 관찰되었는데 이 환자들의 대다수가 이 약의 치료를 영구 중지하였습니다. 이러한 상승은 임상적 관련성이 있는 직접 빌리루빈의 증가와 관련성이 없었을 뿐만 아니라 간염 또는 간 기능 부전의 임상적 증거와도 관련성이 없었습니다. 이중 눈가림 대조기간 동안 ULN을 초과하는 간접 빌리루빈의 상승이 발생하였는데, 일반적 실험실적 영역으로 수집된 것으로서 이 약 8mg/kg + DMARDs 환자의 6.2%에서 발생하였습니다. 총 5.8%의 환자가 ULN의 1~2배의 간접 빌리루빈 상승을 경험하였고, 0.4%는 2배 초과 상승되었습니다. 모든 노출집단에서 ALT 또는 AST 상승의 패턴과 발생률은 6개월 대조 임상 시험들에서 나타난 것과 일관된 결과를 보였습니다.

4) 지질 매개변수의 상승

6개월 대조 시험에서 총 콜레스테롤, 중성지방, LDL 콜레스테롤 및 /또는 HDL 콜레스테롤과 같은 지질 매개변수들의 증가가 흔하게 보고되었습니다. 임상 시험에서 일반적 실험실적 검사를 통해 이 약을 투여 받은 환자의 약 24%가 6.2mmol/L 이상의 지속적인 총 콜레스테롤 증가를 경험했으며 15%가 4.1mmol/L 까지 지속적인 LDL 증가를 경험했습니다. 지질 매개변수들의 증가는 지질강하제에 의한 치료에 반응하였습니다. 모든 노출집단에서 지질 매개변수 증가의 패턴과 발생률은 6개월 대조 임상 시험에서 나타난 것과 일관된 결과를 보였습니다.

5) 암

악템라에 노출 후 암의 발생 가능성을 평가하기에는 임상 자료가 불충분합니다. 장기 안전성 평가는 진행 중입니다.

11. 과량투여 시의 처치

악템라의 과량투여에 대해 이용할 수 있는 자료는 제한적입니다. 우발적 과량투여의 증례 1건이 40mg/kg의 단회 용량을 투여 받은 다발성 골수종 환자에서 보고되었습니다. 유해사례는 관찰되지 않았습니다.

최대 28mg/kg까지의 단회 용량을 투여 받은 건강한 지원자들에서 중대한 약물유해반응이 관찰되지 않았습니다. 하지만 용량-제한 호중구 감소증이 관찰되었습니다.

과량투여 시 환자에 대해 유해사례의 표시 및 증상에 대해 모니터링할 것을 권고합니다. 유해사례가 발생한 환자는 적절한 증상 치료를 받아야 합니다.

12. 적응상의 주의

1) 조제 시

- ① 희석 시 및 희석 후에 거품이 생길 수 있는 격렬한 진동을 주지 않습니다(이 약은 폴리소르베이트를 함유하고 있으므로 거품이 일어나기 쉽습니다).
- ② 용시 조제하고 조제 후는 신속하게 사용하며 잔액은 폐기합니다.

2) 투여 시

- ① 이 약은 점적정주용으로서만 투여하고 피하·근육 내에는 투여하지 않습니다.
- ② 다른 주사제, 수액 등과 혼합하지 않습니다.

13. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 바이알은 냉장(2~8℃) 보관해야 하며 냉동하여서는 안됩니다.
- 2) 바이알은 직사광선을 피해 외부 포장 상자에 넣어 보관해야 합니다.
- 3) 육안 상 불투명 입자, 변색 또는 기타 이물질이 관찰된 경우에는 사용해서는 안됩니다.
- 4) 조제된 제품 : 생리식염주사액으로 희석 조제된 용액은 30℃에서 24시간 동안 물리적 및 화학적으로 안정합니다. 미생물학적 관점에서 희석 조제된 용액은 즉시 사용되어야 합니다. 즉시 사용되지 않는 경우 사용 전 보관 시간 및 상태는 사용자의 책임이며 통제되고 검증된 무균 상태에서 희석되지 않으면 통상 2~8℃에서 24시간 이상 안정하지 않습니다.
- 5) 이 약에는 보존제가 들어있지 않습니다.

□저장방법

밀봉용기, 냉장보관(2~8℃)

□포장단위

4mL, 10mL, 20mL 바이알 × 제조원 포장단위

□교환 및 제품문의

본 의약품은 엄격한 품질관리를 필한 제품입니다. 만약 구입시 사용기한이 경과되었거나 변질·부패 또는 오손된 제품 등은 약국 등의 개설자에 한하여 교환하여 드립니다. 또한 제품에 관한 문의 사항이 있으시면 연락주십시오.

연락처 : 고객센터팀 1588-2675



첨부문서 작성년월일 : 2015. 1. 8 이후 변경된 내용은 당사 홈페이지(www.jw-pharma.co.kr)에서 확인할 수 있습니다.

수입판매원

jw 중외제약
제이더블유중외제약(주)
서울특별시 서초구 남부순환로 2477

제조사(일본)



**CHUGAI PHARMA
MANUFACTURING CO., LTD.**
Utsunomiya Plant

16-3, Kiyohara Kogyodanchi, Utsunomiya-city, Tochigi, Japan