

[illegible]

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>발현의 정도를 미량범을 보여주었습니다. 약법반은 이들 효소 및 발현물질 정상화한다. CYP2C8에 미치는 영향에 대해서는 알려지지 않았습니다.</p> <p>루마티스 관절염 환자들에서의 연구에서는 약법과 단독 용량 투여 1주일 후 삼바스타틴(CYP3A4) 수치가 57% 감소했는데 이것은 건강한 시험대상자들에게서 관찰된 농도와 비슷하거나 약간 더 높은 것이었습니다. 약법과 약법을 시작하기 4시간 후를 때 CYP450 3A4, 1A2, 2C9와 아토르바스타틴, 칼슘 채널 차단제, 테라핀, 외마린, 페디토인, 시아놀로스포로네 또는 벤조디아제핀계 약제에 개별적으로 조절되나 대사는 의존물을 투여 중인 환자들로부터 대해서는 치료 효과를 유지하기 위하여 용량을 증가시키하여 할 필요성이 수도 있으므로 모니터링 되어야 합니다. 한 환자(남자/172)에 대해 CYP450 효소 활성에 대한 약의 효과로 치료 중단 후에도 몇 주 동안 유지될 수 있습니다.</p> | <p>와 2주 간격 투여군에 각각 2.9%, 3.7%로 나타났습니다. 1 x 10<sup>10</sup> 이하의 효종수 수 감소 및 심각한 감염 발생 간의 광범한 관계는 없습니다.</p> <p>6) 혈소판 감소</p> <p>6개월간의 대조 임상시험기간 중 일반적이지 감시 모니터링 결과 이 약에 투여군에서 혈소판 수가 50 x 10<sup>9</sup>/L 이하로 떨어진 환자는 없었습니다.</p> <p>2) 상호 작용</p> <p>6개월간의 대조 임상시험기간 중 일반적이지 감시 모니터링 결과 ALT 또는 AST의 3 x ULN 이상 상승이 약 배수 투여군에서는 각각 6.5%, 1.4%, 2주 간격 투여군에서는 각각 3.4%, 및 0.7%로 나타났습니다.</p> |
| <p>7) 임부, 수유부에 대한 투여</p> <p>임부 및 수유부의 약법반에 대한 충분한 데이터는 없습니다.</p> <p>동물 연구에서는 고농도에서 자연유산/배아사 망의 위험이 증가해 있는 것으로 나타났습니다. 사람에게 대한 잠재적 위험은 알려지지 않습니다. 가임 여성들은 치료 동안 및 치료 후 3개월까지 효과적인 피임법을 사용하여 하며 임신부는 치료용 유산(임신)을 선택할 경우에만 투여하도록 합니다 (사이노글라스 원소)에 대해 약법반과 관련 권고를 통과 할 때 매우 보고되고 있습니다).</p>                                                                                                                                                                                                        | <p>8) 임신</p> <p>임부에게 노출 후 임의 발생 가능성을 평가하기에는 임상 자료가 불충분합니다. 초기 안전성 평가는 진행 중입니다.</p> <p>9) 수유</p> <p>임부에게 노출 후 임의 발생 가능성을 평가하기에는 임상 자료가 불충분합니다. 초기 안전성 평가는 진행 중입니다.</p>                                                                                                                                                                                                                |
| <p>10. 신장 기능에 대한 투여</p> <p>약법반의 투여 시 매우 배설되는 지의 부분은 알려지지 있지 않습니다. 약법반의 모유로의 배설에 관한 연구가 동물들에서 수행되지 않았습니다. 수유를 계속할 것인지 중지할 것인지 또는 약법반으로 투여를 계속할 것인지 중지할 것인지에 대한 결정을 할 때에는 유에 대한 수유의 편익과 여성에 대한 약법반의 편익을 고려하여야 합니다.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                           | <p>11. 과량 투여 시의 처리</p> <p>약법반의 과량투여에 대해 이용할 수 있는 자료는 제한적입니다. 과량 투여와 과량투여 중 폐에서 보고되었습니다. 유해사태는 관찰되지 않았습니다. 최대 28mg/kg까지의 단독 용량을 투여받은 건강한 환자들로부터 중독의 약물유해반응이 관찰되지 않았습니다. 하지만 용량-제한 효종수 감소가 관찰되었습니다. 과량투여 시 환자에서 대해 유해사태의 표시 및 중독에 대해 모니터링 할 것을 권고합니다. 유해사태가 발생한 환자는 적절한 증상 치료를 받아야 합니다.</p>                                                                                            |
| <p>11. 과량 투여 시의 처리</p> <p>약법반의 과량투여에 대해 이용할 수 있는 자료는 제한적입니다. 과량 투여와 과량투여 중 폐에서 보고되었습니다. 유해사태는 관찰되지 않았습니다. 최대 28mg/kg까지의 단독 용량을 투여받은 건강한 환자들로부터 중독의 약물유해반응이 관찰되지 않았습니다. 하지만 용량-제한 효종수 감소가 관찰되었습니다. 과량투여 시 환자에서 대해 유해사태의 표시 및 중독에 대해 모니터링 할 것을 권고합니다. 유해사태가 발생한 환자는 적절한 증상 치료를 받아야 합니다.</p>                                                                                                                                                                                                      | <p>12. 작용부의 주의</p> <p>1) 투여경로</p> <p>이 약은 피하로만 투여하여야 합니다.</p> <p>2) 용량</p> <p>① 상태에서 깨어나 30분간 후 투여합니다.</p> <p>② 투여 횟수 및 투여 시에 주의합니다. 가계를 가용하면 즉시 투여합니다.</p>                                                                                                                                                                                                                          |
| <p>12. 작용부의 주의</p> <p>1) 투여경로</p> <p>이 약은 피하로만 투여하여야 합니다.</p> <p>2) 용량</p> <p>① 상태에서 깨어나 30분간 후 투여합니다.</p> <p>② 투여 횟수 및 투여 시에 주의합니다. 가계를 가용하면 즉시 투여합니다.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | <p>3) 투여 시</p> <p>① 주사 부위는 복부, 대퇴부 또는 상완부를 선택합니다. 동일 부위에 반복해서 주사하는 것은 피하고, 새로운 주사 부위는 이전 주사 부위로부터 적어도 3cm 떨어진 부위에 주사합니다.</p> <p>② 투사가 민감한 피부에 이상이 있는 부위(상처, 발진, 발진, 결핵부위 등)에는 주사하지 않습니다.</p> <p>③ 7개의 약액과 혼합하지 않습니다.</p> <p>④ 이 약은 1회용으로만 재사용하지 않습니다.</p>                                                                                                                            |

● 주사기를 분해하지 않습니다.  
 ⑥ 약액과 오트인젝터주 162mg 사용 시, 반드시 첨부된 사용설명서를 꼭 읽으십시오.  
 4) 투약방법  
 (1) 프리필드시린지  
 가. 주사기를 병목을 옆으로 눌러 본체를 고정하고 바늘을 잠가둔 채 버립니다.  
 나. 소독한 복부의 피부를 가볍게 잡고 피부에 대고 주사 바늘을 30도 내외 60도의 각도로 찌릅니다. 이 때 바늘을 3도 보이지 않도록 바늘의 하단 부분까지 들어간 것을 확인합니다. 그대로 주사기를 고정하고 같은 각도로 유지하면서 물방울을 끝까지 밀어 넣습니다.  
 다. 약액이 모두 들어간 것을 확인하고 찔렀을 때와 같은 각도로 주사바늘을 재빨리 피부로부터 뽑습니다. 주사 바늘을 뺀 뒤 주사 부위를 세 알코올 솜으로 10초간 누릅니다. 알코올 솜을 떼고 주사 부위에서 피가 나오지 않는 것을 확인하고 주사를 완료합니다. 만약 부기가 가라앉지 않고 출혈이 멎지 않는 등의 이상이 나타나면 의료기관에 연락합니다.

⑦ 오트인젝터  
 가. 오트인젝터의 캡을 벗깁니다. 오트인젝터의 본체를 가까이 잡고 캡의 미끄럼 부분에서 손가락을 대고 기밀봉 뚜껑을 옆으로 잡아당기면 쉽게 제거됩니다.

나. 소독한 복부의 피부를 가볍게 잡고 피부에 대고 90도 각도로 오트인젝터의 안전 커버를 주사 부위에 바짝 밀착합니다. 안전덮개의 보라색 부분이 완전히 보이지 않을 때까지 바짝 대고 주사 버튼을 누릅니다. 다. 주사 버튼을 누르면 '딸깍' 소리가 나며 약액 주입이 시작됩니다. 주사 버튼을 누르고 나서 바로 주사 버튼으로부터 손가락을 뺍니다.

라. 약액 주입은 20초가 소요됩니다. 주입이 끝날 때까지 오트인젝터를 피부에 바짝 대고 상태를 유지합니다. 타이머 등을 사용해 정확히 20초를 셉니다. 주입이 완전한 확인 창 안에 확인 바가 떨어지 확인이 완료된 상태로 버립니다. 바늘을 뽑기 전 확인 창 전체가 보라색이 된 것을 확인하여 이는 오트인젝터가 올바르게 작동함을 나타냅니다.

나. 주입이 끝나면 오트인젝터를 주사 부위에서 똑바로 떼어 바늘을 뺍니다. 주사 바늘을 빼면 뒤 주사 부위를 세 알코올 솜으로 10초간 누릅니다. 알코올 솜을 떼고 주사 부위에서 피가 나오지 않는 것을 확인하고 주사를 완료합니다. 만약 부기가 가라앉지 않고 출혈이 멎지 않는 등의 이상이 나타나면 의료 기관에 연락합니다.

13. 보관 및 취급상의 주의사항  
 1) 빛에 노출되는 것을 피하기 위하여 약은 의약품 상자에서 꺼내 보관하지 않습니다. 2) 외부 상자 개봉 후에도 빛을 차단하여 보관합니다.  
 2) 냉정(2~8℃) 보관해야 하며 냉동하여서는 안됩니다.  
 3) 육안 상 불용액 없으나, 변색 또는 기타 이물질을 관찰된 경우라면 사용하는 것은 아닙니다.

☐ 저장방법  
 냉장(2~8℃)보관. 차광, 밀봉용기, 동결을 피하십시오.

☐ 포장단위  
 1. 프리필드시린지(0.9mL) × 제조원 포장단위  
 2. 오트인젝터:  
 1 주입기 내, 1 프리필드시린지(0.9mL) × 제조원 포장단위

☐ 교환 및 제품문의  
 본 약액에는 심각한 품질관리를 통한 제조입니다. 만약 구입하신 사용기한이 경과되었다거나, 변형, 파손 또는 오손된 제품 또는 약국 등의 개설자에 한하여 교환하여 드립니다. 또한 제품의 관련 문의사항이 있으시면 연락하십시오.  
 연락처 : 02-911-1588~2675

첨부서류 작성일자 : 2015. 8. 19 이후 변경된 내용은 당사 홈페이지(www.jw-pharma.co.kr)에서 확인하실 수 있습니다.

2.189명)이 3년 동안 치료를 받았었습니다. 가장 흔하게 보고된 약물유해반응은 단독요법으로서 또는 DMARDs와 병행하여 아크렐라를 정맥 투여한 환자의 5% 이상에서 발생한는 상기도염, 비인두염, 두통, 고혈압, ALT 증가였습니다. 표 1에 열거된 약물유해반응은 기관 계통 분류 별로 그리고 다음과 같이 정의된 빈도 범주 별로 제시되었습니다.  
 • 매우 흔함(≥ 1/10)  
 • 흔함(≥ 1/100 to < 1/10)  
 • 흔하지 않음(≥ 1/1,000 ~ < 1/100)

[표 1] 이상 능기밀 대조 기간 동안 단독 요법으로서 또는 MTX나 다른 DMARDs와 병용하여 아크렐라를 정맥 투여한 환자에서 관찰된 환자들에서 발생한 약물유해반응의 요약

| 기관 계통 분류           | 매우 흔함                         | 흔함                             | 흔하지 않음                       |
|--------------------|-------------------------------|--------------------------------|------------------------------|
| 감염                 | 상기도 감염<br>구강 단순 포진<br>대상 포진   | 연조직염, 폐렴,<br>구강 단순 포진<br>대상 포진 | 게실염                          |
| 위장관 장애             | 복통, 구강 궤양<br>생식, 위염           | 복통, 구강 궤양<br>생식, 위염            | 구내염,<br>위궤양                  |
| 비후 및<br>피하조직 장애    | 두드러기                          | 발진, 가려움                        |                              |
| 신장계 장애             | 검사<br>(investigations)        | 두통, 어지러움                       |                              |
| 혈관 장애              | 간호사 증가, 체중 증가,<br>총 콜레스테롤 증가* | 고혈압                            |                              |
| 혈액 및<br>림프계 장애     | 백혈구감소증,<br>호중구감소증             | 백혈구감소증,<br>호중구감소증              |                              |
| 대사 및<br>영양 장애      | 고콜레스테롤,<br>대사질환*              | 고콜레스테롤,<br>대사질환*               | 고중성<br>지방질증,<br>갑상선<br>기능저하증 |
| 면역 질환              | 결막염                           | 결막염                            |                              |
| 전신<br>투여 부위        | 일초 두통, 과민증,<br>주사 부위 반응       | 일초 두통, 과민증,<br>주사 부위 반응        |                              |
| 호흡기, 흉부,<br>종격동 질환 | 기침, 호흡 곤란                     | 기침, 호흡 곤란                      |                              |
| 신장 질환              |                               |                                | 신장결색                         |

\* 알약의 실험실값 모니터링에 의해 수집된 수치를총을 포함

(1) 6개월 대조 시험에서 모든 감염의 발생률이 위약 + DMARDs군에서는 100환자-년 당 1.12건인데 비해 아크렐라 8mg/kg 정맥 투여 + DMARDs군에서는 100환자-년 당 1.27건으로 보고되었습니다. 장기 노출 요오전에서는 아크렐라 정맥 투여에 대한 감염의 총 발생률은 100환자-년 당 1.082건이었습니다. 6개월 대조 임상시험에서, 심각한 감염의 발생률(위약 + DMARDs군에서는 100환자-년 당 3.92건인데 비해 아크렐라 8mg/kg 정맥 투여 + DMARDs군에서는 100환자-년 당 5.32건)이었습니다. 단독요법 시험에서 심각한 감염의 발생률이 위약 정맥 투여군에서는 100환자-년 당 3.62건, MTX

군에서는 100환자-년 당 1.52건이었습니다. 장기 노출 요오전에서는 심각한 감염률, 세리군, 비리군, 진균군과 발생률이 100환자-년 당 4.7건이었습니다. 다른 24주 대조 임상시험에서 모든 감염의 발생률은 아크렐라 8mg/kg 정맥 투여 + DMARDs군에서는 100환자-년 당 124.8건, 이 약 162mg 피하투여 + DMARD군에서는 100환자-년 당 124.8건으로 보고되었으나 심각한 감염의 발생률이 아크렐라 정맥 투여군에서는 100환자-년 당 3.52건, 이 약 162mg 피하투여 + DMARDs군에서는 100환자-년 당 3.17건이었습니다. 보고된 심각한 감염으로는 폐나 또는 폐외 질환이 존재하는 활성 결핵, 칸디다증, 아스페르길루스증, 녹시디아, 이데스나균을 및 폐포자증을 포함한 침습성 폐렴, 폐렴 및 조직염, 대상 포진, 위장기염, 가슴염, 폐렴증, 세균성 관상염이 있었는데 일부는 치명적 결과를 야기하기도 하였습니다. 기침, 가래, 사해열이 보고되었습니다.

(2) 위약 전증  
 6개월 대조 임상시험에서 아크렐라 정맥 투여 요법에 관련 위약 전증의 총 발생률은 100환자-년 당 0.26건이었습니다. 100환자-년 당 0.282건이었습니다. 아크렐라 정맥 투여에 대한 위약 전증의 비율은 전신성 화농성 피부염, 하악 위양 전증, 두통 및 냉발열을 포함한 게실염의 합병증으로 주로 보고되었습니다.

(3) 주입 반응  
 6개월 대조 임상시험에서 투여와 관련된 유해사태(투여 중단) 또는 투여 후 24시간 이내에 발생한 신변 반응을 가렐라 8mg/kg 정맥 투여 + DMARDs군 환자에서는 6.9%에서, 그리고 위약 + DMARDs군 환자에서는 1.4%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.

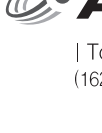
(4) 아나필락시스 반응  
 아크렐라 정맥 투여와 연관된 아나필락시스를 포함한 임상적으로 유의한 과민증과 투여 중지 요인으로 24주 대조 임상시험에서 0.1%/3(2/644)로 보고되었고 모든 노출 요오전군에서 0.2%(8/4,009)로 보고되었습니다. 또 다른 24주 대조 임상시험에서 아크렐라 8mg/kg 정맥 투여 + DMARDs군 환자에서 1.1%/7(631), 이 약 162mg 피하투여 + DMARDs군 환자에서 0.8%(5/631)에서 보고되었습니다. 이러한 반응들은 일반적으로 아크렐라 정맥 투여 2~4번째 투여 시 관찰되었습니다. 심각한 과민증은 발한, 경증, 즉시 적정한 의학적 치료가 이루어지지 않거나, 해열의 시판 후 조사에서 아크렐라 정맥 투여 후 치명적인 아나필락시스 반응이 보고되었습니다.



**악테라마®** 파하주사 162mg

[ 토실리루맙 (유전자재조합) ]  
(162mg/0.3mL, 프리필드시린지 또는 오오토티넨터)

전문 의약품  
파하주사



**ACTEMRA® SC in. 162mg**

[ Tocilizumab ]  
(162mg/0.3mL, Pre-filled Syringe or Auto-injector)



### □원료약품의 분량

1 프리필드시린지 (0.9mL, 직접용기) 또는 1 오오토티넨터 (0.9mL, 직접용기) 중 토실리루맙 분량) : 162mg  
(숙주: CHO DDXB11, 벡터: pHM1HL2, 세포배양: CHO V4)  
안정제: 폴리크리에티드(80), L-아르기닌(JP), L-아르기닌 염산염(JP), L-메티오닌(JP), L-히스티딘(JP)  
완충제: L-히스티딘염산염알루미늄(JP)  
용 매: 주시용수(JP)  
부착물: 1 회용주사침(부속)

### □특성

1. 프리필드시린지 : 무색에서 연노랑색의 주시액이 충전되어 있는 주사침이 부착된 투명 유리 프리필드시린지 또는 투명 플라스틱 프리필드시린지  
2. 오오토티넨터 : 무색에서 연노랑색의 주시액이 충전되어 있는 주사침이 부착된 투명 유리 프리필드시린지 또는 투명 플라스틱 프리필드시린지가 주입구에 장착된 오오토티넨터

### □효능·효과

- 루미디스 관절염
- 메토트렉세이트(MTX)를 포함한 이전에 한 가지 이상의 DMARDs에 대한 반응이 충분하지 않거나 내약성이 없는 성인의 중증 다발 관절의 활동성 류마티스 관절염의 치료
- 메토트렉세이트와의 병용투여 시 기관손상 진행속도의 감소 (X선 측정결과)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.
- 이 약은 1회 162mg을 2주 간격으로 피하 투여합니다.
- 4주 간격으로 '악테라마 주 (토실리루맙 유전자재조합)'을 정맥 투여하고 1.32간 및 위약과 DMARDs를 투여한 군(100 환자-년 당 1인)보다 1.37간이 서로 유사하였습니다. 모든 약물 노출 집단에서 24주의 대조 연구기간 동안 관절염 악성 증상의 발생 비율은 일정한지 유지되었습니다.

### □사용상의 주의사항

#### 1. 경고

##### 1) 감염

악테라마를 포함한 면역억제제를 투여 받은 환자들에게서 심각한 화농성 폐렴과 유사한 증상 및 감염이 보고되었습니다. 활동성 감염이 있는 환자들에게는 악테라마 투여를 시작하지 않도록 합니다.

악테라마를 심각한 감염이 나타난 경우에는 감염이 통제될 때까지 이 약의 투여를 중단하도록 합니다. 이로 전문가는 제발성 또는 만성 감염 병력이 있거나 쉽게 감염될 수 있는 기저 상태(예, 개심술, 연노랑) 환자들에게서 감염의 위험을 고려할 필요가 있으므로 중증에서 중증의 류마티스 관절염 환자 중 악테라마를 포함한 생물학적 약물 투여 시 심각한 감염을 직접한 시점에 발작하기 위하여 환자의 상태를 충분히 관찰하고 모니터링을 권장합니다. 환자의 기저 기능에 대해 평가할 때에는 C-반응 단백질(CRP), 초음파, 감염의 징후 및 증상과 대한 약물의 병력이 고려되어야 하며 감염이 경미하여 중증으로 진행되지 않을 때까지 감염을 악화시킬 수 있는 감염이 발생할 수 있습니다. 악테라마를 심각한 감염이 있는 환자에서 투여할 경우 흉부 X선, CT 등의 검사를 통하여 적절한 치료를 하도록 합니다. 신속한 평가와 적절한 치료가 이루어지기 위하여 감염을 인식하는 특정 증상이 나타나 때에는 즉시 의료 전문가에게 연락하도록 환자를 지도합니다.

##### 2) 감염

류마티스 관절염에 대한 다른 생물학적 치료에서 전염되는 것과 마찬가지로 악테라마 투여를 시작하기 전 잠재적 감염에 대해 검사해야 합니다. 잠재적 감염이 있는 환자들은 악테라마 투여를 시작하기 전 표준 적절한 요법으로 치료 합니다. 환자 개인에 적절한 감행 치료 시점 외의와를 결정하는데 있어 적절한 치료와 진단치료를 위한 외의와의 상담 이 권고됩니다. 악테라마 투여를 시작하기 전 잠재적 감염을 검사 결과 음성인 결과를 포함하여 투약 중 감염의 징후 및 증상과 대한 면밀한 모니터링을 해야 합니다.

(1)

#### (6) 면역활성

6개월 대조 임상 시험에서 총 2,876명의 환자가 항 토실리루맙 항체에 대해 검사되었습니다. 46월 (1.6%)의 환자들에서 항 토실리루맙 항체가 발현되었습니다. 6명은 연관성이 있는 의학적 또는 유전적 과민반응을 보였는데 그 중 5명은 치료를 영구 중지하였습니다. 30명 (1%)의 환자들에서 중화 항체가 발현되었습니다.

#### (7) 악성종양

24주의 대조 연구기간 동안 대조군의 환자가 8건의 악성종양을 진단 받은 것에 비하여 악테라마 정맥 투여를 받은 환자 중에서는 15건의 악성종양이 진단되었습니다. 노출량을 보정한 발생률은 악테라마 정맥 투여군(100 환자-년 당 1인)보다 위약과 DMARDs를 투여한 군(100 환자-년 당 1.37간)이 서로 유사하였습니다. 모든 약물 노출 집단에서 24주의 대조 연구기간 동안 관절염 악성 증상의 발생 비율은 일정한지 유지되었습니다.

#### 5. 일반적 사항

- 1) 주성분은 TNF 억제제, IL-1R 억제제, 항 CD20 단일클론 항체 및 선택적 공동 자극 조절제와 같은 생물학적 DMARDs 의 병용 투여 시 면역 억제 및 감염이 증가할 가능성이 있어 악테라마 이들과 악테라마 병용 투여에 대해 연구한 바가 없습니다. 생물학적 DMARDs와 악테라마의 병용 투여는 피해야 할 수 있습니다.
- 2) 대조 호중구 수  $2 \times 10^9/L$  미만, 혈소판  $100 \times 10^9/L$  이하, 또는 ALT 또는 AST가 정상 상한치(ULN)의 1.5배를 초과 하는 환자에게 악테라마의 투여를 시작하는 것은 권장되지 않습니다.
- 3) 경시차 이상이 있을 경우 아래와 같이 용량을 조절합니다.

#### ① 간 효소 이상

| 검사값                                              | 조치                                                                                                                                                             |
|--------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| $> 1 \sim 3 \times \text{ULN}$                   | 해당되는 경우 병용 MTX 용량을 조절합니다. 이 범위의 환자에서 추가치료를 하는 경우에는 일어난 예외는 전신적인 호중구 감소 또는 비특이적인 예외는 전신적인 호중구 감소(ALT가 정상상한치 이하)와 악테라마 투여를 중단하고 임상적으로 적절한 경우 투여를 재개합니다.          |
| $> 3 \sim 5 \times \text{ULN}$<br>(반환 검사로 확인된 값) | $< 3 \times \text{ULN}$ 이 될 때까지 악테라마의 투여를 중단하고 $> 1 \sim 3 \times \text{ULN}$ 에 대한 신장 기능 평가를 받습니다.<br>$> 3 \times \text{ULN}$ 의 증가가 지속되는 경우에는 악테라마의 투여를 중단합니다. |
| $> 5 \times \text{ULN}$                          | 악테라마의 투여를 중단합니다.                                                                                                                                               |

#### ② 혈장 호중구 수 (ANC)

이전형 악테라마 치료에서 일어난 환자 중 절대 호중구 수 (ANC)가  $2 \times 10^9/L$  미만의 환자에 대해서는 투여를 시작하는 것이 권장되지 않습니다.

| 검사값<br>(cells / $10^9/L$ ) | 조치             |
|----------------------------|----------------|
| $> 1$                      | 용량을 그대로 유지합니다. |

|              |                                                                    |
|--------------|--------------------------------------------------------------------|
| $0.5 \sim 1$ | 악테라마의 투여를 중단한다.<br>ANC $> 1 \times 10^9/L$ 로 증가할 때 악테라마의 투여를 재개한다. |
| $< 0.5$      | 악테라마의 투여를 중단한다.                                                    |

③ 낮은 혈소판 수

| 검사값<br>(cells / $10^9/L$ ) | 조치                                                                      |
|----------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| $50 \sim 100$              | 악테라마의 투여를 중단한다.<br>혈소판 수 $> 100 \times 10^9/L$ 이 되었을 때, 악테라마의 투여를 재개한다. |
| $< 50$                     | 악테라마의 투여를 중단한다.                                                         |

- 4) 경증 신장 장애가 있는 환자들에 대해서는 용량 조절이 불필요합니다. 중증 또는 극중증의 신장 장애가 있는 환자들에게는 악테라마에 대한 연구는 이루어지지 않았으므로 이러한 환자들에 대해서는 신장 기능을 면밀히 모니터링 하도록 합니다.
- 5) 아나필락시스성 쇼크, 아나필락시스양증이 나타나는 일이 있으므로 적절한 약물 치료(아드레날린, 부신피질호르몬제) 항생제(타닌제) 등을 긴급 투여를 즉시 실시할 수 있도록 해야 합니다. 이상이 인정된 경우에는 즉시 투여를 중지합니다.
- 6) 악테라마 정맥 투여 중 또는 투여 당일에 주입 반응(발열, 오한, 구토, 두통, 발진 등)을 나타낼 가능성이 있기 때문에 환자 상태를 충분히 관찰한 후에 이상이 인정된 경우에는 즉시 투여를 중지하고 적절한 처치(항히스타민제, 해열 진통제 투여 등)를 실시합니다.
- 7) 악테라마 피하 투여 후 주사 부위 반응(홍반, 소양감, 혈종, 종창, 통증 등)이 나타나는 것이 보고되었으므로 투여 시에는 주사 부위 반응을 면밀히 주의하고 필요에 따라 적절한 처치를 행하여야 합니다.
- 8) 악테라마에 있는 환자에게 악테라마를 투여하는 것에 의해 감염을 이 감염에 유사하기 있기 때문에 아래와 같은 경우 주의 합니다.

- 1) 투여를 시작할 때 매독 등의 감염증의 유무를 확인합니다.  
덧붙여 류마티스 관절염의 임상증상(발열, 관절염, 림프절종 등)을 임상적으로 조사하고 유하기 때문에 충분히 감별해야 합니다.
- 2) 감염 증상에 투여 후 상태에 따라 기밀 감염이 포화화한 환자 간접성 대조 투여를 해하는 것이 가능합니다. 덧붙여 림프구 수 감소가 지속될 경우(기준으로  $500/L$ )는 투여를 시작하지 않습니다.
- 3) 감염증이 있는 경우는 감염증의 치료를 우선으로 합니다.
- 4) 류마티스 관절염에 대한 생물학적 약물을 투여 받은 B형 간염 바이러스 보유 환자 및 B형 간염 바이러스 감염이 있는 환자는 HBs 항원 음성(anti-HBc 또는 HBs 항체 양성) 환자에서 있어 B형 간염 바이러스의 재활동에 대해 보고되었습니다. 환자들은 악테라마 투여 시기에 말기 HBV 감염을 감지하여야 합니다. B형 간염 바이러스 보유 받고 있는 B형 간염 바이러스 감염 환자(바이러스 표면 항체 양성)는 악테라마 투여를 시작하기 전에 B형 간염 바이러스에 대한 정기적인 모니터링을 받아야 합니다.