

전문 의약품



베네피크스주® (혈액응고인자IX(유전자재조합))

BeneFIX® Injection

(Coagulation factor IX (Recombinant))

원료약품의 분량

1바이알중

표시역가 250IU (1 바이알 중): 혈액응고인자IX(유전자재조합)(숙주 CHO DUKX-B11세포)
(발현벡터 pMT2-IX, pEA-PACE-SOL)(별규) 200 ~ 312.5 IU

표시역가 500IU (1 바이알 중): 혈액응고인자IX(유전자재조합)(숙주 CHO DUKX-B11세포)
(발현벡터 pMT2-IX, pEA-PACE-SOL)(별규) 400 ~ 625 IU

표시역가 1000IU (1 바이알 중): 혈액응고인자IX(유전자재조합)(숙주 CHO DUKX-B11세포)
(발현벡터 pMT2-IX, pEA-PACE-SOL)(별규) 800 ~ 1,250 IU

표시역가 2000IU (1 바이알 중): 혈액응고인자IX(유전자재조합)(숙주 CHO DUKX-B11세포)
(발현벡터 pMT2-IX, pEA-PACE-SOL)(별규) 1,600 ~ 2,500 IU

안정제 : 백당 ...40.0 밀리그램

안정제 : 히스티딘 ...6.20밀리그램

안정제 : 폴리소르베이트80...0.22밀리그램

첨가물 : 글리신, 염산

용제 : 0.234% 염화나트륨 용액 (별규)

첨부물 : 윈드인퓨전세트 1개, 바이알어댑터 1개, 이소프로판올액(1회용) 2개, 멸균거즈 1개,
반창고(1회용) 1개

성 상

흰색의 동결건조물이 충전된 바이알에 든 주사제이며, 첨부용제로 용해시 입자가 없는 맑고
무색투명한 액

효능·효과

혈우병 B(선천성 IX 인자 결핍증 또는 크리스마스병(Christmas disease) 환자의 출혈 에피소드(episodes)의 억제 및 예방(외과적 수술시 출혈억제 및 예방 포함)

용법·용량

이 약은 혈우병 B에 대한 치료경험이 있는 의사의 감독 하에 투여하여야 한다.

이 약을 포함한 모든 IX 인자 제제는 각 개인에게 맞는 용량으로 투여하여야 한다. 모든 IX 인자 제제의 용량 및 투여기간은 IX 인자 결핍정도, 출혈 부위 및 범위, 환자의 임상적 상태에 따라 결정된다.

이 약의 투여용량은 혈장유래 IX 인자 제제의 투여용량과 다를 수도 있다.

특히 수술의 경우, 요구되는 IX 인자 활성농도를 확보하기 위해서는 IX 인자 활성평가를 이용한 정확한 모니터링을 해야 된다. 투여용량을 적절히 조절하기 위해서는 환자의 임상적 상태뿐만 아니라 IX 인자 활성도, 약력학적 인자(반감기 및 회복수치)를 고려하여야 한다.

용량 계산식

$$\begin{array}{ccccccc} \text{IX 인자의} & = & \text{체중} & \times & \text{요구되는 IX 인자 증가치} & \times & \text{측정한 회복수치의 역수} \\ \text{I.U.요구량(I.U.)} & & (\text{kg}) & & (\% \text{ 또는 I.U./dl}) & & (\text{I.U./dl 당 I.U./kg}) \end{array}$$

단, 억제인자가 존재할 경우는 더 많은 용량이 요구될 수도 있다.

● 성인의 경우

약동학 평가결과, IX 인자 순환활성도의 평균적인 증가치는 이 약 1 I.U./kg 체중 당 0.8 ± 0.2 I.U./dL(분포범위는 0.4-1.2)였다. 이러한 경우의 용량 계산식은 다음과 같다:

$$\begin{array}{ccccccc} \text{IX 인자 I.U.요구량} & = & \text{체중} & \times & \text{요구되는 IX 인자 증가치} & \times & 1.3 \\ (\text{I.U.}) & & (\text{kg}) & & (\% \text{ 또는 I.U./dl}) & & (\text{I.U./dl 당 I.U./kg}) \end{array}$$

● 소아(15 세 미만)의 경우

소아의 경우 IX 인자 순환활성도의 평균적인 증가치는 이 약 1 I.U./kg 체중 당 0.7 ± 0.2 I.U./dL(분포범위는 0.3-1.1)였다. 이러한 경우의 용량 계산식은 다음과 같다:

$$\text{IX 인자 I.U.요구량 (I.U.)} = \text{체중 (kg)} \times \text{요구되는 IX 인자 증가치 (\% 또는 I.U./dl)} \times 1.4 \text{ (I.U./dl 당 I.U./kg)}$$

● 출혈 에피소드 및 수술의 경우

다음 표에 기록된 출혈의 경우에는 IX 인자 활성도가 해당기간 동안에 주어진 혈장활성농도(% 또는 I.U./dL)이하로 떨어지지 않도록 한다.

출혈 유형	요구되는 순환 IX인자 활성도 (% 또는 I.U./dL)	투여 간격 (시간)	투여 기간 (일)
경미한 출혈 비복합성 혈관절증, 표재성 근 또는 연조직	20 - 30	12 -24	1 - 2
중증도의 출혈 근내 또는 연조직 박리, 점막, 발치, 혈뇨	25 - 50	12- 24	출혈이 멎고 회복이 시작될 때까지 투여 (약 2-7일)
심한 출혈 인두, 후인두, 후복막, CNS, 수술	50-100	12- 24	7- 10

● 예방적 용량

일반적인 이차예방에 대한 임상시험에서의 평균용량은 40I.U./kg (13 ~ 78 I.U./kg 범위)을 3 ~4 일 간격으로 투여한 것이었다. 소아 환자의 경우에는 투여간격을 좁히거나 용량을 증가시킬 필요가 있다.

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 IX 인자 제제에 대해 아나필락시스를 포함한 알러지 형태의 과민반응이 보고되었다. 이는 때때로 IX 인자 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) IX 인자 억제인자를 가지고 있고 IX 인자 에 대한 알러지 반응의 병력이 있는 혈우병 B 환자에게 IX 인자 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 60 건의 경미한 부작용이 보고되었다. 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 기재하였다. 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: IX 인자 저해

신장과 비뇨기계

드물게: 신장경색

어떤 경우에는, 과민반응이 심각한 아낙필락시스로 발전되었다. 알러지반응은 IX 인자 저해제의 생성과 일시적으로 밀접하게 관련하여 발생하였다. 만약, 알러지/아낙필락시스성 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 1 회 투여한 다음 12 일 후, 간염 C 항체 양성환자 1 명에게서 신경색이 나타났다. 경색과 이전 투여와의 관계는 불확실하다. 이 환자는 이 약의 투여를 지속하였다.

B 형 혈우병 환자는 중화항체(저해제)를 생성할 수 있다.

혈장 유래 IX 인자 제제 및 이 약에 대해서 다음과 같은 시판 후 이상반응이 보고되었다; 부적절한 IX 인자 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 50.6%(9명/178명, 12건)이었고, 이 중 본제와 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응 발현율은 1.12%(2명/178명, 3건)이며, 부적절한 치료반응 0.56%(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), 대장암증 0.56%(1명/178명, 1건), 부적절한 치료반응 0.56%(1명/178명, 1건)이 보고되었다.
- 중대한 약물유해반응 발현율은 0.56%(1/178명, 1건)으로 부적절한 치료반응이었다.
- 예상하지 못한 유해사례는 50.6%(9/178명, 10건) 발생하였으며, 뇌출혈 2건, SGOT 증가 1건, SGPT 증가 1건, 감기 1건, 관절통 1건, 구내염 1건, 대장암증 1건, 두통 1건, 부적절한 치료반응 1건이 발생하였다.
- 예상하지 못한 약물유해반응은 발현율은 0.56%(1명/178명, 2건)으로, SGOT 및 SGPT 증가

였다. 이 중 중대하고 예상하지 못한 약물유해반응은 없었다.

- 이 중 중대하고 예상하지 못한 유해사례는 1.69%(3/178명, 4건) 발생하였으며, 뇌출혈 2건, 대장암증 1건, 부적절한 치료반응 1 건이었다.

4. 일반적 주의

- 1) II, VII, IX, X 인자를 함유한 사람혈장유래 IX 인자 복합 농축물의 투여는 병력적으로 혈전색전성 합병증의 발생과 관련되어 있었다. 비록 이 약에는 IX 인자를 제외한 다른 응고 인자는 없지만, IX 인자를 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) IX 인자를 함유한 제제로 치료받은 환자에게는 활성 중화항체(억제인자)가 발견되었다. 모든 IX 인자 제제와 마찬가지로, 이 약을 사용하는 환자에서 IX 인자 억제인자가 발견되는지 모니터링해야 한다. IX 인자 억제인자를 지닌 환자의 경우 차후 IX 인자 투여시 아나필락시스의 위험성이 증가될 수도 있다. 알러지 반응이 나타난 환자에 대해서는 억제인자 생성여부를 평가해야 한다. 예비적인 정보에 의하면 환자의 IX 인자 유전자에서의 결손변이 존재와 억제인자 형성 및 급성 과민반응의 위험성 증가 사이에 연관성이 있을 수 있다고 한다. 특히, 처음 치료를 시작하는 초기에는 IX 인자 결손변이를 지닌 환자의 경우 급성 과민반응의 증상 및 징후에 대해 자세히 조사해야 한다. IX 인자 농축물로 인한 알러지 반응의 잠재성을 고려할 때에, 알러지 반응에 대한 적절한 의료적 처치가 가능한 의료기관에서 IX 인자 의 최초투여(대략 10-20)를 시행하여야 한다.
- 3) 출혈증상에 대해 이 약을 투여한 지 12 일 후, C 형 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 B 환자의 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 IX 인자 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 경험에 있는 소아 환자군 및 이전 치료 경험에 없는 소아 환자군에 대한 추가적인 안전성 및 유효성 시험이 진행 중이다. 이전 치료 경험에 없는 환자군에 대한 임상시험에서 42 회 투여 시 이 약과 관련된 이상반응은 보고된 바가 없다.

7. 고령자에 대한 투여

고령자가 젊은 환자와 다르게 반응하는지를 판단하기 위한 이 약의 임상시험에는 65 세 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 응집현상이 나타날 경우에는 모두(튜브, 주사기 및 용해된 약물) 버리고 새로운 것으로 다시 주입해야 한다.

이 약은 폴리소르베이트 80 을 함유하고 있으며, 재구성시, 폴리소르베이트 80 은 염화비닐(PVC)로부터 DEHP(di-2 (ethylhexyl)phthalate)의 추출 비율을 증가시키는 것으로 알려져 있다. 이 약의 조제 및 투여시, 재구성 후 PVC 용기에서 경과한 보관시간을 포함하여, 이를 고려해야 한다. 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 취할때에는 바이알 어댑터를 사용하여야 한다.

10. 저장상의 주의 사항

이 약은 동결을 피해야 한다. 재구성된 액은 3 시간 이내에 주사해야 하며 투여 전까지는 실온에서 보관 가능하다.

11. 기타

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

교환

구입시 사용기간이 경과하였거나 변질 또는 오손된 제품은 약국, 병원, 의원, 도매상 개설자에 한하여 교환하여 드리오니 이와 같은 제품은 구입 유통 경로를 통해서 반송하여 주시기 바랍니다.

[포장단위]

1 바이알

[저장방법]

밀봉용기에 넣어 실온보관 (2-30℃)하십시오.

[사용기간]

외부 포장 참조.

설명서개정년월일: **2013.07.13**

설명서작성년월일: **2006.06.15**

[제조원]

계약제조원 (Product License Holder):

Wyeth Pharmaceuticals Inc.

Philadelphia, PA 19101-8299, USA

수탁제조원 (Manufactured by) (원액제조):

Wyeth BioPharma

One Burt Road, Andover, MA 01810, USA

수탁제조원 (Manufactured by) (충진, 동결건조, 포장):

Wyeth Farma, S.A.

Autovia del Norte A1, Km23, Desvio Algete, Km 1, San Sebastian de los Reyes, 28700 Madrid, Spain

[수입판매원]

한국화이자제약(주)

서울시 중구 퇴계로 110

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

* 본 제품은 정부에서 고시한 소비자 피해 보상규정에 의거 정당한 소비자의 피해에 대해 보상해 드립니다.

전화번호 (대표) 02-317-2114

(수신자부담) 080-022-1400