사용상의주의사항

램시마주100mg(인플릭시맵)(단클론항체, 유전자재조합)

이 약은 레미케이드주사100mg(인플릭시맵)(단클론항체, 유전자재조합)을 대조약으로 한 동등생물의약품이다.

1. 경고

1) 감염

패혈증 및 폐렴을 포함한 세균감염, 결핵(주로 파종성 이거나 폐 이외에 임상증상이 나타났음)을 포함한 항산균 감염, 침습성 진균감염, 바이러스 감염, 그리고 다른 기회감염이 인플릭시맵 투여환자에서 보고되었고 이 중 몇몇은 치명적이었다. 5%를 초과한 치명율을 나타내는 기회감염으로서 가장 빈번히 보고되는 감염에는 폐포자충증, 칸디다증, 리스테리아증, 아스페르길루스증이 있다.

임상적으로 중요한 활성 감염이 있는 환자에게 인플릭시맵을 투여하면 안 된다. 만성 감염 환자나 재발성 감염의 병력이 있는 환자에게 인플릭시맵 또는 인플릭시맵과 면역억제제의 병용투여를 고려할 때는 주의를 기울여야 한다. 환자는 감염에 대한 위험 가능 인자들을 조언받고 적절히 이 인자들에의 노출을 피해야 한다.

인플릭시맵으로 환자를 치료하기 전, 후 및 치료 중에 결핵을 포함한 감염에 대하여 면밀히 조사해야 한다. 인플릭시맵 이 소실되기까지 6개월까지 소요되므로 이 기간 동안 계속하여 모니터링해야 한다. 심각한 감염 또는 패혈증이 발생될 경우 인플릭시맵의 투여를 중단해야 한다.

종양괴사인자 알파(TNFα)는 염증반응을 매개하고 세포면역반응을 조절한다. 실험적 자료에 의하면 TNFα는 세포내 감염 제거에 필수적인 것으로 알려져 있다. 임상적 경험에 의하면 인플릭시맵으로 치료받은 일부 환자에서 감염에 대한 방어기능이 약화되었다. TNFα 저해 시 발열과 같은 감염증상을 은폐할 수 있으므로 주의해야 한다. 진단과 치료의 지연을 최소화하기 위하여 심각한 감염의 비정형 임상 발현의 조기 인식이 매우 중요하다.

임상연구에서 성인 환자보다 어린이 및 청소년 환자에서 더 많은 감염증이 보고되었다.

활성 상태의 화농성 누공이 있는 누공성 크론병 환자의 경우, 농양 등의 감염 가능성이 배제되기 전까지 인플릭시맵을 투여하지 않는다.

2) 결핵

인플릭시맵으로 치료를 시작하기 전에 모든 환자의 활성 및 비활성(잠복) 결핵에 대하여 평가해야 한다. 이 평가에는 개인의 결핵병력 또는 예전의 결핵 접촉가능성, 이전 및/또는 현재의 면역억제요법과 함께 자세한

의학적 병력이 포함되어야 한다. 투베르쿨린 피부시험과 흉부 X선 검사와 같은 적절한 선별검사를 모든 환자에게 행해야 한다(국가별 권장사항이 적용될 수 있다). 이러한 검사 수행 여부를 환자의 주의 카드(Alert card)에 기록할 것이 권장된다. 인플릭시맵을 처방하는 자는, 특히 중증 질환자나 면역기능저하 환자에서 투베르쿨린 위음성 결과가 나타날 위험이 있음을 상기해야 한다. 활성 결핵으로 진단된 경우에는 인플릭시맵으로 치료를 시작해서는 안 된다.

아래에 기재된 모든 상황에서, 인플릭시맵 치료의 유익성과 위험성을 신중히 고려해야 한다. 잠복 결핵으로 진단되는 경우에는 인플릭시맵으로 치료하기 전에 결핵에 대한 치료가 먼저 시작되어야 하며 국가별 권장사항을 따른다. 잠복 결핵이 의심되는 경우, 결핵 치료 전문의와 상담해야 한다. 결핵에 대한 복합 또는 유의한 위험 인자를 가지며 잠복 결핵에 대해 음성 결과를 보인 환자의 경우에는, 인플릭시맵으로 치료하기 전에 결핵에 대한 치료가 먼저 고려되어야 한다. 잠복 혹은 활성 결핵의 병력이 있으나 적절한 치료 여부가 확인되지 않은 환자의 경우에는, 인플릭시맵으로 치료하기 전에 결핵에 대한 치료가 먼저 고려되어야 한다. 인플릭시맵으로 치료받은 환자에서 잠복 결핵의 치료 도중과 이후에 활성 결핵이 보고되었다. 잠복결핵에 음성 결과를 보인 경우를 포함하여 인플릭시맵을 투여 받는 모든 환자는 치료기간 동안 및 치료 이후에도 활성 결핵의 증상 및 징후에 대하여 밀접한 추적관찰이 이루어져야 한다. 만일 인플릭시맵으로 치료하는 동안이나 치료 후 결핵을 암시하는 증상/징후(예: 지속성 기침, 쇠약/체중감소, 미열)가 나타나는 경우는 의학적 조언을 구하도록 모든 환자에게 알려야 한다.

3) 침습성 진균감염

히스토플라스마증, 콕시디오이데스진균증 또는 분아균증과 같은 침습성 진균감염이 유행하는 지역에 거주했거나 여행을 다녀온 환자의 경우 치료 시작 전 인플릭시맵 사용의 유익성 및 위험성을 신중히 판단해야 한다.

인플릭시맵으로 치료받은 환자에게서 중대한 전신 질환이 발생한다면 아스페르길루스증, 칸디다증, 폐포자충증, 히스토플라스마증, 콕시디오이데스진균증 또는 분아균증과 같은 침습성 진균감염을 의심해보아야 한다. 침습성 진균감염은 국소적 질환보다는 파종성으로 나타날 수 있으며, 일부 활성감염 환자에서는 항원과 항체 시험에서 음성 결과가 나올 수도 있다. 진단을 위한 정밀검사가 시행되는 동안 적절한 경험적 항진균 치료가 고려되어야 한다. 경험적 항진균 치료를 할지에 대한 결정은 가능하다면 침습성 진균감염의 진단 및 치료에 전문성을 가진 의료진과 상의해야 하며, 중증의 진균감염의 위험성과 항진균 치료의 위험성 모두를 고려하여야 한다.

4) 악성종양과 림프세포증식질환

TNFα 저해제의 임상시험 중 대조군을 둔 시험에서, 림프종을 포함한 악성종양이 TNFα 저해제를 투여받은 군에서 대조군보다 더 많이 관찰되었다. 인플릭시맵의 허가된 모든 적응증에 대한 임상시험에서 인플릭시맵 투여군 에서의 림프종 발현율이 일반인에게서 예상되는 발현율보다는 높았으나, 림프종의 발생은 드물었다. 더욱이, 위험도 추정을 어렵게 하는 장기간 매우 활성인 염증성 질환이 있는 류머티스성 관절염 환자에서 림프

종의 기저위험(background risk)은 증가한다. 현재 알려진 바에 따르면, TNFα 저해제를 투여 받는 환자에서의 림프종이나 다른 악성종양의 발생 위험도는 배제될 수 없다. 악성종양 병력이 있는 환자에게 TNFα 저해제 치료를 고려할 때 또는 악성종양이 발생한 환자에게 치료를 계속할 것을 고려할 때 주의를 기울여야 한다.

시판 후 조사에서 어린이 및 청소년 특발성 관절염(JIA), 크론병 또는 다른 질환의 치료를 위해 인플릭시맵을 포함하여 TNFα 저해제 치료를 18세 이전에 시작한 어린이, 청소년과 22세 이하 성인에서 악성종양이 보고되었으며, 일부는 치명적이었다. 보고된 사례의 절반은 림프종이었고, 나머지 사례들은 다양한 종류의 악성종양들로 어린이와 청소년에서 일반적으로 관찰되지 않는 악성종양도 포함되었다. 대부분의 환자들은 메토트렉세이트, 아자치오프린 또는 6-머캅토퓨린과 같은 면역억제제를 병용 투여받고 있었다. 어린이와 청소년의 악성종양 발생에 있어서의 TNFα 저해제의 역할은 명확하지 않다.

시판 후 조사에서 인플릭시맵을 포함한 TNFα 저해제를 투여 받은 환자에서 간비장 T-세포 림프종이 보고되었다. 이 드문 유형의 T-세포 림프종은 매우 공격적인 질환 경과를 보이며 일반적으로 치명적이다. 거의 모든 환자는 아자치오프린이나 6-머캅토퓨린을 TNFα 저해제와 동시에 또는 TNFα 저해제 직전에 투여받았다. 인플릭시맵에 대한 대부분의 사례는 크론병이나 궤양성 대장염 환자에서 발생하였으며 대부분 청소년 또는 젊은 성인 남성에서 보고되었다. 간비장 T-세포 림프종 사례는 또한 인플릭시맵을 투여받지 않고 아자치오프린이나 6-머캅토퓨린만을 투여 받은 크론병 환자와 궤양성 대장염 환자에서도 보고되었다. 아자치오프린이나 6-머캅토퓨린과 같은 면역억제제를 투여 받고 있는 환자에게 인플릭시맵의 투여를 시작하거나 계속하기 전에, 면역억제요법을 계속할 필요가 있는지 병용 치료의 위험 가능성 측면에서 주의깊게 평가해야 한다. 간비장 T-세포 림프종과 인플릭시맵과의 인과관계는 명확하지 않다.

TNFα 저해제의 일부 대조 임상시험에서, TNFα 저해제를 투여받은 환자들에서 비 림프종 악성종양이 대조군 환자들에 비해 더 많이 관찰되었다. 인플릭시맵을 투여받은 환자에서 나타난 비 림프종 악성종양의 발현율은 일반인에서 예상되는 발현율과 유사했으나, 대조군에서 나타난 발현율은 예상보다 낮았다.

중등도에서 중증의 만성 폐쇄성 폐질환(COPD) 환자들에 대해 인플릭시맵의 사용을 평가하기 위해 실시한 탐색적 임상시험에서, 대조군보다 인플릭시맵 투여군에서 더 많은 악성종양이 보고되었다. 모든 환자들이 심한 흡연력이 있었다.

또한 건선환자로서 광범위한 면역억제제 치료를 받았거나 장기간 PUVA 치료를 받은 적이 있는 환자에 인플릭시맵을 투여할 때는 주의해야 한다. 특히, 이전에 광선요법으로 치료받은 환자는 비흑색종피부암을 주의하여 관찰하여야 한다.

형성이상(dysplasia)이나 대장암 발병 확률이 높은 궤양성 대장염 환자(예: 장기간 궤양성 대장염을 앓은 환자 또는 원발성 경화성 담관염 환자)나 형성이상이나 대장암 병력이 있는 환자는 형성이상에 대해 치료 전 및

치료 중 정기적으로 검사해야 한다. 이러한 평가에는 국가별 권장사항에 따라 대장내시경과 조직생검을 포함해야 한다. 현재의 자료에서 인플릭시맵이 형성이상이나 대장암의 발병 위험에 미치는 영향에 대해서는 알려진 바가 없다.

인플릭시맵을 투여받은 환자 중 새로이 형성이상이 진단된 환자에서의 종양 발생 위험 증가 여부는 확인되지 않았으므로, 환자 개개인별 위험 대 이익을 주의깊게 평가해야 하고 투여 중단을 고려해야 한다.

류머티스성 관절염과 다른 적응증에 대한 TNFα 저해제의 시판 후 사용에서 급성과 만성 백혈병 사례가 보고되었다. TNFα 저해제 치료를 받지 않은 경우에도, 류머티스성 관절염 환자에서 일반인보다 백혈병 발생 위험성이 (약 2배) 더 높을 수 있다.

인플릭시맵을 포함한 TNFα 저해제 치료를 받는 환자에게서 흑색종과 메르켈 세포 암종이 보고되었다('4. 이상사례' 항 참고). 모든 환자에게, 특히 피부암의 위험요인이 있는 환자의 경우, 주기적인 피부 검사가 권장된다.

스웨덴 국민건강 레지스트리의 자료를 이용한 인구기반 후향적 코호트스터디에서 60세 초과 연령이 포함된 생물학적제제를 사용하지 않은 환자 또는 일반집단에 비해 인플릭시맵을 투여받은 류마티스 관절염 여성환자에서 자궁 경부암의 발생률이 증가하였다. 인플릭시맵과 자궁 경부암의 인과관계는 배제될 수 없다. 60세 초과 연령을 포함하여 인플릭시맵을 투여받는 여성은 정기검진을 지속하여 받아야 한다.

5) 주입관련 반응 및 과민반응

인플릭시맵은 아나필락시스성 쇼크, 두드러기, 호흡 곤란 및/또는 기관지 연축, 후두 부종, 인두부종 및 저혈압을 포함한 급성 주입관련 반응 및 지연형 과민반응과 관련이 있다. 이들은 발현시점이 다르다. 인플릭시맵으로 치료받는 환자는 투여 후 적어도 1-2시간 동안 관찰되어야 한다.

크론병 환자에서 인플릭시맵의 치료 후 1~14일에 혈청병 반응을 나타내는 일부 사례가 관찰되었다. 이러한 반응과 관련한 증상에는 열, 발진, 두통, 인후통, 근육통, 다발성 관절통, 손 및 안면 부종, 및/또는 연하장애가 포함된다. 증상이 심한 경우 인플릭시맵의 투여는 중단되어야 한다. 과민반응의 치료를 위한 약물은 과민반응이 나타난 즉시 사용될 수 있어야 한다.

주입관련 반응과 혈청병 유사반응을 포함한 과민반응의 발현율을 최소화하기 위하여, 인플릭시맵은 0, 2, 6주의 유도요법 후 표준 유지요법으로 투여되어야 한다.

① 아나필락시스 반응을 포함한 급성 주입관련 반응은 주입을 하는 동안(수 초 이내에) 또는 수 시간 이내에 나타날 수 있다. 만일 급성 주입관련 반응이 나타나는 경우에는 인플릭시맵의 주입을 즉시 중단해야 한다. 이

러한 반응에 즉시 대처하기 위한 약물들(예: 아드레날린, 항히스타민제, 코르티코스테로이드류)과 인공기도 유지기 등이 구비되어 있어야 하며 경미하고 일과성인 반응을 예방하기 위하여 환자에게 항히스타민제, 하이드로코르티손 및/또는 파라세타몰과 같은 약물로 전치료를 할 수 있다.

② 임상시험에서 지연형 과민반응이 보고되었다. 약물 투여 중단 기간이 길어질수록 지연형 과민반응의 위험이 높아지는 것으로 나타났다. 만일 지연형 이상사례가 나타나면 즉시 의학적 조언을 구하도록 환자에게 알려야 한다. 또한 만일 환자가 오랜 기간 후에 재치료를 받는다면 지연형 과민반응의 증상 및 징후가 나타나는지 세심하게 관찰해야 한다. 인플릭시맵에 대한 항체가 일부 환자에서 생길 수 있으며 주입관련 반응의 빈도 증가와 연관성이 있었다. 주입관련 반응 중 낮은 비율은 중대한 알레르기 반응이었다. 인플릭시맵에 대한 항체의 생성과 약효 지속 시간의 감소 사이에 연관이 있음이 발견되었으며 면역조절제와 병용 투여 시 인플릭시맵에 대한 항체 생성 및 주입관련반응의 빈도가 감소하였다. 유지기 투여보다는 일시적 투여에서 면역조절제의 병용 투여 효과가 더 크게 나타났다. 인플릭시맵으로 치료받기 전 또는 치료받는 동안 면역억제제 투여를 중단한 환자들은 이 항체들이 생성될 가능성이 크다. 이 항체들이 혈청시료에서 항상 검출될 수 있는 것은 아니다. 만일 중대한 반응이 나타나면 대증치료를 행하며 인플릭시맵을 더 이상 투여해서는 안 된다.

6) 재투여 후의 주입관련 반응

건선 임상시험에서 휴약기 후 인플릭시맵을 3회 재유도요법으로 투여한 경우, 중증 주입관련 반응 발현율은 류머티스성 관절염, 건선 및 크론병 임상시험에서 휴약기 후 재유도요법 없이 표준 유지요법으로 투여한 경우보다 높게 나타났다. 건선에 인플릭시맵을 유지요법으로 투여하다가 중단한 경우, 인플릭시맵은 유지요법으로 재시작한다. 일반적으로, 휴약기 후 인플릭시맵의 재투여 시, 특히 0, 2, 6주에 투여하는 재유도요법의 사용은 이익-위험을 신중하게 고려해야 한다.

7) B형간염 재활성화

인플릭시맵을 포함한 TNFα 저해제를 투여 받은 B형간염 바이러스 보균자에서 B형간염 재활성화가 보고되었다. 몇몇 사례는 치명적이었다. HBV 감염 위험이 있는 환자에게 인플릭시맵을 투여하기 전에 HBV 감염에 대하여 평가하여야 한다. HBV 표면항원 양성환자는 B형간염 치료 전문의와 상담받을 것이 권장된다. 인플릭시맵의 치료가 필요한 HBV 보균자들은 치료 중 및 치료 후 수 개월간 활동성 HBV 감염 증상과 징후에 대해 면밀히 모니터링해야 한다. HBV 재활성화를 예방하기 위하여 HBV 보균자에게 항바이러스제와 TNFα 저해제를 병용 투여한 자료는 충분하지 않다. HBV가 재활성화된 환자는 인플릭시맵의 투여를 중지하고 적절한 보조 치료와 함께 효과적인 항바이러스 치료를 시작하여야 한다.

8) 간·담도계

인플릭시맵을 투여 받은 환자에서 황달, 비감염성 간염(몇몇 경우는 자가 면역성 감염의 양상을 보였다), 담즙울체가 시판 후 보고되었다. 중증의 간 반응은 인플릭시맵 투여 2주 후에서 1년 이상까지 나타났고, 많은 경우 간 아미노기전이효소 수치는 간 손상이 발견되기 전까지 상승하지 않았다. 간 이식이나 사망을 초래한 간 부전사례들도 보고되었다.

간 기능 이상의 증상 또는 징후를 보인 환자는 간 손상에 대한 진단을 받아야 하며 황달 그리고/또는 현저한 ALT의 상승(예: 정상범위의 최고한도의 5배 이상)이 나타나는 경우, 인플릭시맵의 투여를 중단하고 철저한 검사를 실시해야 한다.

9) 심부전

인플릭시맵은 심부전 환자에서의 이상사례와 관련이 있으며 심부전 환자에게 인플릭시맵을 투여하는 경우 다른 치료방법 등을 우선 충분히 고려한 후 사용해야 한다.

NYHA Class III-IV 심부전 환자에서 인플릭시맵의 사용을 평가한 무작위 임상시험 결과 10 mg/kg을 투여 받은 환자에서 사망률이 더 높게 나타났으며 심혈관계 이상사례 역시 5, 10 mg/kg을 투여 받은 군에서 더 높게 나타났다. 시판 후 보고 자료에 따르면, 인플릭시맵을 투여 받는 환자에서 심부전이 악화되었다는 보고가 있으며, 또한 이전에 심혈관계 질환의 병력이 없던 환자에서 인플릭시맵 투여 후 심부전이 발생하였다는 보고도 있다. 이들 환자 중 일부는 50세 이하였다. 따라서, 심부전 환자에게 인플릭시맵을 투여할 경우에는 다른 치료 옵션을 고려한 이후에 신중한 주의를 기울여야 하며, 인플릭시맵의 투여용량이 5mg/kg을 넘지 않도록 한다. 심부전 환자에게 인플릭시맵을 투여하기로 결정하였다면 치료기간 동안 면밀히 모니터링해야 하며 투여기간 중 심부전의 증상이 악화되거나 새로운 심부전 증상이 나타나는 경우 인플릭시맵의 투여를 중지해야 한다.

10) TNFα 저해제와 아나킨라의 병용 투여

임상시험에서 에타너셉트(TNFα 저해제)와 아나킨라(사람 인터류킨-1 수용체 저해제) 병용 투여 시 중증 감염과 중성구 감소증이 발생하였고, 에타너셉트 단독투여와 비교 시 별도의 유익성이 없었다. 에타너셉트와 아나킨라 병용 투여 시 나타나는 이상사례의 특성상 아나킨라와 다른 TNFα 저해제를 병용 투여하는 경우에도 유사한 독성이 나타날 수 있으므로 인플릭시맵과 아나킨라의 병용 투여는 권장되지 않는다.

11) TNFα 저해제와 아바타셉트의 병용 투여

임상시험에서 TNFα 저해제와 아바타셉트의 병용 투여 시 TNFα 저해제 단독투여보다 중증 감염을 포함한 감염의 위험성이 증가하였고, 임상적 유익성은 증가하지 않았다. TNFα 저해제와 아바타셉트의 병용 투여에서 나타나는 이상사례의 특성으로 인하여, 인플릭시맵과 아바타셉트의 병용 투여는 권장되지 않는다.

12) 다른 생물학적 치료제와의 병용 투여

인플릭시맵과 같은 치료목적을 위해 사용되는 다른 생물학적 치료제와 인플릭시맵의 병용 사용에 대한 정보는 불충분하다. 인플릭시맵과 이러한 생물학적 치료제와의 병용 투여는 감염의 위험성을 증가시킬 수 있는 가능성 때문에 권장되지 않는다.

13) 생물학적 치료제 간의 교체

한 생물학적 치료제에서 다른 생물학적 치료제로 교체할 경우, 생물학적 활성이 중복되면서 감염의 위험성을 더욱 증가시킬 수 있으므로 환자를 모니터링해야 한다.

14) 백신접종

모든 환자는 가능하면 인플릭시맵의 투여를 시작하기 전에 현재의 백신접종 가이드라인에 따라 모든 백신을 접종할 것이 권장된다.

15) 생백신/치료적 감염성 물질

항 TNFα 치료를 받는 환자들에서, 생백신을 투여한 경우 나타나는 백신 접종에 대한 반응이나 생백신에 의한 이차적인 감염 전파에 대한 자료는 제한적이다. 생백신의 사용은 파종성 감염을 포함한 임상적 감염을 초래할 수 있다. 인플릭시맵과 생백신을 동시에 투여하는 것은 권장되지 않는다.

임신 기간 동안 인플릭시맵을 투여 받은 임부가 출산한 영아에게 BCG 백신을 주사한 후 파종성 결핵(BCG) 감염으로 인한 치명적인 결과가 보고되었다. 인플릭시맵 노출이 임신 첫 3개월로 제한되었거나 영아의 혈중에서 인플릭시맵이 검출되지 않는 경우가 아니라면, 임신 기간 동안 이 약을 투여 받은 임부가 출산한 영아에게 생백신을 투여하는 것은 출생 후 최소 12개월간은 권장되지 않는다. 백신 접종의 이익이 이론적인 위험을 명백히 상회하는 경우 생후 12개월 이전에 생백신 접종을 고려할 수 있다.

산모가 인플릭시맵을 투여 받는 동안 모유 수유 영아에게 생백신을 접종하는 것은 영아의 혈중에서 인플릭시맵이 검출되지 않는 경우가 아니라면 권장되지 않는다.

생약독화균(예: 암의 치료를 위한 BCG 방광 점적주입)과 같은 치료적 감염성 물질의 사용은 파종성 감염을 포함한 임상적 감염을 초래할 수 있다. 인플릭시맵과 치료적 감염성 물질을 동시에 투여하는 것은 권장되지 않는다.

16) 사백신

인플릭시맵의 류머티스성 관절염 임상시험(ASPIRE)의 하위군에서, 각 치료군에서 유사한 비율의 환자들에서 다가 폐렴구균 백신에 대한 항체역가가 2배 증가하였는데, 이는 인플릭시맵이 T-세포 독립적 체액 면역반응에 영향을 주지 않는다는 것을 나타낸다.

17) 자가면역

항 TNFα 치료로 인한 TNFα의 상대적 결핍은 자가면역반응을 일으킬 수 있다. 만일 인플릭시맵으로 치료 후 환자가 루푸스-유사 증후군을 암시하는 증상을 나타내고 dsDNA에 대한 항체가 양성이라면 인플릭시맵의 투여를 중지해야 한다.

18) 신경계 반응

인플릭시맵 및 TNFα 저해제들은 시신경염, 발작 및 다발성 경화증을 포함한 중추신경계 탈수초성 질환과 길랑- 바레 증후군을 포함한 말초신경계 탈수초성 질환의 유발 또는 임상증상 및/또는 방사선학적 검사 결과의 악화와 연관되었다. 이러한 신경계 장애를 가진 환자에게 인플릭시맵을 사용할 때는 주의하여야 하며, 이러한 신경계 장애가 나타나면 인플릭시맵의 중단을 고려하여야 한다.

19) 혈액계 반응

인플릭시맵을 투여받은 환자에서 백혈구 감소증, 중성구 감소증, 저혈소판증, 범혈구 감소증 사례(일부는 치명적인 결과를 보였다)가 보고되었으나, 인플릭시맵과의 인과관계는 분명치 않다. 고위험군이 확인되지는 않았으나, 인플릭시맵을 중증의 혈액계 이상이나 병력이 있는 환자에게 투여할 때는 주의해야 한다. 인플릭시맵을 투 여받는 중 혈액 질환이나 감염(예를 들면, 지속적인 열)을 암시하는 증상이나 징후가 나타나는 모든 환자는 즉시 의학적 조언을 받아야 한다. 중증의 혈액이상이 나타나는 환자의 경우 인플릭시맵의 투여 중지를 고려해야 한다.

20) 기타

① 인플릭시맵으로 치료받은 환자에서의 수술경험에 대한 안전성은 제한적이다. 만일 수술이 계획되어 있다면 인플릭시맵의 반감기가 길다는 사실을 고려해야 한다. 투여받는 중 수술이 필요한 환자는 감염에 대해 면밀히 관찰하고, 적절한 대응이 이루어져야 한다.

② 인플릭시맵의 수정 및 일반 생식 기능에 대한 효과에 대해 결론을 내리기 위한 충분한 비임상 자료가 없다.

③ 관절성형술을 시술 받은 환자에서의 인플릭시맵의 치료경험에 대한 안전성은 제한적이다.

④ 크론병 치료에서의 반응 실패는 수술을 필요로 하는 고정성 섬유증 협착이 존재함을 암시하는 것일 수도 있다. 자료에 따르면 인플릭시맵은 협착을 악화시키거나 초래하지는 않는다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약의 주성분 및 부형제 또는 다른 마우스 단백질에 과민성의 병력이 있는 환자

2) 결핵 및 다른 중증감염(패혈증, 농양 등), 기회감염 환자

3) 중등도에서 중증의 심부전 환자(NYHA class III/IV)

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

경미한 울혈성 심부전 환자(NYHA class I/II)

(심장의 상태를 주의 깊게 모니터링해야 하고 심부전이 새로 나타나거나 증상이 악화될 경우 인플릭시맵의 투여를 중단해야한다)

4. 이상사례

1) 인플릭시맵으로 수행한 임상시험에서, 인플릭시맵 투여환자의 약 60%와 위약 투여환자의 40%에서 이상사례가 관찰되었다. 주입관련 반응이 가장 흔하게 보고된 이상사례였다. 주입관련 반응(호흡 곤란, 두드러기 및 두통)이 치료 중지의 가장 흔한 원인이었다. 표 1에 임상시험으로부터의 경험에 근거한 이상사례 뿐만 아니라 시판 후 조사로부터 보고된 이상사례(일부는 치명적이었다)을 열거하였다. 발현 부위별로, 이상사례는 다음과 같이 빈도를 분류하여 열거하였다.

매우 자주 (10% 이상) ; 자주 (1%~10% 미만) ; 때때로 (0.1%~1% 미만) ; 드물게 (0.01%~0.1% 미만) ; 매우 드물게 (0.001%~0.01% 미만). 시판 후 사례는 크기를 모르는 모집단으로부터 자발적으로 보고되므로, 빈도를 추정하기가 불가능하다. 따라서, 이러한 이상사례의 빈도는 빈도불명으로 분류하였다. 각 빈도별로, 이상사례는 심각성이 감소하는 순서로 나열하였다.

표 1. 인플릭시맵의 임상시험 및 시판 후 조사에서의 이상사례

구분	발생빈도
감염 및 기생충 감염	자 주: 바이러스 감염(예 : 인플루엔자, 헤르페스 바이러스 감염) 때 때 로: 패혈증, 결핵, 농양, 세균 감염, 진균 감염, 연조직염, 칸디다증, 안와 연조직염 빈도불명: 원충 감염, 기회감염(비정형 항산균 감염, 폐포자충증, 히스토플라스마증, 콕시디오이데스 진균증, 크립토콕쿠스증, 아스페르길루스증, 리스테리아증), B형 간염 재활성화, 살모넬라증, 사르코이드-유사 반응, 백신 돌파 감염(임신 기간 동안 인플릭시맵을 투여받은 임부가 출산한 영아)*
양성, 악성 및 상세불명의 신생물(낭종 및 용종 포함)	드 물 게: 림프종, 자궁 경부암 빈도불명: 간비장 T-세포 림프종(대부분 크론병과 궤양성 대장염: 주로 청소년과 젊은 성인), 림프종(비호지킨림프종 및 호지킨 질환 포함), 어린이 및 청소년 악성종양, 백혈병, 흑색종, 메르켈 세포 암종, 혈구 탐식성 림프 조직구증
혈액 및 림프계 장애	때 때 로: 중성구 감소증, 백혈구 감소증, 혈소판 감소증, 빈혈, 림프구 감소증, 림프절 병증, 림프구증 빈도불명: 무과립구증(임신 기간 동안 인플릭시맵을 투여 받은 임부가 출산한 영아를 포함), 혈전성 혈소판 감소성 자색반, 범혈구 감소증, 용혈성 빈혈, 특발성 혈소판 감소성 자색반
각종 면역계 장애	자 주: 혈청병 유사 반응 때 때 로: 아나필락시스 반응, 루푸스-유사 증후군, 알레르기성 호흡 증상 빈도불명: 아나필락시스성 쇼크, 혈청병, 혈관염
각종 정신 장애	때 때 로: 우울증, 기억 상실증, 혼돈, 초조, 무감동, 신경과민, 졸림, 불면
각종 신경계 장애	자 주: 두통, 어지러움, 현훈

	때 때 로: 중추신경계 탈수초성 질환(다발성 경화증 유사 질환), 다발 신경증 드 물 게: 수막염, 주입 후 24시간 이내에 발생한 뇌혈관 사고 매우 드물게: 안와첨 증후군 빈도불명: 말초 탈수초성 질환(예: 길랑-바레 증후군, 만성 염증성 탈수초 다발 신경 병증, 다초점 운동 신경 병증), 중추신경계 탈수초성 질환(예: 시신경염), 횡단성 척수염, 발작, 신경 병증, 감각 저하, 지각 이상
각종 눈 장애	때 때 로: 안구내염, 결막염, 각막염, 안와 주위 부종, 맥립종
각종 심장 장애	때 때 로: 심부전의 악화, 부정맥(주입 후 24시간 이내에 발생한 사례를 포함), 실신, 서맥, 청색증, 두근거림 드 물 게: 빈맥, 주입 후 24시간 이내에 발생한 심근 허혈/심근 경색 빈도불명: 심부전, 심장막 삼출
각종 혈관 장애	자 주: 홍조 때 때 로: 저혈압, 말초 허혈, 고혈압, 점상 출혈, 반상 출혈, 혈전 정맥염, 혈종, 혈관 경련, 안면의 홍조 드 물 게: 순환 부전
호흡기, 흉곽 및 종격 장애	자 주: 하기도 감염(예: 기관지염, 폐렴), 상기도 감염, 호흡 곤란, 부비동염 때 때 로: 폐부종, 비출혈, 기관지 연축, 흉막염 드 물 게: 흉막 삼출 빈도불명: 간질성 폐 질환(급속 진행성 질환, 폐섬유증 및 폐염증 포함)
각종 위장관 장애	자 주: 오심, 설사, 복통, 소화 불량 때 때 로: 게실염, 변비, 위 식도 역류, 입술염 드 물 게: 장 천공, 장 협착, 위장관 출혈 빈도불명: 췌장염
간담도 장애	자 주: 간 트랜스아미나제 상승 때 때 로: 간 기능 이상, 담낭염 드 물 게: 간염 빈도불명: 간 부전, 자가 면역성 간염, 간세포 손상, 황달
피부 및 피하 조직 장애	자 주: 발진, 소양증, 두드러기, 발한 증가, 건성 피부 때 때 로: 수포성 발진, 진균성 피부염, 손발톱 진균증, 습진, 지루, 장미증, 종기증, 과다 각화증, 농양, 피부 이상착색, 탈모 드물게: 태선 모양 약물 반응 빈도불명: 독성 표피 괴사 용해, 스티븐스-존슨 증후군, 건선(신규발생 및 농포성(주로 손바닥 및 발바닥)), 다형성 홍반, 선형 IgA 수포성 피부병, 급성 전신 피진성 농포증
근골격 및 결합 조직 장애	때 때 로: 근육통, 관절통, 등허리 통증
신장 및 요로 장애	때 때 로: 신우신염, 요로 감염
생식계 및 유방 장애	때 때 로: 질염
전신 장애 및 투여 부위 병태	자 주: 흉통, 주입 관련 반응, 피로, 열 때 때 로: 치유 장애, 주사 부위 반응, 오한, 부종, 통증 드 물 게: 육아종 병변
임상 검사	때 때 로: 자가 항체 양성, 보체 인자 이상, 체중 증가**
손상, 중독 및 시술 합병증	빈도불명 : 시술 후 합병증(감염성 및 비감염성 합병증 포함)

* 소결핵증(bovine tuberculosis)을 포함(파종성 BCG 감염)

** 모든 적응증에 대한 성인 임상시험의 통제 기간 12개월째 체중 증가 중간값은 인플릭시맵 투여군 3.50 Kg, 위약 투여군 3.00Kg 이었음. 염증성 장질환에서 체중 증가 중간값은 인플릭시맵 투여군 4.14Kg, 위약 투여군 3.00Kg이었고, 류마티스 적응증에서는 인플릭시맵 투여군 3.40Kg, 위약 투여군 3.00Kg이었음.

① 감염: 임상시험에서 인플릭시맵 투여환자의 36%(평균 51주 추적) 및 위약 투여환자의 25%(평균 37주 추적)에서 감염이 보고되었는데, 이 감염은 치료되었다. 가장 자주 보고된 감염은 부비동염, 인후염, 기관지

염을 포함한 호흡기계 감염과 비뇨기계 감염이었다. 인플릭시맵 투여군에서, 중증의 감염으로는 폐렴, 연조직염, 농양, 피부 궤양, 패혈증, 세균 감염 등이 있었다. 임상시험에서 7건의 기회감염이 보고되었으며 이는 콕시디오이데스 진균증 2건(1건은 치명적이었다), 히스토플라스마증 2건(1건은 치명적이었다), 폐포자충증 1건, 노카르디아 1건, 거대세포바이러스증 1건이었다. 결핵은 14명의 환자에서 보고되었는데, 그 중 4명은 속립성결핵으로 인해 사망하였다. 시판 후 조사에서는 파종결핵을 비롯한 다른 결핵의 사례들이 보고되었다. 대부분의 결핵 사례들은 인플릭시맵 투여 시작 후 2개월 이내에 발생하였으며 잠복 질환이 재발된 것일 수도 있다. 1년간의 위약 대조 RA I과 RA II 시험에서, 매 8주마다 메토트렉세이트를 병용 투여한 경우 인플릭시맵 투여환자의 5.3% 와 위약 투여환자의 3.4%에서 중증 감염이 발생하였다. 인플릭시맵 투여 환자 924명 중, 1.7%에서 폐렴이 (위약군은 0.3%), 0.4%에서 결핵이(위약군은 0.0%) 발생하였다. 0, 2, 6주에 무작위로 위약, 인플릭시맵 3 mg/kg 또는 인플릭시맵 10 mg/kg을 투여하고 8주마다 메토트렉세이트를 투여한 1,082명의 류머티스성 관절염 환자를 대상으로 한 22주간의 위약 대조 시험에서, 중증 감염은 인플릭시맵 3 mg/kg 투여군 또는 위약군 (두 군 모두 1.7%)에서 보다 인플릭시맵 10 mg/kg 투여군에서(5.3%) 더 자주 보고되었다. 54주간의 크론병 II 시험에서는, 누공성 크론병 환자의 15%에서 누공 관련 종양이 새로이 발생하였다. 궤양성 대장염 환자를 대상으로 한 임상시험에서는, 인플릭시맵 투여군 환자의 27%(평균 41주 추적)와 위약 투여군 환자의 18%(평균 32주 추적)가 감염을 보고하였는데, 이 감염은 항균제로 치료되었다. 중증 감염을 포함하여 궤양성 대장염 환자에서 보고된 감염의 유형은 다른 임상시험에서 보고된 유형과 유사하였다. 여러 적응증에서의 시판 후 조사에서, 바이러스, 세균, 진균, 원충류를 포함한 다양한 병원균으로 인한 감염이 관찰되었다. 감염은 모든 신체 기관에서 발생되었고 인플릭시맵을 단독으로 투여받은 환자 또는 면역억제제와 병용 투여받은 환자에서 보고되었다. 중증 감염의 발현에 앞서 열, 오한, 체중감소, 피로와 같은 전신 증상이 나타날 수 있다. 그러나, 대부분의 경우는 중증 감염의 발현에 앞서 감염 부위에 국한된 증상이나 징후가 선행될 수 있다. 일부 환자는 치명적인 결과로 나타났다. 보고된 사망례의 거의 50%는 감염과 연관되어 있었다. 속립성결핵 및 폐외병소에 생긴 결핵을 포함한 결핵(때때로 치명적이었다)이 보고되었다.

② 악성 종양과 림프세포증식질환 : 5,494환자·년(patient·year)에 해당하는 임상시험들에서 인플릭시맵을 투여받은 환자 5,780명 중 5건의 림프종과 26건의 비림프종 악성종양이 보고되었다. 반면 941환자·년(patient·year)에 해당하는, 1,600명의 위약을 투여 받은 환자들에서는 림프종은 보고되지 않았고 비림프종 악성종양은 1건이 보고되었다. 인플릭시맵의 임상시험들에 대한 장기 추적 조사 연구에서 5년까지 추적한 결과, 6,234환자·년(patient·year)(환자 3,210명) 중 5건의 림프종과 38건의 비림프종 악성종양이 보고되었다.

1998년 8월에서 2005년 8월까지 시판 후 조사, 임상시험 및 등록 환자군에서 1,909건의 악성종양 의심 사례가 보고되었다(크론병 환자 중 321건, 류머티스성 관절염 환자 중 1,302건, 다른/미확인 질환 환자 중 286건). 이 중 347건이 림프종이었다. 이 기간 중 추정 노출은 1,909,941 환자·년(patient·year)이다. 현재 흡연자이거나 이전에 흡연자였던, 중등도에서 중증의 만성 폐쇄성 폐질환 환자들을 대상으로 실시한 탐색적

임상시험에서, 157명의 환자들이 크론병 혹은 류머티스성 관절염 치료 용량의 인플릭시맵을 투여받았다. 이 중 9명에서 악성종양이 발생했으며, 1건의 림프종이 포함되었다. 추적 조사 기간의 중간값은 0.8년이었다(발생률 5.7%(95% 신뢰구간 2.65%~10.6%)). 77명의 대조군 환자 중 1건의 악성종양이 보고되었다(추적 조사 기간의 중간값은 0.8년; 발생률 1.3%(95% 신뢰구간 0.03%~7.0%)). 대다수의 악성종양은 폐 혹은 두경부에 발생했다. 시판 후 인플릭시맵을 투여 받은 환자에서도 비호지킨 림프종과 호지킨 질환을 포함한 악성종양이 보고되었다. 인플릭시맵으로 치료받은 환자에서 간비장 T-세포 림프종이 시판 후 조사에서 보고되었으며, 대다수가 청소년 또는 젊은 청년 남성 크론병 또는 궤양성 대장염 환자였다.

③ 심부전 : 중등도에서 중증의 울혈성심부전(CHF) 환자(좌심실 박출계수 ≤35%인 NYHA Class Ⅲ-Ⅳ)를 대상으로 인플릭시맵을 평가하기 위한 제2상 연구에서, 150명의 환자가 무작위 배정되어 6주간 3번에 걸쳐 인플릭시맵 5 mg/kg, 10 mg/kg 투여 및 위약을 투여되었다. 인플릭시맵 10mg/kg을 투여받은 환자에서 심부전 악화로 인한 사망률과 입원률이 증가하는 것으로 나타났다. 제28주에, 인플릭시맵 10mg/kg을 투여받은 군에서 3명, 인플릭시맵 5mg/kg을 투여받은 군에서 1명이 사망했고, 위약투여군에서는 사망이 발생하지 않았다. 같은 시점에, 인플릭시맵 10mg/kg을 투여받은 환자 51명중 11명이 심부전 악화로 입원하였으며, 인플릭시맵 5mg/kg을 투여받은 환자 50명 중 3명 및 위약을 투여받은 환자 49명 중 5명이 심부전 악화로 입원하였다. 1 년 추적관찰에서, 인플릭시맵 10mg/kg을 투여받은 환자 중 8명이 사망하였으며 인플릭시맵 5mg/kg을 투여군 및 위약투여군에서 각각 4명의 환자가 사망하였다. 위약에 비해 10 mg/kg과 5 mg/kg 투여군에서 호흡 곤란, 저혈압, 협심증, 어지러움이 증가하는 경향이 있었다. 인플릭시맵은 경증의 심부전(NYHA Class Ⅰ/Ⅱ) 환자에서는 연구된 바 없다. 시판 후 조사에서 인플릭시맵을 투여받은 환자 중 확인된 위험인자(precipitating factors)가 있을 때 및 없을 때 심부전 악화가 보고된 바 있다. 또한 시판 후 조사에서 기존에 다른 심혈관계 질환을 가진 환자 중 심부전을 포함, 새로이 발생한 심부전도 보고되었다. 이 환자 중 몇몇은 50세 미만이었다.

④ 주입관련 반응 : 임상시험에서 주입관련 반응은 주입 도중 또는 주입 후 1~2시간 이내에 발생하는 모든 이상사례로 정의되었다. 3상 임상시험들에서 인플릭시맵 투여군 환자의 18%와 위약 투여군 환자의 5%가 주입 후 1시간 이내에 주입관련 반응을 경험하였다. 인플릭시맵으로 치료받은 환자들 중, 유도요법 기간 동안 주입관련 반응을 경험한 환자의 27%가 유지요법 기간 중에 주입관련 반응을 경험하였다. 유도요법 기간 중 주입관련 반응을 경험하지 않은 환자의 9%가 유지요법 기간 중에 주입관련 반응을 경험하였다. 인플릭시맵을 주입했을 때, 3%가 열과 오한과 같은 불특정 증상을 나타내었고, 1%가 심폐질환(주로 흉통, 저혈압, 고혈압, 호흡곤란)을 나타내었고, 1% 미만이 소양증, 두드러기, 소양증/두드러기와 심폐 반응의 복합 증상을 나타내었다. 중증 주입관련 반응은 1% 미만에서 아나필락시스, 발작, 홍반성 발진, 저혈압 등이 나타났다. 주입관련 반응으로 인해 약 3%의 환자가 투약을 중단했으며, 모든 환자가 발생한 반응에 대한 치료를 받은 후, 혹은 받지 않고도 회복되었다. 류머티스성 관절염 환자의 임상시험(ASPIRE)에서 환자의 66%(1,040명 중 686명)가 90분 이하의 단축된 주입을 한 번 이상 받았으며 환자의 44%(1,040명 중 454 명)가 60분 이하의 단축된 주입을 한 번 이상 받았다. 한 번 이상의 단축된 주입을 받은 인플릭시맵 투여군 환자에서 주입관

련 반응은 환자의 15%에서 발생하였으며 중대한 주입관련 반응은 환자의 0.4%에서 발생하였다. 3상 임상시험들에서 면역조절제를 병용하거나 또는 병용하지 않으면서 인플릭시맵을 투여 받은 환자들 중, 높은 주입속도(>6 mg/kg/2hr 또는 >3 mg/kg/1hr와 동등)로 인플릭시맵을 투여 받은 환자의 15~16%가 주입관련 반응을 나타내었고, 낮은 주입속도(≤6 mg/kg/2hr)로 인플릭시맵을 투여 받은 환자의 13~19%가 주입관련 반응을 경험하였다. 높은 주입속도로 인플릭시맵을 투여 받은 환자들의 0.4~0.5%가 중대한 주입관련 반응을 경험하였고, 낮은 주입속도로 인플릭시맵을 투여 받은 환자들의 0.4~0.7%가 중대한 주입관련 반응을 경험하였다. 크론병 환자의 임상시험(SONIC)에서 인플릭시맵 단독투여를 받은 환자의 16.6%(27/163), 아자치오프린과 병용하여 인플릭시맵을 투여받은 환자의 5.0%(9/179), 아자치오프린 단독투여를 받은 환자의 5.6%(9/161)가 주입관련 반응을 나타내었다. 인플릭시맵 단독 투여를 받은 환자 중 한 명이 중대한 주입관련 반응을 경험하였다. 인플릭시맵에 대한 항체가 생긴 환자가 주입관련 반응을 더 잘 (약 2~3배) 나타내는 것 같았다. 면역억제제를 병용 투여하는 것이 주입관련 반응의 빈도를 감소시키는 것 같았다. 시판 후 조사에 의하면 아나필락시스양 반응(인 • 후두 부종, 중증의 기관지 연축), 발작이 발현된 증례에서 인플릭시맵과 관련이 있었다. 시판 후 조사에서 인플릭시맵의 주입 도중 또는 주입 후 2시간 이내에 일시적 시각상실과 심근허혈/심근경색이 발생하는 것이 보고되었다. 주입 후 24시간 이내에 발생한 뇌혈관사고, 심근허혈/심근경색 (일부는 치명적임) 및 부정맥도 보고되었다.

⑤ 재투여 후의 주입관련 반응 : 류머티스성 관절염, 크론병 및 건선 임상시험에서 휴약기 후 인플릭시맵의 재투여 시 표준 유지요법보다 주입관련 반응의 발현율이 높게 나타났다. 중등도 및 중증의 건선 환자에서 질병의 재발 후 유도요법으로 재투여(최대 0, 2, 6, 14주에 4회 주입)하는 군과 유지요법으로 장기 투여하는 군에서 유효성과 안전성을 평가하기 위한 임상시험이 실시되었다. 환자는 어떠한 면역억제제도 병용 투여받지 않았다. 재투여군 환자 중 4% (8/219)가 중증 주입관련 반응을 경험한 것에 반하여, 유지요법군에서는 1% 미만(1/222)이었다. 중증 주입관련 반응의 대부분은 2주째의 2회 주입 시 발생하였다. 마지막 유지용량과 첫 번째 재유도용량 간의 간격은 35~231일이었다. 증상으로는 호흡 곤란, 두드러기, 안면부종, 저혈압 등이 포함되었다. 모든 경우, 인플릭시맵의 투여를 중단하고/거나 징후와 증상이 완전히 소실되면 다른 치료를 실시하였다.

⑥ 지연형 반응/재투여 후의 반응

• 판상 건선: 건선 시험에서, 인플릭시맵을 투여 받은 환자의 약 1%가 일반적으로 혈청병으로 보고되는 지연형 과민성 가능성이 있는 반응 또는 관절통 및/또는 근육통과 열 및/또는 발진의 복합 증상을 경험하였다. 이러한 반응은 일반적으로 반복 주입 후 2주 이내에 발생하였다.

• 크론병: 크론병 환자 41명 중 37명을 2~4년간 인플릭시맵을 투여하지 않은 후 인플릭시맵으로 재투여한 시험에서, 10명의 환자가 주입 후 3~12일에 발현되는 이상사례를 경험하였으며, 그 중 6건은 중증으로 간주되었다. 증상과 징후로는 열 및/또는 발진이 수반된 근육통 및/또는 관절통이 있었으며, 몇몇 환자는 또한 소양증, 얼굴, 손, 입술 부종, 연하곤란, 두드러기, 인후통, 두통을 경험하였다. 이러한 이상사례는 지금은 사용

되지 않는 액제를 투여 받은 환자의 39%(9/23)와 동결건조제를 투여받은 환자의 7%(1/14)에서 발생되었다. 이러한 사례의 발현이 제제가 다른 것에서 유래한 것인지 결정하기에는 임상자료가 충분치 않다. 모든 경우 환자의 증상과 징후는 상당히 호전되거나 치료한 후 소멸되었다. 1~2년의 휴약기 후에 이러한 사례들의 발현율에 대한 충분한 자료가 없다. 이러한 사례들은 임상시험과 시판 후 조사에서 재투여 간격이 1년 이내인 경우에만 드물게 관찰되었다. 크론병 환자에서 반복 주입을 한 일년 기간의 임상시험(ACCENT I)에서, 혈청병양 반응의 발현율은 2.4%이었다.

⑦ 면역원성: 인플릭시맵에 대한 항체를 생성한 환자들은 주입관련 반응을 보일 가능성이 더 높았다(대략 2-3 배 가량). 인플릭시맵의 3회 유도요법 후 유지요법을 받은 환자의 약 10%에서 인플릭시맵에 대한 항체가 나타났다. 면역조절제의 병용은 인플릭시맵에 대한 항체 생성과 주입관련 반응의 빈도를 줄이는 것으로 보였다. 면역조절제 사용 경험이 없는 크론병 환자의 3상 임상시험에서, 제30주에 인플릭시맵을 단독투여 받는 환자의 14%와 아자치오프린과 인플릭시맵을 병용투여 받는 환자의 1%에서 항체가 생성되었다. 인플릭시맵 1~20 mg/kg의 단독용량 또는 반복용량으로 행한 임상연구에서, 인플릭시맵에 대한 항체는 면역억제요법을 받은 환자 중 14% 및 면역억제요법을 받지 않은 환자 중 24%에서 검출되었다. 메토트렉세이트와 함께 인플릭시맵의 반복 권장용량을 투여 받은 류머티스성 관절염 환자들 중 8%에서 인플릭시맵에 대한 항체를 나타냈다. 메토트렉세이트와 병용 또는 단독으로 인플릭시맵 5 mg/kg을 투여 받은 건선성 관절염 환자 중 15%(메토트렉세이트 병용 환자 중 4%, 메토트렉세이트 병용하지 않은 환자 중 26%)가 항체를 나타내었다. 크론병 유지요법으로 인플릭시맵을 투여받은 환자의 약 6~13%가 인플릭시맵에 대한 항체를 생성했으며 이는 단기간 치료받은 환자 발생빈도의 2~3배이다. 방법론적 한계가 있으므로 음성결과가 인플릭시맵에 대한 항체의 존재를 부정하는 것은 아니다. 인플릭시맵에 대한 고역가의 항체를 나타낸 환자에서는 유효성이 감소된다는 증거가 있었다. 2개의 3상 건선 임상연구에서, 인플릭시맵은 유도요법 후 면역조절제와 병용되지 않고 유지요법으로 투여되었다. 이 연구에서 5mg/kg을 매 8주간격으로 1년간 유지요법 받은 환자들의 약 25-30%에서 항체가 생성되었고, 다른 투여 용량(매 8주 3mg/kg, 필요 시 3mg/kg, 필요 시 5mg/kg)으로 투여 받은 환자에서는 더 높은 비율(최고 1.6배)로 항체가 생성되었다. 항체 생성의 증가에도 불구하고, 2개의 3상 건선 임상연구에서 5mg/kg을 매 8주간격으로 1년간 유지요법 받은 환자들의 주입 반응율은 14.1%-23%, 심각한 주입 반응은1% 미만으로 나타나 다른 연구 집단에서와 유사하게 관찰되었다.

⑧ 간·담도계: 인플릭시맵을 투여한 임상시험에서 경증-중등도의 ALT 및 AST 상승이 보고되었다. 이들은 심각한 간손상으로 이어지지는 않았다. 정상치보다 5배 이상 높은 ALT 상승이 보고되었다('표 2' 참조). 인플릭시맵을 단독 투여 시 및 다른 면역억제제와 병용 투여했을 때 대조군에 비해 인플릭시맵 투여군에서 더 많은 비율의 환자가 아미노전이효소치(AST보다 ALT가 더 자주) 상승을 나타냈다. 대부분의 아미노전이효소치 상승은 일시적이었으나, 소수의 환자에서는 더 오래 지속되었다. 대부분 AST 및 ALT 상승을 보인 환자들은 무증상이었으며, 효소치 이상은 인플릭시맵 투여 지속 여부 또는 병용 투여 약물 변경과 상관없이 감소 또는 해소되었다.

표 2. 인플릭시맵의 임상시험에서 ALT가 상승된 환자의 비율

적응증	환자수		추적기간 중간값(주)3		>1 에서 <3× ULN		≥3×ULN		≥5×ULN	
	위약	인플릭시맵	위약	인플릭시맵	위약	인플릭시맵	위약	인플릭시맵	위약	인플릭시맵
류머티스성 관절염1	375	1,087	58.1	58.3	24.0%	34.4%	3.2%	3.9%	0.8%	0.9%
크론병2	324	1,034	53.7	54.0	24.1%	34.9%	2.2%	4.9%	0.0%	1.5%
어린이 및 청소년 크론병	N/A	139	N/A	53.0	N/A	18.2%	N/A	4.4%	N/A	1.5%
궤양성 대장염	242	482	30.1	30.8	12.4%	17.4%	1.2%	2.5%	0.4%	0.6%
어린이 및 청소년 궤양성 대장염4	N/A	60	N/A	49.4	N/A	16.7%	N/A	6.7%	N/A	1.7%
강직성 척추염	76	275	24.1	101.9	14.5%	51.1%	0.0%	9.5%	0.0%	3.6%
건선성 관절염	98	191	18.1	39.1	16.3%	49.5%	0.0%	6.8%	0.0%	2.1%
판상 건선	281	1,175	16.1	50.1	23.8%	49.4%	0.4%	7.7%	0.0%	3.4%

1 인플릭시맵 투여군은 인플릭시맵과 메토트렉세이트를 모두 투여 받았으며, 위약 투여군은 메토트렉세이트만 투여 받았음

2 2개의 크론병 임상 3상 시험(ACCENT I과 ACCENT II)에서 위약투여군은 임상시험 시작시점에는 인플릭시맵의 초기 용량인 5 mg/kg을 투여하고, 유지기에서는 위약을 투여함. 위약 유지군으로 무작위 배정된 다음 인플릭시맵으로 교차 투여된 환자는 ALT 분석에서 인플릭시맵군에 포함됨

3 추적기간의 중간값은 투여된 환자를 기준으로 함

4 C0168T72 자료

⑨ 항핵항체(antinuclear antibodies, ANA) / 이중나선(ds) DNA 항체 : 임상시험에서 임상시험 참여 전(baseline) ANA 음성이었던 인플릭시맵 투여 환자 중 약 절반이 임상시험 기간 중 양성을 나타내었으며 위약 투여군에서는 약 1/5이 양성으로 나타났다. 항dsDNA 항체는 인플릭시맵 투여군의 약 17%와 위약 투여군 환자의 0%에서 새로이 검출되었다. 최종평가 시 인플릭시맵 투여군 환자의 57%는 항dsDNA 항체 양성을 유지하였다. 그러나, 루푸스 및 루푸스-유사 증후군은 때때로 보고되었다.

2) 류머티스성 관절염 환자 1,304명, 크론병 환자 1,106명, 궤양성 대장염 환자 484명, 강직성 척추염 환자 202명, 건선성 관절염 환자 293명, 판상 건선 환자 1,373명, 기타 질환 환자 17명을 포함하여 인플릭시맵을 투여 받은 성인 환자 4,779명으로부터의 안전성 자료가 있다. 4회 이상 주입 받은 류머티스성 관절염 환자의 5% 이상에서 보고된 이상사례는 표 3에 나와 있다. 인플릭시맵을 투여 받은 류머티스성 관절염, 강직성 척추염, 건선성 관절염, 판상 건선, 크론병 환자에서 관찰된 이상사례의 유형과 빈도는 복통만 제외하고 유사하였다. 복통은 인플릭시맵을 투여 받은 크론병 환자의 26%에서 발생하였다. 크론병 연구에는, 의미 있는 비교를 할 수 있는, 인플릭시맵을 한 번도 투여받지 않은 환자의 수와 추적기간이 충분치 않았다.

표 3. 인플릭시맵을 4회 이상 주입 받은 류머티스성 관절염 환자의 5% 이상에서 보고된 이상사례

	위약 투여군 (n=350)	인플릭시맵 투여군 (n=1129)
평균 투여기간(주)	59	66
위장관계		
오심	20%	21%
복통	8%	12%
설사	12%	12%
소화불량	7%	10%
호흡기계		
상기도감염	25%	32%
부비강염	8%	14%
인두염	8%	12%
기침	8%	12%
기관지염	9%	10%
비염	5%	8%
피부와 부속기관		
발진	5%	10%
소양증	2%	7%
전신		
피로	7%	9%
통증	7%	8%
저항기전		
열	4%	7%
모닐리아증	3%	5%
중추와 말초 신경계		
두통	14%	18%
근골격계		
요통	5%	8%

관절통	7%	8%
비뇨기계		
요로감염	6%	8%
심혈관계		
고혈압	5%	7%

임상시험은 매우 다양한 조건에서 수행되기 때문에, 한 약제의 임상시험에서 관찰된 이상사례율은 다른 약제의 임상시험에서의 이상사례율과 직접 비교될 수 없으며, 이것으로 실제 진료 시 보다 광범위한 환자군에서의 비율을 예측할 수도 없다.

임상시험에서 가장 자주 보고된 중대한 이상사례는 감염이었다. 이외의 중대한, 의학적으로 연관성이 있는 이상사례(0.2% 이상) 또는 발현부위별로 임상적으로 유의한 이상사례는 다음과 같다.

- 전신 : 알레르기 반응, 횡격막 이탈, 부종, 수술/시술 후유증
- 혈액계 : 범혈구 감소증
- 심혈관계 : 순환 부전, 저혈압, 실신
- 위장관계 : 변비, 위장관 출혈, 무력 장폐쇄, 장폐쇄, 장 천공, 장 협착, 췌장염, 복막염, 직장통증
- 중추와 말초 신경계 : 수막염, 신경염, 말초신경병증, 어지러움
- 심박수와 리듬 : 부정맥, 서맥, 심장정지, 빈맥
- 간담도계 : 담도성 통증, 담낭염, 담석증, 간염
- 대사영양계 : 탈수
- 근골격계 : 추간판탈출증, 힘줄 장애
- 심근, 심내막, 심장막, 심장동맥 판막 : 심근경색
- 혈소판, 출혈, 응고 : 혈소판 감소증
- 종양 : 기저세포, 유방, 림프종
- 정신계 : 혼돈, 자살충동
- 적혈구 : 빈혈, 용혈성 빈혈
- 생식기계 : 생리 불순

- 저항 기전 : 연조직염, 패혈증, 혈청병
- 호흡기계 : 성인 호흡 곤란 증후군, 하기도 감염(폐렴 포함), 흉막삼출, 흉막염, 폐부종, 호흡부족
- 피부와 부속기관 : 발한 증가, 궤양
- 비뇨기계 : 신결석, 신부전
- 혈관(심장외) : 뇌경색, 폐색전, 혈전 정맥염
- 백혈구와 세망내피계 : 백혈구 감소증, 림프절병증

3) 특별군에 대한 추가 정보 : 어린이 및 청소년

(1) 어린이 및 청소년 크론병 환자

다음의 이상사례가 성인 크론병 환자에서보다 REACH 시험의 어린이 및 청소년 크론병 환자에서 더 자주 보고되었다.

빈혈(10.7%), 혈변(9.7%), 백혈구감소(8.7%), 홍조(8.7%), 바이러스 감염(7.8%), 중성구 감소증(6.8%), 뼈의 골절(6.8%), 세균 감염(5.8%), 호흡기 알레르기 반응(5.8%).

기타 특별 고려사항은 아래와 같다.

① 주입관련 반응 : 전반적으로, REACH에서, 무작위 배정된 환자의 17.5%가 하나 이상의 주입관련 반응을 경험하였다. 중대한 주입관련 반응은 없었으며, REACH에서 2명의 환자가 중대하지 않은 아나필락시스 반응을 나타내었다.

② 면역원성 : 인플릭시맵에 대한 항체는 3명(2.9%)의 어린이 및 청소년 환자에서 검출되었다.

③ 감염 : REACH 시험에서, 감염은 인플릭시맵을 투여 받은 무작위 배정된 환자의 56.3%에서 보고되었다. 감염은 12주마다 주입을 받은 환자에서 보다 8주마다 주입을 받은 환자에서 더 빈번히 보고되었다(각각 38.0%, 73.6%). 반면, 중대한 감염은 8주 유지요법군에서는 3명, 12주 유지요법군에서는 4명의 환자에서 보고되었다. 가장 자주 보고된 감염은 상기도 감염과 인후염이었고, 가장 자주 보고된 중대한 감염은 농양이었다. 폐렴은 3례(중대한 폐렴은 1례), 대상포진은 2례(2례 모두 중대하지 않았음)가 보고되었다.

④ 시판 후 경험 : 이 사례들은 전체 크기를 모르는 집단으로부터 자발적으로 보고되기 때문에, 빈도를 정확하게 추정하거나 인플릭시맵에의 노출과의 인과 관계를 성립시키는 것이 항상 가능하지는 않다. 어린이 및 청소년에서의 시판 후 경험에서 가장 자주 보고된 중대한 이상사례는 기회감염과 결핵을 포함한 감염(때로 치명

적이었음), 주입관련 반응, 과민반응이었다. 어린이 및 청소년에서 인플릭시맵의 시판 후 자발적 중대한 이상사례로는 간비장 T-세포 림프종 포함 악성종양, 일시적 간효소의 이상, 루푸스-유사 증후군, 자가항체 양성 등이 있었다.

(2) 어린이 및 청소년 류머티스성 관절염 환자

인플릭시맵을 메토트렉세이트 투여에도 불구하고 류머티스성 관절염이 활성인 어린이 및 청소년(4~17세) 환자 122명을 대상으로 임상시험을 하였다. 환자는 메토트렉세이트와 병용하여, 인플릭시맵 3 또는 6 mg/kg을 3회 용량 유도요법(각각 0, 2, 6주 또는 14, 16, 20주)을 투여 받고 8주마다 유지요법을 받았다.

① 주입관련 반응 : 주입관련 반응은 3 mg/kg을 투여 받은 어린이 및 청소년 류머티스성 관절염 환자의 35%에서, 6 mg/kg을 투여 받은 환자의 17.5%에서 발생하였다. 가장 흔한 주입관련 반응은 구토, 열, 두통, 저혈압이었다. 인플릭시맵 3 mg/kg 투여군에서, 60명의 환자 중 4명이 중대한 주입관련 반응을 나타내었고 3명의 환자가 아나필락시스 가능성이 있는 반응을 보고하였다(이 중 2명은 중대한 주입관련 반응을 나타낸 환자였다). 6 mg/kg 투여군에서, 57명의 환자 중 2명이 중대한 주입관련 반응을 나타내었고, 그 중 한 명이 아나필락시스 가능성이 있는 반응을 보고하였다. 중대한 주입관련 반응을 경험한 6명의 환자 중 2명은 인플릭시맵을 짧은 시간 내에(2시간 미만) 주입받았다.

② 면역원성 : 인플릭시맵에 대한 항체는 3 mg/kg 투여군 환자의 38%에서, 6 mg/kg 투여군 환자의 12%에서 발생하였다. 항체가는 6 mg/kg 투여군에서 보다 3 mg/kg 투여군에서 현저히 높았다.

③ 감염 : 메토트렉세이트와 인플릭시맵 3 mg/kg을 52주간 병용 투여받은 어린이의 68%(41/60)와 메토트렉세이트와 인플릭시맵 6 mg/kg을 38주간 병용 투여받은 어린이의 65%(37/57)가 감염을 경험하였다. 가장 자주 보고된 감염은 상기도 감염, 인후염이었고 가장 자주 보고된 중증의 감염은 폐렴이었다. 이외에 관찰된 감염으로는 환자 1명에서 일차 수두감염과 환자 1명에서 대상포진이 있었다.

(3) 어린이 및 청소년 궤양성 대장염 환자

이상사례와 중대한 이상사례를 경험한 환자의 비율은 어린이 및 청소년 궤양성 대장염과 성인 궤양성 대장염 임상시험(ACT1과 ACT2)에서 전반적으로 일치했다. 어린이 및 청소년 궤양성 대장염 임상시험(Study Peds UC)에서, 가장 흔하게 보고된 이상사례는 궤양성 대장염의 악화로, 8주마다 주입을 받은 환자보다 12주마다 주입을 받은 환자에게서 더 크게 나타났다. ACT1과 ACT2 시험에서, 가장 흔하게 보고된 이상사례는 두통이었다. 이 3개의 임상시험에서 가장 흔하게 보고된 중대한 이상사례는 질환의 악화였다.

감염은 Study Peds UC에서 인플릭시맵으로 치료받은 60명의 환자 중 31명(51.7%)에서 보고되었으며 22명 (36.7%)은 경구 또는 비경구 항균제 치료가 필요했다. Study Peds UC에서 감염을 경험한 환자의 비율은 어린이 및 청소년 크론병 임상시험(REACH)에서의 비율과 유사했으나 성인 궤양성 대장염 임상시험(ACT1과 ACT2)에서의 비율보다는 높았다. 12주마다 주입을 받은 환자보다 8주마다 주입을 받은 환자에게

서 감염이 더 빈번하게 보고되었던 REACH와는 달리, Study Peds UC에서는 감염의 전체적인 비율이 8주(13/22(59.1%)) 와 12주(14/23(60.9%)) 유지요법군에서 유사했다. Study Peds UC에서 중대한 감염은 8주 유지요법군 22명의 환자 중 3명(13.6%)에게서, 12주 유지요법군 23명의 환자 중 3명(13.0%)에게서 보고되었다. 모든 치료받은 환자들에게서 가장 흔하게 보고된 호흡기계 감염은 상기도 감염(7/60(11.7%)) 과 인두염(5/60(8.3%)) 이었다. 치료군에서 한 명 이상의 환자에게서 발생한 항균제 치료를 요하는 감염은 인두염(4/60(6.7%)), 요로 감염(4/60(6.7%))과 기관지염(2/60(3.3%))이었다.

인플릭시맵으로 치료받은 60명의 환자 중 8명(13.3%)이 하나 또는 그 이상의 주입반응을 경험하였으며, 8주 유지요법에서 22명 중에 4명(18.25%), 12주 유지요법에서 23명 중에 3명(13.0%)이었다. 중대한 주입관련 반응은 보고되지 않았다. 모든 주입관련 반응은 중증도가 경증 또는 중등증이었다.

인플릭시맵에 대한 항체는 54주 동안 4명(7.7%)의 환자에서 측정되었다.

Study Peds UC 시험에서, 6세에서 11세(15/60[25.0%])의 환자보다 12세에서 17세(45/60[75.0%])의 환자가 더 많았다. 각 군의 환자 숫자가 작아서 나이가 이상사례에 미치는 영향에 대한 명확한 결론을 내리기는 어렵지만, 나이가 많은 군보다는 나이가 어린 군에서 중대한 이상사례나 이상사례로 인한 약물중단의 비율이 더 높았다. 감염을 경험한 환자의 비율 또한 나이가 어린 군에서 더 높았지만, 중대한 감염에 있어서는 두 나이 군 간에 비율이 유사했다. 전반적인 이상사례나 주입관련 반응의 비율은 6세에서 11세와 12세에서 17세 나이군 간에 유사했다.

4) 베체트장염

국내에서 수행된 베체트 장염 환자를 대상으로 한 3상 임상연구에서의 안전성 프로파일은 이미 연구된 인플릭시맵의 안전성 프로파일과 유사하였다.

5) 국내 시판 후 조사결과

국내에서 4년 동안 1,357명(크론병 및 궤양성 대장염 환자 417명, 강직성 척추염 환자 531명, 류머티스성 관 절염, 판상 건선 및 건선성 관절염 환자 409명)을 대상으로 실시한 시판 후 사용성적조사 결과, 이상사례 발현 율은 39.06%(530명/1,357명, 1,006건)이었고, 이 중 본 제와 인과관계를 배제할 수 없는 약물이상반응 발현 율은 13.34%(181명/1,357명, 261건)이며, 가려움증 1.47%(20명/1,357명, 24건), 두드러기 1.11%(15명/1,357명, 16건), 발진 0.88%(12명/1,357명, 14건), 비인두염 0.74%(10명/1,357명, 10건), 알라닌아미노전이효소증가 0.66%(9명/1,357명, 9건), 아스파르테이트아미노전이효소증가 0.52%(7명/1,357명, 7 건), 상기도감염 0.44%(6명/1,357명, 6건), 과민반응 0.37%(5명/1,357명, 5건), 폐렴 0.29%(4명/1,357 명, 5건), 아나필락시스반응, 결핵, 심계항진 각 0.29%(4명/1,357명, 4건), 홍조 0.22%(3명/1,357명, 4 건), 어지러움, 단순포진, 요로감염, 파종성결핵, 전신가려움증, 대상포진, 트랜스아미나제상승, 두통, 주입관련반응, 호흡곤란 각 0.22%(3명/1,357명, 3건), 근육통, 관절통 각 0.15%(2명/1,357명, 3건), 오한 0.07%(1 명/1,357명, 3건), 전신홍반 0.07%(1명/1,357명, 2건), 복부불편감, 변

비, 소화불량, 위장장애, 오심, 피로, 부종, 연조직염, 모낭염, 손발톱진균증, 급성괴사성신우신염, 간효소증가, 백혈구수감소, 감각저하, 객담성기 침, 건선, 전신발진, 지루성피부염이 각 0.15%(2명/1,357명, 2건), 빈혈, 백혈구감소증, 림프절염, 호중구감 소증, 안구건조, 포도막염, 복통, 상복부통, 궤양성대장염악화, 크론병악화, 설사, 가슴불편감, 흉통, 약효과지 연, 효과없는약물, 전신부종, 급성주입관련반응, 말초부기, 발열, 약물유발성간손상, 아나필락시스쇼크, 세균성 관절염, 전신백선, 기관지염, 대장농양, 거대세포바이러스대장염, 세균성위염, B형간염, 헤르페스바이러스감 염, 폐농양, 구강칸디다증, 뉴모시스티스지로베시폐렴, 세균성폐렴, 수술후상처감염, 위막성대장염, 폐결핵, 비염, 패혈증, 비장결핵, 위장관결핵, 얼굴뼈골절, 손골절, C반응단백질증가, 간기능검사이상, 촉지성림프절, 고지 질혈증, 요통, 관절강직, 근육연축, 근골격통증, 다발성관절염, 위암, 소뇌성운동실조, 감각이상, 기침, 운동성호 흡곤란, 후두부종, 구강인두통증, 흉막삼출, 콧물, 여드름, 탈모, 여드름성피부염, 습진, 발한증가, 과민성혈관 염, 피부통증, 구진, 광과민반응, 혈변, 피부탈락, 피부병변이 각 0.07%(1명/1,357명, 1건) 보고되었다.

중대한 이상사례 발현율은 7.52%(102명/1,357명, 148건)이며, 폐렴 0.44%(6명/1,357명, 7건), 복통 0.29%(4명/1,357명, 6건), 관절통 0.37%(5명/1,357명, 5건), 구토 0.22%(3명/1,357명, 5건), 급성괴사 성신우신염, 결핵, 궤양성대장염악화 각 0.29%(4명/1,357명, 4건), 오심 0.15%(2명/1,357명, 4건), 류마티 스관절염악화, 파종성결핵, 추간판탈출증, 크론병악화 각 0.22%(3명/1,357명, 3건), 관절탈구, 단순포진, 패 혈증, 기침, 저혈당증, 대상포진, 요로감염, 질병의악화, 낙상, 장폐색증이 각 0.15%(2명/1,357명, 2건), 림프 절염, 범혈구감소증, 심장정지, 하복부통, 설사, 장운동증가, 출혈성위궤양, 혈변, 장출혈, 장폐쇄, 단백소실위장 증, 오한, 전신부종, 천공, 간염, 아나필락시스반응, 아나필락시스쇼크, 복부농양, 항문농양, 세균성관절염, 비정 형폐렴, 기관지염, 연조직염, 대장농양, 거대세포바이러스대장염, 거대세포바이러스감염, 세균성위염, 폐농양, 뉴모시스티스지로베시폐렴, 수술후상처감염, 위막성대장염, 폐결핵, 신우신염, 비장결핵, 위장관결핵, 요관염, 발목골절, 압박골절, 발가락골절, 골절, 주입관련반응, 찢긴상처, 시술후출혈, 도로교통사고, 인플루엔자B형바 이러스감염, 간기능검사이상, 강직성척추염악화, 근섬유통, 척추관협착, 윤활막염, 건초염, 대장선종, 위암, 위 암0기, 유방침윤성관상피암, 소뇌성운동실조, 소뇌경색, 뇌경색, 어지러움, 신경근병증, 지주막하출혈, 급성호 흡곤란증후군, 간질성폐질환, 흉막삼출, 당뇨병성족부궤양, 전신가려움증, 전신발진, 관절절개술, 회장조루술, 회장조루봉합, 추간판탈출술, 관절성형, 내부고정제거술, 척수감압술, 동맥경화증, 심부정맥혈전증, 신성고혈 압이 각 0.07%(1명/1,357명, 1건) 보고되었다.

이 중 본 제와 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응 발현율은 2.36%(32명/1,357명, 44건)이며, 결핵 0.29%(4명/1,357명, 4건), 폐렴 0.22%(3명/1,357명, 4건), 파종성결핵 0.22%(3명/1,357명, 3건), 급성괴사성신우신염, 단순포진, 요로감염 각 0.15%(2명/1,357명, 2건), 림프절염, 복통, 궤양성대장염악화, 설사, 전신부종, 아나필락시스반응, 아나필락시스쇼크, 세균성관절염, 연조직염, 대장농양, 거대세포바이러스 대장염, 세균성위염, 대상포진, 폐농양, 뉴모시스티스지로베시폐렴, 수술후상처감염, 위막성대장염, 폐결핵, 패 혈증, 비장결핵, 위장관결핵, 주입관련반응, 위암, 소뇌성운동실조, 흉막삼출, 전신가려움증, 전신발진이 각 0.07%(1명/1,357명, 1건) 보고되었다.

예상하지 못한 이상사례 발현율은 17.39%(236명/1,357명, 321건)이었고, 기침 1.25%(17명/1,357명, 18 건), 고지질혈증 0.88%(12명/1,357명, 12건), 구토 0.66%(9명/1,357명, 11건), 팔다리통증 0.66%(9명/1,357명, 10건), 객담성기침, 관절부종이 각 0.52%(7명/1,357명, 7건), 안면부기 0.44%(6명/1,357명, 6 건), 체중증가, 복부불편감, 크론병악화, 위염이 각 0.37%(5명/1,357명, 5건), 식욕감소, 안구건조, 류마티스 관절염악화, 요추관협착, 접촉성피부염, 저혈당증, 추간판탈출증, 궤양성대장염악화, 고콜레스테롤혈증이 각 0.29%(4명/1,357명, 4건), 강직성척추염악화, 알레르기성비염, 이명, 골다공증, 여드름, 입궤양형성, 편두 통, 근섬유통, 포도막염, 상복부불편감, 구강인두통증, 진전이 각 0.22%(3명/1,357명, 3건), 역류 0.15%(2 명/1,357명, 3건), 아프타성궤양, 구강건조, 위궤양, 장폐색증, 구내염, 가슴불편감, 질병의 악화, 낙상, 발가락골절, 관절탈구, 찢긴상처, 도로교통사고, C반응단백질증가, 체중감소, 발변형, 관절강직, 근골격경직, 척추관협 착, 말초신경병증, 요로결석, 발기기능장애, 골반통증, 여드름성피부염, 가성모낭염, 회장조루술이 각 0.15% (2명/1,357명, 2건), 귓속혈종 0.07%(1명/1,357명, 3건), 심장세동, 심장정지, 이루, 안검염, 녹내장, 시력저 하, 복부팽만, 치루, 연하곤란, 장피누공, 장운동증가, 위점막병변, 출혈성위궤양, 위십이지장염, 장폐쇄, 대장용 종, 흑변, 구강출혈, 직장통, 단백소실위장증, 무력증, 약효과지연, 효과없는약물, 안면부종, 인플루엔자유사질 병, 담석증, 고빌리루빈혈증, 발목골절, 압박골절, 타박상, 얼굴뼈골절, 골절, 손골절, 회음부손상, 시술후출혈, 알칼리인산분해효소증가, 크레아틴인산활성효소증가, 호산구수증가, 혈청페리틴증가, 소변검사이상, 당뇨병, 고혈당증, 환추축불안정, 옆구리통증, 추간판질환, 근육연축, 골관절염, 다발성관절염, 회전근개증후군, 윤활막 낭, 윤활막염, 건염, 건초염, 대장선종, 양성고감마글로불린혈증, 무취증, 경동맥경화증, 소뇌성운동실조, 소뇌 경색, 뇌경색, 당뇨병성신경병증, 신경근병증, 좌골신경통, 지주막하출혈, 틱, 배뇨곤란, 빈뇨증, 단백뇨, 유방종 괴, 월경과다, 정계정맥류, 급성호흡곤란증후군, 무기폐, 발성장애, 후두부종, 비중격치우침, 호흡곤란, 콧물, 객 담증가, 성대결절, 남성형탈모, 욕창성궤양, 알레르기피부염, 당뇨병성족부궤양, 결절성홍반, 과민성혈관염, 피부통증, 구진, 광과민반응, 피부탈락, 피부병변, 남성갱년기, 관절절개술, 화장조루봉합, 추간판탈출술, 관절성 형, 내부고정제거술, 척수감압술, 발치, 동맥경화증, 심부정맥혈전증, 신성고혈압이 각 0.07%(1명/1,357명, 1건) 보고되었다.

이 중 본 제와 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응 발현율은 1.99%(27명/1,357명, 32건) 이었고, 복부불편감, 객담성기침이 각 0.15%(2명/1,357명, 2건), 안구건조, 포도막염, 궤양성대장염악화, 크 론병악화, 가슴불편감, 약효과지연, 효과없는약물, 얼굴뼈골절, 손골절, C반응단백질증가, 고지질혈증, 관절강 직, 근골격경직, 다발성관절염, 소뇌성운동실조, 기침, 후두부종, 구강인두통증, 호흡곤란, 콧물, 여드름, 여드름 성피부염, 과민성혈관염, 피부통증, 구진, 광과민반응, 피부탈락, 피부병변이 각 0.07%(1명/1,357명, 1건) 보 고되었다.

중대하고 예상하지 못한 이상사례 발현율은 3.98%(54명/1,357명, 65건)이며, 궤양성대장염악화 0.29%(4 명/1,357명, 4건), 구토 0.22%(3명/1,357명, 5건), 류마티스관절염악화, 추간판탈출증, 크론병악화 각 0.22%(3명/1,357명, 3건), 관절탈구, 기침, 저혈당증, 질병의 악화, 낙상, 장폐색증 각 0.15%(2명/1,357명, 2건), 심장정지, 장운동증가, 출혈성위궤양, 장폐쇄, 단백소실위장증, 발목골절, 압박골절, 발가락골절,

골 절, 찢긴상처, 시술후출혈, 도로교통사고, 강직성척추염악화, 근섬유통, 척추관협착, 윤활막염, 건초염, 대장선 종, 소뇌성운동실조, 소뇌경색, 뇌경색, 신경근병증, 지주막하출혈, 급성호흡곤란증후군, 당뇨병성족부궤양, 관 절절개술, 회장조루술, 회장조루봉합, 추간판탈출술, 관절성형, 내부고정제거술, 척추감압술, 동맥경화증, 심부 정맥혈전증, 신성고혈압이 각 0.07%(1명/1,357명, 1건)이 보고되었다.

이 중 중대하고 예상하지 못한 약물이상반응 발현율은 0.15%(2명/1,357명, 2건)이며, 소뇌성운동실조, 궤양성대장염악화 각 0.07%(1명/1,357명, 1건)였다.

6) 이 약에 대한 국내 재심사 이상사례 및 자발적 부작용 보고자료를 국내 시판 허가된 모든 의약품을 대상으로 보고된 이상사례 보고자료(1989-2016.10)와 재심사 종료시점에서 통합평가한 결과, 다른 모든 의약품에서 보 고된 이상사례에 비해 이 약에서 통계적으로 유의하게 많이 보고된 이상사례 중 새로 확인된 것들은 다음과 같다. 다만, 이 결과가 해당성분과 다음의 이상사례 간에 인과관계를 입증된 것을 의미하는 것은 아니다.

- 감염 : 모낭염, 만성중이염
- 근골격계 : 골격통
- 소화기계 : 위염, 흑색변
- 피부 및 피하조직계 : 여드름

5. 일반적 주의

1) 운전 및 기계조작 능력에 인플릭시맵이 미치는 영향에 대해서는 연구된 바 없으나 피로를 느끼는 환자는 운전 또는 기계조작을 피하도록 주의해야 한다.

2) 환자에게 인플릭시맵을 투여하기 전 인플릭시맵의 부작용에 대해 충분히 설명하여야 하며 만일 감염이 있는 환자에게 인플릭시맵을 투여하는 경우 매 방문 시 전반적인 건강상태를 확인하여야 한다.

6. 상호작용

1) 류머티스성 관절염, 건선성 관절염, 크론병 환자에서 인플릭시맵을 메토트렉세이트 및 기타 면역조절제와 병용 투여하였을 때 인플릭시맵에 대한 항체형성이 감소하고 인플릭시맵의 혈장농도를 증가시키는 것으로 나타났다. 그러나, 이 결과는 인플릭시맵과 이에 대한 항체의 혈청분석 방법의 한계로 불명확하다.

2) 코르티코스테로이드류는 인플릭시맵의 약물동력학에 임상적 연관성이 있는 정도의 영향을 주지 않는 것 같다.

3) 이 약과 다른 생물학적 치료제와의 병용 투여

아나킨라 또는 아바타셉트를 포함하여 인플릭시맵과 같은 치료 목적을 위해 사용되는 다른 생물학적 치료제와 인플릭시맵을 병용 투여하는 것은 권장하지 않는다.

4) 인플릭시맵과 다른 주성분 간의 가능한 상호작용에 대해 알려진 바는 없다.

5) 인플릭시맵과 생백신의 병용 투여는 권장되지 않는다. 인플릭시맵 노출이 임신 첫 3개월로 제한되었거나 영아의 혈중에서 인플릭시맵이 검출되지 않는 경우가 아니라면, 임신 기간 동안 인플릭시맵을 투여 받은 임부가 출산한 영아에게 생백신을 투여하는 것은 출생 후 최소 12개월간은 권장되지 않는다. 백신 접종의 이익이 이론적인 위험을 명백히 상회하는 경우 생후 12개월 이전에 생백신 접종을 고려할 수 있다('1. 경고' 참조).

산모가 인플릭시맵을 투여 받는 동안 모유 수유 영아에게 생백신을 접종하는 것은 영아의 혈중에서 인플릭시맵이 검출되지 않는 경우가 아니라면 권장되지 않는다.

6) 인플릭시맵과 치료적 감염성 물질의 병용 투여는 권장되지 않는다('1. 경고' 참조).

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

인플릭시맵에 노출된 임부와 관련되어 가능한 여러 관찰연구에 비생물학적제제에 노출된 임부와 비교하였을 때 생존 출산 중 주요 기형의 위험이 증가하지 않는 것으로 나타났다. 그러나 이러한 결과는 다른 출산관련 연구들에서 일관되지 않았다. 북미 염증성 장질환 (Inflammatory bowel disease, IBD) 임부 레지스트리에서 수행된 한 연구에서 인플릭시맵의 노출은 비생물학적제제에 노출된 임부에 비해 유산/사산, 출생시 저체중, 임신 연령보다 작은 영아 혹은 생후 첫해 영아 감염의 증가와 관련이 없었다 [레미케이드의 임부 노출, 비생물학적제제의 임부 노출: 294, 515]. 북유럽에서 IBD 및 비IBD 환자를 대상으로 한 또 다른 연구에서는, 인플릭시맵의 단독요법이 아닌, 인플릭시맵과 면역억제제(주로 전신 코르티코스테로이드 및 아자티오프린)의 병용 투여와 비생물학적제제의 전신 치료제를 비교하였을 때 조산, 임신 연령보다 작은 영아, 출생시 저체중, 감염으로 인한 유아 입원의 증가와 관련이 있었다. [레미케이드 노출 모체의 생존 출산, 비생물학적 제제 노출 모체의 생존 출산: 270, 6460]. 두 연구 모두 교란 요인이 있을 가능성이 있다 (예, 다른 약물 또는 치료법의 동반 사용이 통제되지 않았고 질병 중증도가 평가되지 않았다).

인플릭시맵이 생식 능력에 영향을 미칠 수 있는지 여부는 알려져 있지 않다.

인플릭시맵은 인간과 침팬지 이외의 종에서 TNFα와 교차 반응하지 않기 때문에 인플릭시맵을 사용한 동물 생식 연구는 수행되지 않았다. 생쥐 TNFα의 기능적 활성을 선택적으로 억제하는 유사한 항체를 사용하여 생쥐에서 수행된 발달 독성 연구에서 모체 독성, 배아 독성 또는 최기형성의 증거는 관찰되지 않았다. 항-TNF 유사 항체를 사용한 약력학적 동물 모델에서 10 ~ 15 mg/kg의 용량은 최대 약리학적 효과를 생성했다. 동물 생식 연구에서 최대 40 mg/kg의 용량까지 유해한 영향을 보이지 않는 것으로 나타났다.

인플릭시맵은 다른 IgG 항체와 같이 태반을 통과하며 임신 중에 인플릭시맵을 투여 받은 환자에게서 태어난 영아의 혈중에서 생후 12개월까지 측정되었다. 인플릭시맵이 혈중에 소량 잔류할 경우 영아의 면역 상태에 끼치는 임상적 영향은 알려져 있지 않다. 자궁 내에서 인플릭시맵에 노출된 영아는 치명적일 수 있는 파종성 감염을 포함한 감염의 위험이 증가할 수 있으며 무과립구증의 발생 사례도 보고되었다. 영아의 혈중에서 인플릭시맵이 측정되지 않거나 영아에게 생백신을 투여하는 것의 이익이 이론적 위험을 명백히 상회하지 않는 이상, 임신 기간 동안 인플릭시맵을 투여 받은 임부가 출산한 영아에게 생백신을 투여하는 것은 출생 후 최소 12개월간은 권장되지 않는다.

2) 가임 여성

가임 여성은 임신을 예방하기 위하여 적절한 피임을 시행하고 인플릭시맵으로 치료 후 최소 6개월까지 피임해야 한다.

3) 수유부

인플릭시맵은 모유와 모유 수유 영아의 혈중에서 낮은 수준으로 검출되었다. 인플릭시맵은 대체로 위장관에서 분해되기 때문에 모유수유아의 전신 노출은 낮을 것으로 예상되지만, 산모가 인플릭시맵을 투여 받는 동안 모유 수유 영아에게 생백신을 접종하는 것은 영아의 혈중에서 인플릭시맵이 검출되지 않는 경우가 아니라면 권장되지 않는다. 발표된 문헌의 제한된 자료에 따르면 모유를 통해 인플릭시맵에 노출된 영아는 감염률이 증가하지 않았고 정상적으로 발달했다. 모유 수유 중 인플릭시맵의 사용을 고려할 때 모체에 대한 인플릭시맵의 중요성과 모유수유가 영아에게 미치는 건강상의 이점이 고려되야 한다.

8. 어린이 및 청소년에 대한 투여

안전성 및 유효성에 대한 자료가 충분치 않으므로, 인플릭시맵은 17세 이하 어린이 및 청소년에서의 사용이 권장되지 않는다(크론병 및 궤양성 대장염인 경우 제외).

인플릭시맵은 6세 미만의 크론병 및 궤양성 대장염 환자에게 연구된 바 없다.

어린이 및 청소년 환자에게 인플릭시맵을 장기간(1년 이상) 투여 시의 안전성 및 유효성은 임상시험에서 확립되지 않았다.

9. 고령자에 대한 투여

고령의 환자에서의 인플릭시맵의 약물동력학은 연구되지 않았다. 간 또는 신장 질환 환자에서의 연구는 수행되지 않았다.

류머티스성 관절염과 판상 건선 임상시험에서, 인플릭시맵을 투여받은 65세 이상의 류머티스성 관절염 환자 181명과 판상 건선 환자 75명을 더 젊은 환자들과 비교할 때 유효성과 안전성에 있어서 전반적으로 차이가

관찰되지 않았다. 그러나 인플릭시맵 투여군과 위약군에서 모두 65세 이상의 환자에서의 중대한 이상사례의 발현율은 더 젊은 환자보다 높았다. 크론병, 궤양성 대장염, 강직성 척추염, 건선성 관절염 시험에서, 65세 이상의 환자가 18세에서 65세 환자와 다르게 반응하는지 보기에는 65세 이상의 환자수가 충분치 않았다. 인플릭시맵을 투여받은 환자에서 중대한 감염의 발현율은 65세 미만의 환자보다 65세 이상의 환자에서 더 높았다. 또한, 일반적으로 고령군에서의 감염율이 더 높으므로, 고령자에의 투여에는 주의를 기울여야 한다.

10. 과량투여 시의 처치

과량투여 사례는 보고되지 않았다. 독성을 나타내지 않고 단일용량으로 20 mg/kg까지 투여된 바 있다. 과량투여가 일어난 경우에는 환자에게 이상사례 또는 효과와 관련한 증상/징후가 있는지 관찰하고, 즉시 적절한 대증요법을 행해야 한다.

11. 적용상의 주의

무균기법을 사용한다.

1) 이 약은 바이알 당 인플릭시맵 100 mg을 포함하고 있으므로, 투여량을 계산하여 필요한 바이알 수 및 전체를 용해시킬 용액량을 계산한다.

2) 21-게이지(0.8 mm) 이하의 바늘을 가진 주사기로 이 약 1 바이알을 주사용 증류수 10 mL에 용해시킨다. 용해된 액은 1 mL 당 10 mg의 인플릭시맵을 함유하게 된다.

바이알 마개를 열고 알코올 솜으로 닦는다. 고무마개의 중앙에 주사기 바늘을 넣어 주사용 증류수를 바이알의 유리벽을 따라 넣는다. 진공상태가 유지되지 않은 바이알은 사용하지 않는다. 바이알을 가만히 돌려 분말을 용해시킨다. 이 때, 지속적이거나 격렬한 교반은 피하며, 절대로 흔들지 말아야 한다. 거품이 형성될 수도 있다. 용액을 5분간 그대로 둔다. 용액이 무색에서 옅은 황색/유백색인지 확인한다. 인플릭시맵은 단백질이므로 미세한 반투명 입자가 약간 나타날 수 있다. 만일 불투명한 입자, 변색 또는 그 밖의 이물질이 존재하면 사용해서는 안 된다.

3) 조제할 이 약의 총 용액을 0.9% 생리식염 주사액으로 희석하여 250 mL가 되도록 한다. 용해된 약액을 기타의 다른 희석제로 희석하지 않는다. 조제할 이 약의 총 용량과 같은 분량을 0.9% 생리식염 주사액 250 mL 병 또는 주입백으로부터 빼내고 조제할 이 약의 총 분량을 서서히 주입한다. 부드럽게 혼합한다. 주사액량이 250mL 보다 큰 경우, 대량 주입백(예. 500mL 및 1000mL)을 사용하거나 다수의 250mL 주입백을 사용하되 주입용액의 농도가 4mg/mL를 넘지 않도록 한다.

4) 주입용액은 2 mL/분 이하의 속도로 2시간 이상에 걸쳐 투여하며, 일렬의(in-line), 멸균성 비발열성 단백결합이 적게 되는 필터(구멍크기 1.2 ㎛ 이하)를 가진 주입세트를 사용한다. 인플릭시맵은 보존제를 함유하고 있지 않으므로, 용해 및 희석한 3시간 이내에 주입을 시작할 것이 권장된다. 인플릭시맵을 철저한 무균상

태에서 용해, 희석하였다면 이 주입액은 2~8℃에서 보관하였을 때 24시간 이내에 사용할 수 있다. 사용하고 남은 용액은 버린다.

5) 이 약은 다른 약물과 병용 투여하였을 때의 물리적, 생화학적 배합적합성에 대한 연구는 수행된 바 없으므로, 이 약과 다른 약물과 병용하여 같은 정맥주입 관에 넣지 않도록 한다.

6) 투여 전 육안으로 주사액의 변색 및 미립자 혼입여부를 관찰한다. 불투명한 입자, 변색, 이물질이 육안으로 보이면 사용하지 않는다.

7) 사용하고 남은 용액 또는 의료폐기물은 규정에 따라 폐기해야 한다.

12. 저장상의 주의

1) 냉장온도(2~8℃)에서 보관한다.

2) 사용기간이 지난 약은 사용해서는 안 된다.

13. 기타

1) 대조약과의 동등성

이 약은 품질, 비임상, 임상 시험 결과 대조약과의 동등성이 입증되었다.

2) 이 약과 대조약의 동등성을 증명하기 위한 임상시험에서 류머티스성 관절염 환자와 강직성 척추염 환자 총 439명에게 이 약을 투여하였다. 250명의 강직성 척추염 환자를 대상으로 진행된 임상약리시험에서 항정상태인 치료 후 22주와 30주 사이에 혈중농도 곡선하면적(AUC_{τ}) 및 최대 혈청농도($C_{max,ss}$)에서 약물동태학적으로 동등하게 나타났다. 606명의 류머티스성 관절염 환자를 대상으로 진행된 치료적 확증시험에서 치료 후 30 주차에 임상반응(ACR20)을 달성한 시험대상자의 비율은 이 약을 투여한 군[60.9%(184/302)]과 대조약군 [58.6%(178/304)]이 통계학적으로 동등하게 나타났다.