사용상의주의사항

이 약은 루센티스주10밀리그램/밀리리터(라니비주맙,유전자재조합)을 대조약으로 한 동등생물의약품이다.

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 라니비주맙 또는 이 약의 성분에 과민증인 환자

2) 환자안구 또는 안구 주변의 감염이 있거나 감염이 의심되는 환자

3) 중증의 안내 염증이 있는 환자

2. 약물이상반응

신생혈관성 (습성) 연령관련 황반변성

라니비주맙이 투여된 3개의 3상 임상시험 (MARINA, ANCHOR 및 PIER)에 참여한 환자 중 안전성(분석)군 1,315명의 신생혈관성(습성) 연령관련 황반변성 환자에 대하여 안전성 분석을 시행하였다. 환자들은 24개월 동안 라니비주맙을 투여받았으며 440명의 환자가 추천용량인 0.5 mg을 투여받았다.

유리체내 주사와 관련하여 안구내염, 열공망막박리, 망막열공, 의인성 외상성 백내장 등의 중대한 이상사례가 발생하였다. 라니비주맙 투여 환자들에서 관찰된 기타 중대한 안구관련 이상사례로는 안내 감염과 안압증가가 있었다.

아래에 나열된 이상사례는 3개의 임상시험 모두에서 대조군(위약 또는 베르테포르핀 PDT)을 투여받은 환자에서보다 라니비주맙 0.5 mg를 투여받은 환자에서 더 높은 비율로 (적어도 2%) 발생하였다. 따라서 이것은 잠재적인 약물 이상반응으로 여겨진다. 아래 안전성정보는 병용 투여된 라니비주맙 0.5 mg투여군의 440명 환자에서 발생한 모든 주사과정 관련 및 잠재적인 약물관련 이상사례를 포함한다.

Antiplatelet Trialists' Collaboration에서 정의된 것처럼 혈관질환에 의한 사망, 치명적이지 않은 심근경색, 치명적이지 않은 허혈성 뇌졸중, 치명적이지 않은 출혈성 뇌졸중을 포함하는 동맥 혈전색전성 반응은 강력한 전신 VEGF 억제와 관련이 있다. 모든 3개의 3상 임상시험(MARINA, ANCHOR 및PIER)의 1년차 결과를 합쳐보았을 때, 전체적인 동맥 혈전색전성 반응은 대조군(1.1%)과 비교시 라니비주맙 0.5 mg을 투여받은 환자(2.5%)에게서 더 높았다. 그러나 MARINA연구의 2년차 결과에서 동맥 혈전색전성 반응의 비율은 라니비주맙 0.5mg로 치료받은 환자와(2.6%) 대조군 (3.2%)사이에서 유사하였다.

당뇨병성 황반부종

라니비주맙의 안전성은 라니비주맙으로 치료한 당뇨병성 황반부종으로 인해 시력이 손상된 환자 각 102명 및 235명을 대상으로 실시한 1년의 위약대조시험(RESOLVE) 및 1년의 레이저 대조시험(RESTORE)에서 평가되었다. 요로감염이 흔하게 관찰되었다. 그 외 보고된 안구 및 비안구적 이상사례는 그 빈도와 중증도에서 신생혈관성 (습성) 연령관련 황반변성 시험 때와 비슷하였다.

완료된 무작위, 이중맹검, 다국가임상시험에서 얻어진 안전성 데이터의 메타 분석 결과, 대조군(0.27/100 patients years)에 비해 라니비주맙 0.5mg로 치료받은 당뇨병성 황반부종 환자군(1.85/100 patients years)에서 심각하지 않은 안구 외 상처 감염/염증의 발생률이 높게 나타났다. 라니비주맙과의 연관성은 밝혀지지 않았다.

망막정맥폐쇄성 황반부종

라니비주맙의 안전성은 라니비주맙으로 치료한 망막분지정맥폐쇄 및 망막중심정맥폐쇄에 따른 황반부종으로 인해 시력이 손상된 환자 각 264명 및 261명을 대상으로 실시한 12개월의 BRAVO 및 CRUISE 시험에서 평가되었다. 두 시험에서 보고된 안구 및 비안구적 이상사례는 그 빈도와 중증도가 신생혈관성 (습성) 연령관련 황반변성 시험 때와 비슷하였다.

병적근시로 인한 맥락막 신생혈관 형성

라니비주맙의 안전성은 라니비주맙으로 치료한 병적근시로 인한 맥락막 신생혈관 형성 환자 224명을 대상으로 실시한 12개월의 임상시험(RADIANCE)에서 평가되었다. 이 시험에서 보고된 안구 및 비안구적 이상사례는 그 빈도와 중증도가 신생혈관성(습성) 연령관련 황반변성 시험 때와 비슷하였다.

병적근시 또는 신생혈관성 연령관련 황반변성 이외의 원인으로 인한 맥락막 신생혈관 형성

라니비주맙의 안전성은 라니비주맙으로 치료한 병적근시 또는 신생혈관성 연령관련 황반변성 이외의 원인으로 인한 맥락막 신생혈관 형성 환자 171명을 대상으로 실시한 12개월의 임상시험(MINERVA)에서 평가되었다. 이 시험에서 보고된 안구 및 비안구적 이상사례는 그 빈도와 중증도가 신생혈관성 연령관련 황반변성 시험 때와 비슷하였다.

당뇨병성 망막병증

라니비주맙의 안전성은 라니비주맙으로 치료한 증식성 및 중간 정도의 중증(moderately severe)에서 중증(severe)의 비증식성 당뇨망막병증 환자 395명을 포함하는 24개월의 임상시험(Protocol S) 및 임상시험 RESTORE, REVEAL, REFINE에서 평가되었다. 시험에서 보고된 안구 및 비안구적 이상사례는 당뇨망막병증을 가진 당뇨환자에게서 예상되는 것과 비슷하거나, 그 빈도와 중증도가 신생혈관성 (습성) 연령관련 황반변성 시험 때와 비슷하였다.

임상시험에서 나타난 이상반응 요약

아래는 임상시험에서 나타난 이상반응을 기관 및 장기별로 빈도가 높은 것에서 낮은 것의 순서로, 각각의 빈도 분류 내에서는 중증도가 낮아지는 순서대로 이상반응을 기재하였다.

(매우 흔하게(1/10 이상), 흔하게(1/100~1/10), 흔하지 않게(1/1,000~1/100), 드물게(1/10,000~1/1,000), 매우 드물게(1/10,000미만)

신경계통 장애

매우 흔하게 : 두통

흔하게 : 뇌졸중

안구 장애

매우 흔하게 : 결막출혈, 안구동통, 유리체부유물, 망막출혈, 유리체박리,안구자극, 이물감, 시야장애, 눈꺼풀염, 안구충혈, 안구건조, 유리체염, 안구내염증, 눈물분비증가, 안구소양증

흔하게 : 안구불쾌감, 결막충혈, 후낭혼탁, 결막염, 망막상피세포분리, 망막변성, 망막장애, 망막박리, 망막열공, 망막색소상피열공, 시력 감소, 유리체출혈, 유리체장애, 포도막염, 홍체염, 홍체섬모체염, 백내장, 낭밑백내장, 반점성 각막염, 각막찰과상, 전방흐림, 시력흐림, 주사부위 출혈, 안구출혈, 알러지성 결막염, 안구분비물, 광시증, 눈부심, 눈꺼풀부종, 안구동통

흔하지 않게 : 각막병증, 각막선, 안구내염, 눈꺼풀 자극, 실명, 각막부종, 전방축농, 충혈, 홍채유착, 각막축적, 주사부위 통증, 주사부위 자극, 비정상적 안구감각

기관지, 흉부 및 종격 장애

흔하게 : 기침

소화기 장애

흔하게 : 오심

피부 및 피하 조직 장애

흔하게: 알러지 반응 (발진, 두드러기, 소양증, 홍반)

근골격계 및 결합조직 장애

매우 흔하게 : 관절통

감염

매우 흔하게: 상기도 감염

흔하게 : 인플루엔자, 요로 감염*

*당뇨병성 황반부종에서만 관찰됨.

혈액 및 림프계 이상

흔하게: 빈혈

정신 질환

흔하게: 불안

기타

매우 흔하게: 안내압 증가

국내 시판 후 조사결과 [루센티스주(라니비주맙)]

(1) 국내에서 6년 동안 3995명(신생혈관성 (습성) 연령관련 황반변성 환자 3992명(중심성 망막증, 망막하 신생혈관막, 망막색소상피박리 각 1명 포함), 망막중심정맥폐쇄성 황반부종 (CRVO) 환자 1명, 망막분지정맥폐쇄성 황반부종 (BRVO) 환자 2명)을 대상으로 실시한 시판 후 사용성적조사 결과, 이상사례 발현율은 2.33%(93명/3995명, 104건)이었고, 이 중 라니비주맙과 인과관계를 배제할 수 없는 약물이상반응 발현율은 1.45%(58명/3995명, 66건)로 결막출혈 13건, 안내이물감 8건, 안구동통 7건, 망막색소상피열공, 두통 각 4건, 망막출혈, 결막충혈, 안구충혈 각 3건, 유리체부유물, 각막미란, 시력흐림, 안압증가 각 2건, 유리체출혈, 안구불쾌감, 망막박리, 시력감소, 전방염증, 녹내장, 저안압, 허혈성시신경병증, 어지러움, 오심, 안구내염, 골수형성이상증후군, 두드러기 각 1건이 보고되었다. 중대한 이상사례는 0.18%(7명/3995명, 11건)로 망막출혈, 유리체출혈 각 3건, 망막박리 2건, 망막색소상피열공, 녹내장, 골수형성이상증후군 각 1건이 보고되었다. 이 중 본 제와 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응 발현율은 0.10%(4명/3995명, 7건)로 망막출혈 2건, 망막색소상피열공, 유리체출혈, 망막박리, 녹내장, 골수형성이상증후군 각 1건이 보고되었다. 예상하지 못한 이상사례 발현율은 0.28%(11명/3995명, 12건)로 어지러움 3건, 폐쇄각녹내장, 맥락막박리, 녹내장, 저안압, 허혈성시신경병증, 설사, 비인두염, 주사부위반응, 골수형성이상증후군 각 1건이 보고되었다. 이 중 라니비주맙과 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응 발현율은 0.10%(4명/3995명, 5건)이었다. 중대하고 예상하지 못한 이상사례 발현율은 0.03%(1명, 2건)이며, 녹내장, 골수형성이상증후군 각 1건 보고되었다.

(2) 라니비주맙에 대한 국내 재심사 이상사례 및 자발적 부작용 보고자료를 국내 시판 허가된 모든 의약품을 대상으로 보고된 이상사례 보고자료(1989-2013.12.)와 재심사 종료시점에서 통합평가한 결과, 다른 모든 의약품에서 보고된 이상사례에 비해 라니비주맙에서 통계적으로 유의하게 많이 보고된 이상사례 중 새로 확인된 것들은 다음과 같다. 다만, 이 결과가 해당성분과 다음의 이상사례간에 인과관계가 입증된 것을 의미하는 것은 아니다.

- 시각장애 : 녹내장

3. 일반적 주의

1) 유리체내 투여 관련 반응

- 이 약은 반드시 유리체 주사로만 투여되어야 한다.

- 이 약을 포함하여 일반적으로 유리체내 주사는 안내염, 안내감염, 열공망막박리, 망막열공, 의인성 외상성 백내장을 동반할 수 있다.

- 이 약 투여 시에는 항상 적절한 무균주사기술을 실시하도록 한다. 또한, 감염 발생시 조기 치료할 수 있도록 주사 후 1주일 동안 환자를 모니터링 한다. 환자는 안구내염이나 위에 언급된 반응을 암시하는 증상이 나타났을 때 지체 없이 보고해야 한다.

- 성인에게서, 라니비주맙 투여 후 60분 이내에 일시적 안압증가가 나타날 수 있으며, 지속적인 안압증가 또한 보고된 바 있다. 안압과 시신경 유두 관류는 적절하게 모니터링 하고 유지시킨다.

2) 동맥 혈전 색전증

- 유리체내에 혈관 내피 성장 저해제 투여 후 동맥 혈전 색전증이 발생할 잠재적인 위험이 있다. 제 3상 임상시험에서, 동맥 혈전 색전증에 대한 전체 빈도는 라니비주맙 투여군 과 대조군 사이에 유사하였다. 라니비주맙 0.5mg 투여군으로 치료된 환자에서 라니비주맙 0.3 mg 또는 대조군으로 치료된 환자에서보다 숫자적으로 더 높은 뇌졸중 발생률이 관찰되었으나, 그 차이는 통계적으로 유의하지 않았다. 뇌졸중 발생률의 차이는 이전 뇌졸중 병력 또는 일과성 허혈 발작과 같은 뇌졸중 위험 요소가 있는 환자에게서 더 커질 수 있다. 따라서 이러한 환자들은 라니비주맙의 치료가 적절한지 그리고 잠재적인 위험을 상회하는 유익성이 있는지에 대하여 전문의에 의해 주의 깊게 평가되어야 한다.

3) 면역원성

- 모든 치료용 단백질 약물과 마찬가지로, 라니비주맙은 잠재적인 면역원성이 있다.

4) 양안 치료

- 라니비주맙을 양쪽 눈에 동시에 투여할 경우의 유효성은 연구된 바 없으며, 전신성 이상반응의 위험이 증가함을 보이는 데이터는 없다.

5) 환자군에 대한 한정된 자료

- 라니비주맙은 활동전신감염 환자 또는 망막분리증 또는 황반원공과 같은 눈의 이상이 있는 환자에서 연구된 바 없다.

6) 기타

- 환자들은 안내 감염의 중증도가 증가하여 안내 항체 형성의 임상적 징후가 될 수 있을 경우에는 보고하도록 지시되어야 한다. 라니비주맙은 이전 유리체내 주사를 받은 환자에 대해서는 연구된 바 없다. 라니비주맙은 다른 항-VEGF 제제 (전신 혹은 안구)와 동시에 투여되어서는 안된다.

- 다음과 같은 경우에 투여는 보류되어야 하며 치료가 다음 계획된 치료보다 빨리 재개되어서는 안 된다. · 최대 교정 시력(BCVA)이 마지막 시력 평가와 비교시 30 시표 이상 감소했을 경우

· 안압이 30mmHg 이상일 경우

· 망막 열공

· 중심와를 포함한 망막 하 출혈시, 또는 출혈의 크기가 전체병변 부위의 50% 이상일 경우

· 이전 혹은 이후 28일내에 안내 수술을 수행하였거나 계획된 경우

치료는 열공 망막 박리 혹은 3기 또는 4기의 황반 원공이 발생했을 시 중단되어야 한다.

4. 상호작용

라니비주맙에 대한 상호작용 시험은 공식적으로 실시되지 않았다.

당뇨병성 황반 부종 및 망막분지정맥폐쇄성 황반 부종 환자에서 라니비주맙 및 레이저 광응고술의 보조 사용

라니비주맙은 임상시험에서 레이저 광응고술과 병용투여 된 경험이 있다. 같은 날 병용시, 광응고술을 시행한 뒤 적어도 30분 후에 라니비주맙이 투여되어야 한다. 라니비주맙은 이전에 레이저 광응고술을 받았던 환자에게 투여될 수 있다.

병적근시로 인한 맥락막 신생혈관 형성에 따른 시력 손상의 치료

병적근시로 인한 맥락막 신생혈관 형성에 따른 시력 손상의 치료에서 라니비주맙과 비쥬다인(베르테포르핀)의 병용투여에 대한 임상적 경험은 없다.

5. 가임여성, 임주 및 수유부에 대한 투여

가임여성

- 임신의 가능성이 있는 여성은 치료 기간 중에 효과적인 피임법을 사용해야 한다.

임부

- 임신 중 라니비주맙에 노출되었던 임상 시험 자료는 없다.

- 사이노몰거스 원숭이를 대상으로 한 연구에서 라니비주맙은 임신 또는 배자/태자 발생에 직접 또는 간접적 유해성을 나타내지 않았다.

- 라니비주맙의 안구 투여 후 전신 노출은 낮다. 하지만 기전을 고려했을 때 라니비주맙은 잠재적으로 최기형성 및 배자/태자 독성이 있는 것으로 여겨져야 한다. 따라서 라니비주맙의 유익성이 태아에 잠재적 위험을 상회하는 경우가 아니면 임신 중에 투여되어서는 안 된다. 임신을 원하는 여성이 라니비주맙으로 치료받은 경우, 마지막 투여일로부터 적어도 3개월 후에 임신하는 것이 추천된다.

수유부

- 제한적인 자료에 따르면 라니비주맙은 모유로 이행되며 모유 VEGF 수치를 억제할 수 있다. 라니비주맙이 모유수유를 받는 영아 혹은 모유 생성 및 분비에 미치는 영향은 알려져 있지 않다. 라니비주맙을 사용하는 동안에 모유수유는 추천되지 않는다. 라니비주맙 투여 시 모유수유를 통한 발달 및 건강상의 이점은 라니비주맙에 대한 산모의 임상적 필요성 및 라니비주맙으로부터 모유수유를 받는 영아에게 발생할 수 있는 잠재적인 부작용과 함께 고려되어야 한다.

수태능

- 수태능과 관련된 자료는 없다.

6. 소아에 대한 투여(18세 미만)

소아 및 청소년에 대한 라니비주맙의 안전성 및 유효성에 대한 자료가 충분하지 않기 때문에 라니비주맙의 사용은 추천되지 않는다. 맥락막 신생혈관 형성에 따른 시력 손상이 있는 12세~17세 청소년 환자에서 제한된 투여 경험이 있다.

7. 고령자에 대한 투여(만 65세 이상)

고령자에서 라니비주맙의 용량 조절은 필요하지 않다. 75세 이상의 당뇨병성황반부종 환자에 대한 투여 경험은 제한적이다.

8. 신장애 환자에 대한 투여

신장애 환자에서 라니비주맙의 용량 조절은 필요하지 않다.

9. 간장애 환자에 대한 투여

라니비주맙은 간장애 환자에 대한 연구가 시행되지 않았다. 그러나 이러한 환자군에 대한 특별한 고려는 필요하지 않다.

10. 운전 및 기계 조작

라니비주맙 치료과정은 일시적인 시각 장애를 유도하여 운전이나 기계를 사용하는데 영향을 미칠 수 있다. 이러한 증상을 경험한 환자들은 이러한 일시적인 시각 장애가 진정되기 전까지 운전이나 기계 조작을 해서는 안 된다.

11. 과량 투여시 처치

습성 연령관련 황반변성에 대한 임상시험 및 시판 후 조사 자료에서 과량투여(권장된 0.05mL보다 많은 양을 주사한 경우)가 보고되었다. 과량투여와 관련된 가장 빈번한 이상반응은 안압의 증가와 안구 통증이었다. 만약 과량 투여가 발생하면, 안압을 모니터링 하고 치료해야 하며, 필요하다고 생각될 경우 의사와 상담해야 한다.

임상시험에서, 습성 연령관련 황반변성 및 당뇨병성 황반부종 환자에게 1회 주사량 0.05~0.10mL 중 라니비주맙으로써 2mg까지 투여된 바 있다. 안구 및 전신 이상반응의 유형과 빈도는 라니비주맙 0.5mg(0.05mL 중)의 것과 동등하였다.

12. 적용상의 주의

이 약 한 프리필드시린지는 반드시 성인을 대상으로 일회 투여 용도로만 사용한다. 주사 후 사용하지 않은 약은 반드시 폐기한다.

모든 비경구로 사용되는 의약품에서처럼, 이 약은 투여 전 변색 및 미립자에 대한 시각적 조사를 해야 한다.

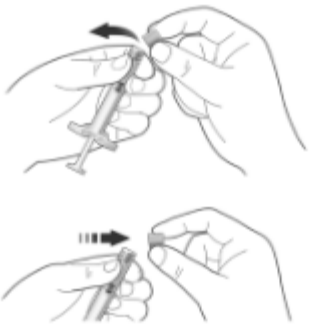
주사과정은 무균 상태 하에서 실시되어야 하며, 이는 시술시 손의 소독, 무균 장갑, 무균 천, 무균의 검안경(또는 이와 동등한)을 포함한다. 무균 천자술 도구는 예방적 조치로서 준비되어야 한다. 과민반응에 대한 환자의 병력은 유리체내 주사 전에 주의 깊게 평가되어야 한다. 주사 전 적절한 마취제와 안구주변의 피부, 눈꺼풀, 안구 표면을 소독하기 위한 광범위 살균제가 투여되어야 한다.

프리필드시린지는 무균상태이다. 프리필드시린지의 포장이 손상된 경우, 사용하지 않는다. 트레이가 봉함상태를 유지하지 않으면 프리필드시린지의 무균성은 보증할 수 없다. 만약 주사액이 변색, 혼탁, 또는 미립자가 있는 경우 프리필드시린지를 사용하지 않는다.

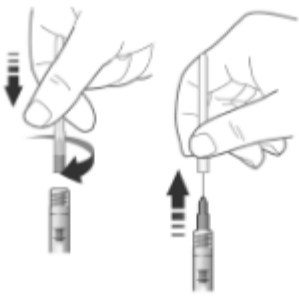
유리체내 투여를 위하여 30 G × 1/2인치의 주사침이 사용되어야 한다,

봉함된 트레이의 개봉 및 이후의 단계는 무균상태 하에서 실시되어야 하며 용량은 0.05mL로 설정되어야 한다.

사용방법은 다음과 같다.



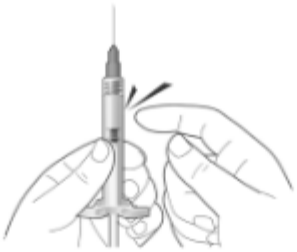
1 시린지 캡을 시계 반대방향으로 돌려 분리 후, 폐기한다.



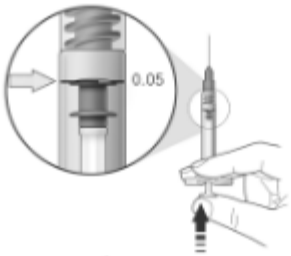
2 30G x 1/2 인치의 멸균 주사침을 시린지의 루어락 (Luer Lock) 위에서 돌려 시린지에 견고하게 장착한다.

3 조심스럽게 주사침 뚜껑을 위로 잡아당겨 제거한다.

* 어떠한 경우에도 주사침을 닦지 않는다.



4 주사침이 위로 향하도록 시린지를 잡는다. 만약 기포가 있는 경우, 기포가 시린지의 윗부분까지 올라갈 때 까지 손가락으로 시린지를 부드럽게 두드린다.



5 시린지를 눈높이로 들고 플런저 고무마개 (Rubber stopper)의 돔 부분의 아래 모서리가 시린지에 표시된 선과 일치될 때까지 플런저를 서서히 밀어 올린다. 무균 상태를 유지하기 위해 플런저를 뒤로 당기지 않도록 주의한다.

* 이 과정을 통해 공기 및 과량의 주사액을 배출하고, 0.05 mL의 투여량을 설정한다.

6 주사바늘은 수평의 경선을 피하면서 안구의 중심을 향하여 각막 윤부 뒤 3.5 ~ 4.0 mm 지점에서 유리체강 안으로 삽입되어야 한다.

7 0.05 mL 분량의 주사액이 주입되도록 플런저 고무마개 (Rubber stopper)가 시린지의 끝에 닿을 때까지 천천히 주사한다.

8 반복적인 시술을 위해, 공막의 주사부위는 이전부위와 겹쳐지지 않도록 교대로 투여되어야 한다.

9 주사 후, 주사침 뚜껑을 다시 닫거나, 시린지에서 주사침을 분리하지 않는다. 주사침과 함께 사용한 시린지를 폐기한다.

13. 보관 및 취급상의 주의사항

이 약은 2~8℃에서 냉장보관하며 얼려서는 안 된다. 포장에 표시된 사용기간이 지난 것은 사용하지 않는다.
이 약 프리필드시린지는 차광상태로 보관되어야 하며, 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

이 약 프리필드시린지 사용 전, 봉함된 트레이 상태로 실온(25℃)에서 24시간까지 보관할 수 있다.

이 약 0.165mL이 염소화-이소부틸렌-이소프렌 플런저 고무마개, 염소화-이소부틸렌-이소프렌 고무와 흰색의 폴리프로필렌으로 구성된 시린지 캡, 루어락 형태의 프리필드실린지(사이클로 올레핀 폴리머 재질)에 들어있다. 프리필드시린지는 밀대(Plunger rod) 및 손잡이 지지대(finger grip)를 가지며 봉함된 트레이 안에 포장된다.

한 개의 포장은 프리필드시린지 1개를 포함한다.

14. 기타

망막중심정맥폐쇄성(Central Retinal Vein Occlusion) 및 망막분지정맥폐쇄성(Branch Retinal Vein Occlusion) 황반 부종에 의한 시력 손상의 치료

망막분지정맥폐쇄 및 망막중심정맥폐쇄에 따른 황반부종으로 인해 시력이 손상된 환자 각 265명 및 262명에게 라니비주맙을 투여한 BRAVO 및 CRUISE시험 결과, BRAVO시험 (망막분지정맥폐쇄성 황반부종)에서는 3개월째 5글자 이하의 개선을 보인 환자 26명 중 15명이 추가 투여에 의해 3개월 이후 0글자 이상의 시력 변화를 보였다.

이에 비해 CRUISE 시험(망막중심폐쇄성 황반부종)에서는 3개월째 3글자 이하의 개선을 보인 환자 17명 중 6명이 추가 투여에 의해 0글자 이상의 변화를 나타낸 것으로 보고되었다.