



【원료약품 및 분량】 1 바이알(15mL) 중

- 유효성분: 나탈리주맙(별규) - 300mg
- 첨가제(안정제): 폴리소스베이트80 - 3.00mg
- 기타 첨가제: 인산이소수나트륨일수화물, 인산일수소나트륨칠수화물, 염화나트륨, 주사용수

【성상】

무색, 투명~약간 탁한액이 투명한 유리바이알에 든 주사제

【효능효과】

다음의 환자군에서 고활성인 재발 이상성 다발성 경화증(RRMS)의 단독 질병안화요법

- 인터페론 베타 치료에도 불구하고 높은 질병 활성을 나타내는 18세 이상 성인 환자:

이들 환자는 인터페론 베타의 완전하고 적절한 치료과정(일반적으로 최소한 1년 이상)에서 실패한 환자를 말한다. 환자는 치료 중 전년도에 최소한 1년 이상의 재발 경향이 없거나, 두개골 자기공명영상(MRI)에서 9개 이상의 T2-고강도 병변 또는 1개 이상의 가돌리늄 증진 병변을 보여야 한다. “비반응자(non-responder)”는 전년도에 비해 재발률이 변하지 않거나 증가하는 환자 또는 증도가 심한 재발이 지속되는 환자로 정의된다.

- 빠르게 진행하는 중증의 재발 이상성 다발성 경화증인 18세 이상 성인 환자:

이들 환자는 1년에 2번 이상의 일상생활에 영향을 미치는 재발을 경험하면서 이전의 최근 MRI와 비교해서 T2 병변 부하(lesion load)가 뚜렷하게 증가했거나 뇌 MRI에서 1개 이상의 가돌리늄 증진 병변이 있는 환자로 정의된다.

【용법용량】

매 4주마다 이 약 300mg을 정맥 정적 주사로 투여한다.

6개월 이상의 투여에도 치료의 유효성을 보이지 않는 환자에 대해서는 치료적용 여부를 신중하게 재검토해야 한다.

대조군 대비 이중눈가림 임상시험을 통해 2년간의 나탈리주맙에 대한 안전성 유효성 데이터가 확보되었다. 2년 이후의 지속적용 시효는 이과와 위험 가능성을 대한 재평가 이후에 고려되어야 한다.
진행성 다발소성 백질뇌증의 위험성이 증가하는지 여부는 모니터링 해야 함이다.
이 약을 투여하기 전에 치료기간, 면역억제제와 같은 여부 및 JC 바이러스 항체의 존재 여부와 같은 진행성 다발소성 백질뇌증의 위험요소에 관한 정보를 다시 제공 해야한다. 재투여의 효능은 입증되지 않았다.

【사용상의 주의사항】

<div><div>1. 경고</div></div> <ul style="list-style-type: none">이 약 투여시 진행성 다발소성 백질뇌증 발생 위험이 있다.
<div><div>2. 다음 환자에는 투여하지 말 것</div></div> <ol style="list-style-type: none">이 약 또는 이 약의 구성성분에 과민증인 환자 진행성 다발소성 백질뇌증 환자 기회감염의 위험이 증가된 환자 (현재 면역억제제를 투여받고 있거나 이전 치료에 의해 면역손상 있는 환자를 포함한다.) 다른 질병완화요법과 병용하여 사용하지 말 것 평형저지세포요법을 제외한 알려진 활성 약성중양 환자 만 18세 미만의 소아 및 청소년
<div><div>3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것</div></div> <p>진행성 다발소성 백질뇌증(progressive multifocal leukoencephalopathy, PML)</p>

이 약의 치료는 JC바이러스에 의한 기회 감염의 일종인 진행성 다발소성 백질뇌증의 위험증가와 관련되어 있어 치명적인 또는 심각한 장애를 초래할 수 있다. 진행성 다발소성 백질뇌증 발병의 증가 위험 때문에 이 약 치료의 이익 및 위험은 환자별로 전문의에 의해 개별적으로 고려되어야 한다; 이 약 치료 동안 계속 정기적으로 환자를 모니터링해야 하며, 환자와 환자를 돌보는 사람에게 진행성 다발소성 백질뇌증의 초기 증상 및 징후에 대해 교육을 제공하여야 한다. 이 약 치료를 받은 환자에서 JC 바이러스성 과립세포 신경세포병증(CV granule cell neuropathy, GCN)이 보고되었으며 해당 질환 또한 JC 바이러스에 의해 유발된다. JC바이러스성 과립세포 신경세포병증과 진행성 다발소성 백질뇌증의 증상(소뇌중추군)은 유사하다.

다음 각각의 위험요소는 진행성 다발소성 백질뇌증의 위험도 증가와 관련되어 있다.

- JC 바이러스에 대한 항체 보유
- 치료기간, 특히 2년 이상의 치료. 2년 후 모든 환자들에게 이 약 치료시의 진행성 다발소성 백질뇌증 위험성을 다시 알려야 한다.
- 이 약을 투여하기 전 면역억제제를 투여 받은 경우 JC 바이러스 항체에 양성을 보인 환자는 JC 바이러스 항체 음성인 환자보다 높은 진행성 다발소성 백질뇌증 위험도를 보인다. 위의 3가지 위험요소를 모두 가지고 있는 환자(2년 이상의 치료, 이 약 투여 전 면역억제제 투여, JC 바이러스 항체 보유)의 경우 진행성 다발소성 백질뇌증 위험도가 현저히 높다.

JC바이러스 항체 양성을 보이지만 이 약 투여 전 면역억제제 투여를 받지 않았던 환자의 경우에는 JC 바이러스 항체반응의 정도(index)가 진행성 다발소성 백질뇌증의 위험도와 관련이 있다.

위험도가 높은 환자에 대해서는 이익이 위험도를 상회하는 경우에만 치료가 계속되어야 한다(위험요소 별 다발소성 백질뇌증 위험도는 ‘의사용 자료집’ 참고).

항-JC 바이러스 항체 검사

항-JC 바이러스 항체에 대한 검사는 이 약의 투여로 인한 진행성 다발소성 백질뇌증의 위험을 예측하는데 도움을 줄 수 있다. 이 약의 투여 전 도는 이 약을 투여받고 있으나 항체 여부를 알지 못하는 환자들에 대해 혈청 항-JC 바이러스 항체 검사를 권장한다. 항-JC 바이러스 항체에 음성인 환자들도 여전히 새로운 JC 바이러스 감염, 파동성 항체(fluctuating antibody status) 또는 위음성 결과(false negative test result) 결과로 인하여 진행성 다발소성 백질뇌증의 위험이 있을 수 있다. 항-JC 바이러스 음성인 환자들은 6개월마다 재검사를 할 것을 권장한다. 낮은 수준(Index)의 항-JC 바이러스 양성인면서 이 약 투여 전 면역억제제 투여를 받지 않았던 환자들은 치료 시작 후 2년에 도달하면 6개월마다 재검사를 할 것을 권장한다.

항-JC 바이러스 항체 검사(ELISA)는 진행성 다발소성 백질뇌증을 진단하는 데 사용되어서는 안 된다. 혈장교환술(Plasmapheresis, PLEX) 또는 정맥내 면역글로불린(Ivlg) 사용시 혈청 항 JC 바이러스 항체검사의 결과에 큰 영향을 미칠 수 있다. 항 JC 바이러스 항체검사는 혈청교환(PLEX)후 2주 이내 또는 정맥내 면역글로불린(Ivlg) 투여 후 6개월 이내(즉, 면역글로불린 반감기의 5배)에 수행되어서는 안 된다.

항-JC 바이러스 항체 검사에 대한 추가 정보는 ‘의사용 자료집’을 참고한다.

진행성 다발소성 백질뇌증의 MRI 스캔링 검사

이 약 치료 전, 최근(일반적으로 3개월 이내)의 MRI 검사 결과가 있어야 하고, 치료 후 1년에 1번 이상 재검사를 해야 한다. 진행성 다발소성 백질뇌증의 위험도가 높은 환자들에 대해서는 간혹 뇌내 프로토콜을 사용한 MRI 검사를 보다 자주 (예: 3개월~6개월마다) 수행하는 것을 고려해야 한다.

- 진행성 다발소성 백질뇌증의 3가지 위험요소를 모두 가지고 있는 환자(이 약으로 2년 이상 치료, 항-JC 바이러스 항체 양성, 이 약 투여 전 면역억제제 투여)

또는

- 2년 이상 이 약으로 치료받았고, 높은 수준(index)의 항-JC바이러스 항체 양성인면서 이 약 투여 전 면역억제제 투여를 받지 않았던 환자

최근 자료에 따르면 항-JC바이러스 항체수준(index) 가 0.9 보다 낮거나 같은 경우에는 진행성 다발소성 백질뇌증의 위험성이 낮지만, 2년 이상 이 약으로 치료받았고 항체수준이 1.5 보다 높은 환자에서는 진행성 다발소성 백질뇌증의 위험성이 현저히 증가한다(상세 내용은 ‘의사용 자료집’ 참고).

면역억제효과가 있는 다른 질병완화요법으로부터 이 약으로 전환한 환자에 대한 유효성 및 안전성 평가 연구는 이루어지지 않았다. 이러한 경우에서 진행성 다발소성 백질뇌증의 위험이 증가하는지 여부는 모니터링 있지 않으므로, 이 환자들에 대해 더 자주 모니터링 해야 함이다.(즉, 이전에 면역억제제를 투여받았던 환자와 유사하게 관련)

이 약을 투여한 다발성 경화증 환자에서 신경축삭이 나타나거나 MRI상 새로운 뇌병변이 발견된 경우, 항상 진행성 다발소성 백질뇌증의 감별진단을 고려해야 한다. MRI 스캔 및 뇌척수액의JC바이러스 DNA 양성으로 진단되는 무증상 진행성 다발소성 백질뇌증의 사례가 보고되었다.

진행성 다발소성 백질뇌증 또는 JC바이러스성 과립세포 신경세포병증이 의심된다면, 진행성 다발소성 백질뇌증이 아니라고 판정될 때까지 이 약의 투여를 연기해야 한다.

이 약의 치료시 의사들은 ‘의사용 자료집’의 진행성 다발소성 백질뇌증 관리에 대한 추가 정보를 참고하여야 한다.
진행성 다발소성 백질뇌증 또는 JC바이러스성 과립세포 신경세포병증을 의심할 수 있는 증상인지를 조사해야 한다. 진행성 다발소성 백질뇌증에 대해 약간이라도 의심되는 경우, 의사용 자료집에 기재된 대로, 치료 전 MRI와 비교하여 MRI 스캔하는 것을 포함한 추가 조사, JC 바이러스 DNA에 대한 뇌척수액 검사와 신경학적 검사와 관련된 환자를 포함하여, 이 약의 투여를 다시 시작할 수 있다.

의사들은 특히 환자가 인지하지 못할 수 있는, 진행성 다발소성 백질뇌증 또는 JC바이러스성 과립세포 신경세포병증을 의심할 수 있는 증상이 주의해야 한다.(예, 인지하지 증상, 정신적 증상이나 소뇌중추군). 환자들이 인지하지 못하는 증상에 대해 배우자나 환자를 돌보는 사람들이 알려줄 수 있으므로 이러한 자료를 받고 있다는 사실을 그들에게 알리도록 주의를 주어야 한다.

이 약의 투약 중단 시 진행성 다발소성 백질뇌증이 의심되지 않은 환자들에서 투약 중단 후 진행성 다발소성 백질뇌증이 보고되었다. 환자와 및 의사들은 이 약의 중단 후 약 6개월 동안 동일한 모니터링 방법을 지속적으로 적용해야 하며, 진행성 다발소성 백질뇌증이 의심될 수 있는 새로운 징후 또는 증상에 대한 지속적인 주의를 기울여야 한다.

이 약 치료를 받는 환자에서 진행성 다발소성 백질뇌증이 발생하면 이 약 투약은 영구히 중단되어야 한다.

진행성 다발소성 백질뇌증 환자 중 면역이 약화된 환자들의 경우, 면역계가 회복되면 항상된 결과가 관찰되었다.

진행성 다발소성 백질뇌증과 면역 재구성 열증 증후군 (Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome, IRIS)

면역 재구성 열증 증후군은 이 약에 의해 진행성 다발소성 백질뇌증이 발병한 거의 대부분의 환자에서 이 약 치료를 중단하거나 종료한 이후에, 혈청 교환에 관찰된다. 면역 재구성 열증 증후군은 심각한 신경학적 부작용을 동반하거나 치명적인 진행성 다발소성 백질뇌증 환자에서의 면역 기능 회복의 결과이다. 이 약을 투약한 진행성 다발소성 백질뇌증 환자에서 혈청교환 후 수일~수주 사이에 발생하는 면역 재구성 열증 증후군의 진행 정도를 모니터링하고, 또한 진행성 다발소성 백질뇌증으로부터 회복되는 기간 동안 감염에 대한 적절한 치료가 실시되어야 한다.(의사용 자료집 참고)

다른 기회 감염을 포함한 감염

면역약화가 있는 크로병 환자나 의미 있는 공존질환이 있는 환자에서서 일차적으로 이 약 사용으로 다른 기회감염이 보고되었다. 그러나, 이러한 공존질환이 없는 환자들에게 이 약을 사용하였을 때 기회감염의 증가 위험도도 배제할 수 없다. 기회감염은 이 약 단독치료를 받은 다발성 경화증 환자에서도 확인되었다.

이 약의 치료 시 단순포진 바이러스와 수두-대상포진 바이러스(바리셀라 조스터 바이러스)에 의한 뇌병과 수막염 발생 위험이 증가한다. 시판 후 경험에서, 이 약을 투여받은 다발성 경화증 환자에서 중대하고 생명을 위협하는 때때로 치명적인 사례가 보고되었다. 만약 헤르페스 뇌염이나 수막염이 발생하면 이 약 투여를 중단하고 헤르페스 뇌염이나 수막염에 적절한 치료를 해야 한다.

급성망막괴사(ARN, Acute Retinal Necrosis)는 헤르페스 바이러스 종류(바리셀라 조스터 바이러스) 등에 의해 드물게 발생하는 전격성 바이러스 감염이다. 이 약을 투여 받은 환자에서 급성망막괴사가 발견되었으며 실명의 가능성이 있다. 시력저하, 충혈 및 눈의 통증과 같은 눈 관련 증상을 나타내는 환자에 대해서 급성망막괴사 개발을 위해 망막 스캔링을 해야 한다. 급성망막괴사로 진단된 환자에 대해서는 이 약 투여를 중단을 고려해야 한다.

저방사는 이 약 치료 중 다른 기회감염의 발생 가능성을 인지해야 하며, 이 약으로 치료받은 환자들을 포함한 진단 시에는 이러한 다른 기회 감염들을 포함하여 한다. 기회감염이 의심된다면 추가 조사를 통해 기회감염이 아니라고 판정될 때까지 이 약의 투여를 연기하여야 한다.

이 약 치료를 받는 환자에서서 기회감염이 발생하면 이 약 투약은 영구히 중단되어야 한다.

교육 안내

이 약을 처방하고자 하는 모든 의사들은 의사용 자료집을 잘 읽고 숙지해야 한다. 의사들은 환자와 그 이 약 치료의 위험성과 유익성에 대해 의논하고 < 환자교육카드>를 환자들에게 제공하여야 한다. 어떤 감염이든 발생하면 이 약 치료중이라는 사실을 담당의사에게 알리도록 지시해야 한다.

특히 치료 초기 및 말 동안 이 약 투약을 중단하면 어떤 이 약 치료는 환자에게 조만하여 한다(과민반응 참고).

과민반응

중대한 전신반응을 포함하여 과민반응이 이 약과 연관이 있다. 이러한 과민반응들은 정맥 정적 주사하는 동안이나 정맥 정적 주사 완료 후 1시간까지 주로 발생했다. 과민반응의 위험성은 초기 정맥 주입 시 및 초기 단기 투여(1~2회 주입) 후 장기간(3개월 이상) 동안 치료를 받지 않은 다음 다시 투여한 환자에서 가장 크다. 과민반응의 위험성은 매 투여마다 고르지 않다.

정맥 정적 주사하는 동안과 정맥 정적 주사 완료 후 1 시간 동안 과민반응이 나타나지시 관찰하여야 한다. 과민반응을 관리를 위한 방법은 이음가가 하여야 한다.

과민반응의 증상이나 징후가 처음 발생할 경우 이 약 치료를 중단하고 적절한 치료를 시작한다.

이 약 치료를 받는 환자에서서 과민반응이 발생하면 이 약 치료는 영구히 중단되어야 한다.

면역억제제와의 병용투여

이 약을 다른 면역억제제와 항암요법과 병용하는 것이 유효성 및 안전성을 완전하게 확립되지 않았다. 이러한 병용에는 기회감염을 포함하여 감염의 위험성을 증가시킬 수 있으므로 금기이다.

다발성경화증 환자를 대상으로 하는 임상 3상 시험에서 코르티코스테로이드의 단기 병용으로 재발을 치료하는 것은 감염율을 증가시키는데 관련이 없었다. 코르티코스테로이드의 단기 사용은 이 약과 병용하여 사용될 수 있다.

면역억제제 또는 면역조절요법의 과거 치료경험

면역억제제 치료를 받았던 이력이 있는 환자들은 진행성 다발소성 백질뇌증이 발생할 위험성이 증가할 수 있다.

면역억제효과가 있는 다른 질병완화요법으로부터 이 약으로 전환한 환자에 대한 유효성 및 안전성 평가 연구는 이루어지지 않았다. 이러한 경우에서 진행성 다발소성 백질뇌증의 위험이 증가하는지 여부는 알려지지 있지 않다(즉, 이 환자들에 대해 더 자주 모니터링 해야 함이다.(즉, 이전에 면역억제제를 투여받았던 환자와 유사하게 관련). 진행성 다발소성 백질뇌증의 MRI스캔링검사 함 참고)

이전에 면역억제제를 투여 받았던 환자는 면역기능이 회복되기 위한 충분한 시간이 요구된다. 저방사는 이 약 치료를 시작하기 전에 면역약화 상태의 증가가 없는지 여부를 결정하기 위해 개개인의 경우를 각각 조사해야 한다.

다른 질병완화요법으로부터 이 약으로 전환하는 경우 면역에 대한 추가적인 영향을 받는하는 동시에 질환의 재활성화 위험을 최소화하기 위하여 이전 요법의 반감기와 작용기전을 반드시 고려해야 한다. 이 약의 투여 시작 전에 이전 요법의 면역학적 영향(즉, 혈구감소증)이 회복되었는지 확인하기 위해 림프구를 포함한 전체혈구계산(CBC, complete blood count)이 권장된다.

인터페론베타나 글리티라머아세트산염 치료를 받았던 환자는 호중구감소증, 림프구감소증과 같은 치료관련 이상증상이 없는 경우 이 약 치료로 즉시 전환할 수 있다.

디메틸푸마르산염 치료를 받았던 환자는 이 약 치료 시작 전 림프구수의 회복을 위해 충분한 휴약기를 가져야 한다.

핀골리모드 중단 후, 림프구수는 점진적으로 회복되어 1-2개월내에 정상범위로 회복된다. 이 약 치료 시작 전 림프구수의 회복을 위해 충분한 휴약기를 가져야 한다.

테라플루노마이드는 혈장으로부터 천천히 제거된다. 가속소실과정없는 혈장으로부터의 테라플루노마이드 제거(clearance)에 몇 개월에서 2 년이 이상 소요된다. 테라플루노마이드의 사용상의 주의사항에 정의되어 있는 가속소실과정을 권장하며, 그렇지 않은 휴약기가 3.5개월보다 짧아서는 안 된다. 테라플루노마이드로부터 이 약으로 전환하는 경우에는 면역에 대한 잠재적인 병용효과에 주의를 기울여야 한다.

알렐투주맙은 매우 오랫동안 면역억제효과가 지속된다. 이러한 효과의 실제 지속기간은 알려져 있지 않으므로 알렐투주맙 치료 후 이 약 치료를 시작하는 것은 환자에 따라 이익이 위험을 명백히 상회하는 것으로 평가되는 경우 이외에는 권장되지 않는다.

면역원소

질병의 약화나 투여와 관련된 이상반응의 발생은 이 약에 대한 항체생성을 의미할 수 있다. 이러한 경우 항체의 존재가 조사되어야 하며, 항체의 지속은 실제적인 이 약의 유효성 감소와 과민반응의 발생 증가에 관련이 있으므로 최소 6주 후 확진시험에서도 양성일 경우 이 약 치료는 중단되어야 한다. 처음 이 약을 단기 투여 후 장기간 투여하지 않은 환자의 경우 재투여시 이 약에 대한 항체 생성 또는 과민반응의 위험이 증가하므로 항체 생성여부가 평가되어야 하며 최초 6주 후 확진시험에서도 양성일 경우 이 약 치료는 중단되어야 한다.

간에 미치는 영향

시판 후 단계에서 간 손상과 관련된 중대한 이상반응이 자발적으로 보고되었다. 이와 같은 간 손상은 치료단계의 어느 시점에서도 발생할 수 있고 심지어 초회 투여 이후에도 가능하다. 몇몇의 경우, 이러한 이상반응은 이 약을 재투여 하였을 때 다시 발생하였다. 과거 비정상적 간 검사 수치 기록이 있는 환자들은 중 일부에서 이 약 투여 중 비정상적 간검사의치의 약화를 경험했다. 간 기능 손상이 있는 환자들은 적절히 모니터링되어야 하고, 황달이나 구토와 같이 간 손상의 증상이나 징후가 있을 경우 담당의사에게 연락하도록 지시하여야 한다. 임상적으로 의미 있는 간 손상이 있는 경우 이 약 투여는 중단되어야 한다.

이 약 치료 중단

이 약 치료를 중단하기로 결정한 경우 담당의는 마지막 투여후 약 12주 동안 혈중에 이 약이 남아 있으며 림프구수 증가와 같은 약물동력학적 효과가 전진함을 인지해야 한다. 이 기간 동안 다른 약물치료는 이 약과 병용하여 노출되는 결과를 일으킬 것이다. 임상시험에서 이 기간동안 인터페론이나 글리티라머아세트이드와의 병용투여는 안전성 위험도와 관련성은 없었다. 다발성경화증 환자에서 면역억제제와 병용투여한 정보는 없다. 이 약 중단후에 바로 면역억제제를 사용하는 것은 추가적인 면역억제 효과를 일으킬 수 있다. 이는 환자 개별적으로 신중하게 고려되어야 하며, 이 약의 wash-out 기간을 두는 것이 적절하다. 임상시험에서 재발을 치료하기 위해 스테로이드를 단기 병용한 것은 감염을 증가와 관련이 없었다.

나트륨 함량

이 약은 바이알 당 2.3 mmol (52 mg)의 나트륨을 포함한다. 0.9 % 염화나트륨 100 mL에 희석할 때 이 약은 1회 용량 17.7 mmol (406 mg)의 나트륨을 함유한다. 나트륨 조절 식이 환자에게 투여 시 고려하여야 한다.

4. 이상반응

안전성 개요

이 약을 2년간 1.617명의 다발성경화증 환자에게 투여한 위약대조 임상시험(위약군: 1,135명)에서 치료중단을 요하는 이상반응 발생 환자는 이 약 투여군에서 5.8%(위약군: 4.8%)였다. 2년 이상의 임상시험 기간 중 이상반응을 경험한 환자들은 이 약 투여군에서 43.5%(위약군: 39.1%)였다.

이 약을 다발성경화증 환자에게 권장 용량 투여한 위약대조 임상시험에서 가장 많이 발생한 이상반응은 현기, 구역, 두드러기, 정적 주사 부위 경직으로 보고되었다.

이상반응 목록

이 약 투여군에서 위약군 대비 0.5% 이상 더 많이 발생한 이상반응은 아래 기술되어 있다. 이상반응은 MedDRA 1차 system organ class에 따라 분류되고 해당용어집을 사용하여 기술되었다. 흔하게(≥1/100 ~ <1/10), 흔하지 않게(≥1/1000 ~ <1/100)

다음의 이상반응은 동일한 빈도 내에서는 증중도가 감소하는 순으로 기재되었다.

MedDRA System Organ Class	이상반응	발생빈도
감염과 침습	요로감염	흔하게
	비인두염	흔하게
면역계	과민반응	흔하지 않게
	두통	흔하게
	현기	흔하게
신경계	진행성 다발소성 백질뇌증(PML)	흔하지 않게
	구역	흔하게
위장관계	구토	흔하게
	구역	흔하게
근골격계 및 운동결계	관절통	흔하게
	경직	흔하게
일반 위 주사부위	발열	흔하게
	무력감	흔하게

이상반응에 대한 설명

주사부위 반응

다발성경화증 환자를 대상으로 하는 2년간의 대조 임상시험에서 주사관련 이상반응을 정맥 정적 주사하는 동안 또는 정맥 정적 주사 완료 후 1시간 이내에 발생하는 것으로 정의하였다. 이와 같은 이상반응은 이 약 투여군 중 23.1%에서 발생하였다 (위약군 18.7%). 위약군보다 이 약 투여군에서 더 흔하게 발생하였던 이상반응은 현기, 구역, 두드러기, 경직 등이었다.

과민반응

다발성경화증 환자를 대상으로 하는 2년간의 대조 임상시험에서 과민반응이 4%의 환자에서 발생하였다. 아나필락시스/아나필락시양 반응들은 이 약 투여군 중 1%이하에서 발생하였다. 과민반응은 주로 정맥주입하는 동안 또는 정맥주입 완료 후 1 시간 이내에 발생하였다. 시판후 경험에서는 다음의 관련된 증상 중 하나 혹은 그 이상의 이상반응들이 보고되었다: 혼란이나 두드러기와 같이 더 자주 보고되는 이상반응들에도 자주 저열함, 고열함, 홍통, 흉민, 호흡곤란, 혈관부종

면역원소

다발성경화증 환자를 대상으로 하는 2년간의 대조 임상시험에서 이 약에 대한 항체가 10%의 환자에서 발생하였다. 지속적인 항-나탈리주맙 항체(1회 양성을 나타낸 후 최소 6주후에 재검사에서도 재한)는 환자의 약 6%에서 발생하였다. 나머지 4%의 환자들은 단지 1 회의 양성만 나타내었다. 지속적인 항체는 실제적인 이 약의 유효성 감소 및 과민반응의 발생증가와 관련이 있었다. 지속적인 항체와 관련된 추가적인 연관된 반응은 경직, 구역, 구토, 홍조였다.

치료 약 6개월 후, 유효성이 감소되거나 투여관련 이상반응이 발생하는 것 때문에 지속적인 항체가 의심된다면, 최초 양성 검사 6주 후 검사를 통해 감출 및 확정할 수 있다. 지속적인 항체를 보유한 환자에서서 유효성 감소, 과민반응 증가 또는 투여와 관련된 이상반응 증가가 나타날 수 있음을 고려해볼 때, 지속적인 항체가 확인된 환자를 대상의 치료는 중단되어야 한다.

진행성 다발소성 백질뇌증(PML)과 기회감염을 포함한 감염

다발성경화증 환자를 대상으로 하는 2년간의 대조 임상시험에서 이 약 투여군과 위약군 모두에서, 감염율은 환자당 년간 약 1.5였다. 환성의 특성은 두 군에서 일반적으로 유사하였다. 크림토스포리딘을 의한 실사의 예가 다발성경화증 환자에서 임상시험에서 보고되었다. 다른 임상시험에서 추가적인 기회감염의 예들이 보고되었는데, 이들 중 몇몇은 치명적이었다. 대부분의 환자들은 감염된 동안에도 이 약 치료를 중단하지 않았으며 감염에 대한 적절한 치료를 받고 회복되었다.

임상시험에서 헤르페스감염(수두-대상포진 바이러스(바리셀라 조스터 바이러스), 단순포진 바이러스) 이 위약군보다 이 약 투여군에서 약간 더 빈번하게 발생했다. 시판 후 경험에서, 이 약을 투여받은 다발성 경화증 환자에서 중대하고 생명을 위협하는, 때때로 치명적인 단순포진 바이러스 또는 바리셀라 조스터 바이러스에 의한 뇌병과 뇌수막염 사례가 보고되었다. 발병 전 이 약의 치료 기간은 몇 개월에서 몇 년이었다.

시판 후 경험에서, 이 약을 투여받은 환자에서 드물게 급성망막괴사 발견되었다. 일부 사례는 중추신경계의 헤르페스 감염(예: 헤르페스 뇌수막염 및 뇌염)이 있는 환자에서 발생하였다. 심각한 급성망막괴사 사례의 경우, 일부 환자에게 한쪽 또는 양쪽 눈의 실명을 야기했다. 이러한 사례에 대한 치료는 항 바이러스 요법과 일부의 경우 수술이 포함되었던 것으로 보고되었다.

임상시험, 시판 후 관찰 연구 및 시판 후 조사에서 진행성 다발소성 백질뇌증의 예들이 보고되었다. 진행성 다발소성 백질뇌증은 일반적으로 중증의 장애나 사망을 초래한다.

이 약을 2년간 1.617명의 다발성경화증 환자에게 투여한 위약대조 임상시험(위약군: 1,135명)에서 치료중단을 요하는 이상반응 발생 환자는 이 약 투여군에서 5.8%(위약군: 4.8%)였다. 2년 이상의 임상시험 기간 중 이상반응을 경험한 환자들은 이 약 투여군에서 43.5%(위약군: 39.1%)였다.

이 약을 다발성경화증 환자에게 권장 용량 투여한 위약대조 임상시험에서 가장 많이 발생한 이상반응은 현기, 구역, 두드러기, 정적 주사 부위 경직으로 보고되었다.

이상증양

시판 후 단계에서 중대한 간 손상, 간 효소의 증가, 구토와 비정상적인 지질관련 비고기 보고되었다.

빈혈 및 용혈성 빈혈

시판 후 관찰연구에서 이 약으로 투여받은 환자에서 드물게 심각한 빈혈 및 용혈성 빈혈이 보고되었다.

약성중양

2년 이상 관찰시 이 약과 위약 치료 환자들 사이에 약성중양의 발생율이나 특성의 차이점이 발견되지 않았다. 그러나, 약성중양에 이 약이 영향을 미치지 않는다고 결론내리기 이전에 장기간의 관찰연구가 필요하다.

5. 일반적 주의

1) 이 약 치료는 적시에 MRI 촬영이 가능한 기관에서, 신경학적 질병의 진단 및 치료에 경험 있는 전문의에 의해 시작되고, 또한 계속적으로 감독되어야 한다.

2) 이 약 치료를 받는 환자에게 <환자 주의 카드>를 제공하여야 한다. 그리고 이 약의 위험성에 관한 정보를 제공하여야 한다. 치료 2년 후, 환자는 이 약의 위험성에 대한 정보, 특히 진행성 다발소성 백질뇌증 발병 위험성의 증가에 대한 정보를 제공받아야 하고, 환자와 환자를 돌보는 사람에게 진행성 다발소성 백질뇌증의 초기 증상 및 징후에 대해 교육을 제공하여야 한다.

3) 과민반응 관리 및 MRI 이용이 가능해야 한다.

4) 일부 환자들은 면역억제제(예, 미토산틴, 시클로포스파이드, 아지티오핀)에 노출되었을 수 있다. 이들 면역억제제는 약물투여 중단 후에도 지속적인 면역억제를 유발할 가능성이 있다. 그러므로 담당의는 이 약 치료개시 전에 이러한 환자들이 면역 저하 상태가 아닌지 확인해야 한다.

5) 6개월 이상 치료시 치료 유효의 증가를 보이지 않는 환자에게 치료 지속은 신중하게 고려되어야 한다.



6. 약물 상호 작용

다른 질병안화요법과 병용하여 사용하지 말 것

예발집중

재발성 다발성 경화증 환자 60명을 대상으로 한 무작위, 공개시험에서 회상 환원 (파상풍 독소이드) 과의 재역성 면역 반응에서 유의한 차이는 없었고 약간 느낄 뿐이었다. 이 약으로 6개월 간 치료를 받은 그룹은 치료를 받지 않은 그룹과 비교할 때 신생항원 (키올린렛 헤모시아닌)에 대한 감소된 재역성 면역 반응이 관찰되었다. 생백신에 대한 연구는 수행되지 않았다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

임신

동물실험에서 생식독성이 확인되었다.

임상시험, 전향적 임신 등록 연구, 시판 후 사례 및 문헌으로부터 획득한 임신에 대한 이 약의 영향은 확인되지 않았다.

이 약의 전향적 임신 등록 연구(355건의 임신) 결과 316건의 출산 중, 29건의 선천적 장애가 보고되었다. 29건 중 16건은 심각한 장애로 분류되었다. 이는 다발성경화증 환자와 관련된 다른 임신 등록 연구에서 보고된 장애율과 일치하였다. 이 약의 선천적 장애의 특정 형태에 대한 증거는 없다.

임신 후기에 이 약에 노출된 여성에게서 태어난 유아에서 관찰된 일시적인 경증~중등도 혈소판 감소증 및 빈혈이 문헌을 통해 보고되었다. 따라서, 임신 후기에 이 약에 노출된 여성의 신생아는 잠재적인 혈액학적 이상에 대한 모니터링을 권장한다. 이 약 치료 중 임신할 경우 치료의 중단이 고려되어야 한다. 임신 중 이 약 사용에 대한 유역성-위험성 평가는 환자의 임상적 상태 및 이 약 중단 후 질병 회복 가능성을 고려하여야 한다.

수유부

이 약은 유즙으로 분비된다. 신생아/태아에 대한 이 약의 영향에 대해 알려진 정보는 없다. 이 약 투여중인 환자들은 수유를 하지 말아야 한다.

수태능

양컷 기니피크에 대한 시험에서 수태능이 저하되는 것이 관찰되었다. 이 약은 수컷의 수태능에는 영향을 미치지 않았다.

8. 임상 검사치에의 영향

다발성경화증 환자를 대상으로 한 2년간의 임상시험에서, 이 약 치료는 말초 혈액내 림프구, 단핵구, 호산구, 호염기구, 유핵적혈구의 증가와 관련이 있었다. 호중구 증가는 관찰되지 않았다. 림프구, 단핵구, 호산구, 호염기구의 증가는 개별 세포종류에 따라 기저치로부터 35%에서 140%까지 나타났으나 평균치는 정상 이내였다. 이 약 치료동안 헤모글로빈(평균 0.6g/dl 감소), 헤마토크릿(평균 2% 감소), 적혈구 수(평균 0.1×10^9)의 약간의 감소가 관찰되었다. 혈액학적 변수들의 모든 변화들은 이 약 마지막 치료 후 16주내에 치료 전 수치로 회복되었고, 이러한 변화들은 임상 증상과 연관이 없었다.

시판 후 사용성적조사에서, 임상적 증상이 없는 호산구 증가(호산구 수 $>1,500/mm^3$)가 보고되었다. 이 약의 투약 중단으로 호산구 증가 현상은 해소되었다.

9. 고령자에 대한 투여

65세 이상의 환자에 투여한 자료가 없으므로 이 약 치료는 권장되지 않는다.

10. 신장 및 간 장애

신장 또는 간 장애에 대한 영향은 연구되지 않았다. 소실 매커니즘 및 집단 약동학의 결과는 신장 또는 간 장애 환자에게 용량 조절이 필요하지 않음을 나타낸다.

11. 과량 투여시의 처치

과량투여에 대한 영향은 알려진 바 없다.

12. 운전 및 기계 조작시의 영향

운전 및 기계조작 능력에 미치는 영향에 대해 수행된 연구는 없으나, 어지럼증이 자주 보고되었으므로 이러한 이상반응이 나타나는 환자는 증상이 없어질 때까지 운전 또는 기계조작을 하여서는 안 된다.

13. 적응상의 주의

- 1) 희석 및 투여 전에 이 약의 바이알을 검사한다. 입자가 발견되거나 용액이 변색되거나 투명하지 않거나 유백광을 띠지 않는다면 그 바이알은 사용하지 않는다.
- 2) 이 약을 희석할 때 무균 조작을 사용해야 한다. 바이알에서 캡을 제거하고 주사기 바늘을 고무전의 중심에 찌르고 15mL를 취한다.
- 3) 취한 15mL 액을 생리식염수(염화나트륨 0.9%) 100mL에 주사하고 완전히 혼합되도록 천천히 뒤집는다. 흔들지 말아야 한다.
- 4) 이 약을 다른 의약품이나 희석액과 혼합하여서는 안 된다.
- 5) 투여 전에 입자나 변색을 육안으로 검사한다. 입자가 발견되거나 변색될 경우 사용하지 말아야 한다.
- 6) 희석된 용액을 희석 후 8시간 이내에 가능한 한 바로 사용해야 한다. 용액을 2~8°C에 보관하는 경우 투여 전에 실온이 되도록 해야 한다.
- 7) 희석용액은 1시간 동안 약 2mL/분의 속도로 정맥 주입한다.
- 8) 정맥주입이 완료된 후 정맥주사용 관을 생리식염수로 씻는다.
- 9) 각 바이알은 1회용으로만 사용한다.
- 10) 사용되지 않은 제품이나 폐기용 물질은 폐기한다.

[포장단위] 1바이알(15mL)/Box

[저장방법] 밀봉용기, 2~8°C, 차광보관

[제조의회사] **Biogen International GmbH**
Landis & Gyr Strasse 3, CH-6304, Zug, 스위스

[제조사] **Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG**
Mooswiesen 2, 88214, Ravensburg, 독일 (완제의약품 중전)
Biogen (Denmark) Manufacturing ApS
Biogen Allé 1, DK-3400, Hillerød, 덴마크(완제의약품 2차포장 및 라벨링)

[수입자] 한국에자이(주)

서울특별시 강남구 봉은사로86길
6 빌딩레베앙트 10층 TEL) 02-3451-5500

[교환방법]

사용기한 또는 유효기간이 지났거나 변질, 변패, 오염되거나 손상된 의약품은 구입한 약국 및 의약품 판매업자를 통해 교환하여 드립니다.

[최신정보 확인방법]

본 품에 대한 더 자세한 정보나 궁금한 사항은 한국에자이(주) 02-3451-5500으로 문의바랍니다. 본 첨부문서의 작성연월일 이후 변경사항은 한국에자이(주) 홈페이지 (<http://www.eisaikorea.com>) 또는 온라인의약품도서관 (<http://drug.mfds.go.kr>) 의약품 검색을 통해 확인할 수 있습니다.

*의약품을 어린이 손에 닿지 않게 보관하십시오.

*사용(유효)기한이 지난 의약품은 사용하지 마십시오.

*첨부문서를 읽고 의약품과 함께 보관하여 주십시오.

첨부문서 작성(개정) 연월일 2017년 12월 29일