파바갈®주
(아갈시다제베타)

희귀 · 전문의약품
정맥주사용

[개요 및 특징]
파바갈은 인체 내 효소의 일종인 α-galactosidase A를 유전자 재조합 기술을 이용하여 차이니스 햄스터 난소 (Chinese Hamster Ovary, CHO) 세포로부터 제조한 인체 내 효소와 동일한 효소 단백질이다.
파브리병은 리소좀에 있는 가수분해 효소인 α-galactosidase A 활성의 결여 또는 부족으로 인해 발생하는 질환 중의 하나로 X 염색체 관련 열성유전의 희귀 유전성 대사질환이다. α-galactosidase A의 활성 결여 및 결핍은 지방대사의 이상을 일으켜 세포나 조직의 혈관벽에 GL-3 (Globotriaosylceramide)와 이와 관련된 당지질 (glycosphingolipids) 의 비정상적인 축적을 일으킨다. 이러한 비정상적인 축적은 시간이 지남에 따라 혈관벽의 통로를 좁게 하여 혈류와 영양공급을 저해시킨다. 이러한 과정은 인체 내 모든 혈관에 적용되지만 특징적으로 피부, 신장, 심장, 신경계의 미세한 혈관들에 영향을 주어 조직과 기관의 기능을 손상시킨다.

[원료약품 및 그 분량] – 1 바이알 중 –
유효성분 : 아갈시다제베타 (별규) ····· 37 mg
안정제 : 디만니톨 (USP) ····· 222 mg
완충제 : 인산이수소나트륨이수화물 (USP) ····· 23,09 mg
완충제 : 인산일수소나트륨이수화물 (USP) ····· 39,52 mg

[성 상]
백색 내지 회백색의 동결건조물을 함유한 무색 투명한 바이알이며 재구성 시 무색 투명한 액체이어야 한다.

[효능 · 효과]
파브리병 (α-galactosidase A 결핍)으로 확진된 환자의 장기간 효소 대체요법으로 사용한다.

[용법 · 용량]
체중 1 kg당 1,0 mg을 2주에 1회씩 정맥주입한다. 환자는 약의 주입 전에 해열제를 투여 받아야 한다.

초기 주입 속도는 0,25mg/min(15mg/hour) 이하로 하며, 정맥주입반응이 나타날 경우 주입 속도를 줄여야 한다. 환자의 내약성이 생긴 후 주입속도는 점차로 증대할 수 있다. 각각의 차후 주입시 0,05~0,08mg/min(3~5 mg/hr) 만큼 씩 주입 속도를 증가 시킬 수 있다. 30kg 미만의 체중을 가진 환자의 경우 최대 주입속도는 0,25mg/min (15mg/hr)를 유지해야 한다. 30kg 이상의 체중을 가진 환자의 경우는 주입시간이 1시간 30분보다 짧지 않도록 한다. (환자 개인의 내약성에 근거함). 아갈시다제베타에 대한 피부테스트에 양성이 나온 적이 있었거나, 항-아갈시다제베타 IgE에 대한 양성판정을 받았던 환자의 경우 성공적으로 이 약을 재투여할 수도 있다. 재투여 초기에는 낮은 용량과 낮은 주입속도로 투여되어야 한다 (예, 치료용량의 1/2 (0,5mg/kg)를 초기 권장 주입속도의 1/25 (0,01mg/min)). 환자가 주입에 내약성이 생기면, 투여량을 허가용량인 1mg/kg에 도달할 때까지 증량하고, 주입속도는 내약성 발현의 정도에 따라 천천히 단계적으로 증가 시킨다 (매 30분마다 두 배의 속도로 증가시키며 최고 0,25mg/min가 될 때까지 증가시킨다.)

*용액 제조 및 투여방법
이 약은 보존제를 함유하고 있지 않은 일회용이며, 사용 후 남은 약은 폐기해야 한다. 또한 이 약은 흔들거나 휘젓지 말아야 하며, 정맥 주입 조제 시 필터 주사침을 사용하지 말아야 한다.

1. 용해 전에 바이알을 꺼내어 실온에 보관한다(약 30분 정도). 필요한 바이알의 수는 환자의 체중과 권장용량(1,0mg/kg)에 따라 결정한다.
2. 각 바이알(35mg)에 7.2 mL의 주사용 증류수를 바이알 내벽을 따라 천천히 주입하여 용해시킨다. 바이알을 조심스럽게 기울여 서서히 회전하여 녹인다. 재조성된 용액은 5,0 mg/mL의 투명하고 무색의 용액이 되며 각 바이알 당 추출하여 사용 가능한 양은 35 mg, 7,0 mL이다.
3. 용해된 용액에 입자가 있거나 변색이 되었는지 눈으로 확인하여야 하며, 입자나 변색이 관찰된 경우 사용하면 안된다.
4. 용해된 용액은 0,9% 염화나트륨 용액으로 최종 총 용액량이 500 mL가 되도록 희석해야 한다. 환자에게 필요한 양의 용해된 파바갈 용액을 넣기 전에 이와 동일한 양의 0,9% 염화나트륨 용액을 500 mL 주입용 백에서 빼내야 한다.
· 환자 투여량 (mg) ÷ 5 mg/mL = 환자에게 필요한 용해된 파바갈의 양 (mL)
예) 환자 투여량 = 80 mg
80 mg ÷ 5 mg/mL = 용해된 파바갈 16 mL
환자에게 필요한 양 만큼의 용해된 용액을 바이알에서 서서히 뽑아내어 식염수 주입용 백에 주사하며, 이 때 주입백 안의 공기층에 주입하지 않도록 주의한다.
5. 주입용 백을 조심스럽게 섞어 주되 심하게 흔들거나 휘젓지 않아야 한다.
6. 이 약은 다른 제제와 같이 동일한 정맥 주사 경로로 주입하여서는 안 된다.
7. 주입 시에는 저단백결합 0,2 μm in-line filter를 사용한다.

[사용상의 주의사항]

1. 경고
1) 아나필락시스 반응 및 알러지 반응
아갈시다제베타를 주입할 때 관찰된다고 알려진 아나필락시스 및 알러지 반응에는 국소 혈관부종 (얼굴과 입, 목의 종창을 포함), 기관지연축, 저혈압, 전신 두드러기, 연하곤란, 발진, 호흡곤란, 홍조, 가슴불쾌감, 가려움증, 비충혈이 포함되었다. 이에 대한 처치를 위하여 심폐소생술, 산소 보충, 정맥을 통한 수액 공급, 입원, 흡입용 베타 효능제, 에피네프린, 정맥을 통한 코르티코스테로이드 치료 등이 사용되었다. 또한 아갈시다제베타에 대한 시판 후 조사에서 주입 중 약 1%의 환자에게서 아나필락시스 반응 및/또는 중증의 알러지 반응이 발현되었다.

아나필락시스 반응이나 중증의 알러지 반응이 나타나는 경우, 즉시 이 약의 투여를 중지하고, 적절한 응급 처치를 시행한다. 중증의 알러지 반응의 잠재성 때문에 이 약을 투여할 때 적절한 의료 처치 수단을 바로 사용할 수 있도록 준비해 두어야 한다. 아나필락시스 반응 또는 중증의 알러지 반응 후 재투여는 위험 편익을 고려하여 실시한다. 만일 재투여를 결정하였을 경우에는 적절한 의료 처치 수단을 바로 사용할 수 있도록 준비해야 하며, 최대한 주의를 기울여야 한다.

2) 주입반응
임상시험에 참여한 환자들 중 각 1명의 환자들이 중등증의 졸음증, 어지러움, 고혈압의 주입반응을 보였다. 이 밖에 경증의 발열, 오한, 구토, 설사, 두통, 복통의 주입반응이 관찰되었다. 이전에 수행된 다른 아갈시다제베타에 대한 연구에서 치료받은 환자 중 임상시험에서 약 50~55%에서 주입반응이 나타났으며 일부 반응은 중증이었다. 아갈시다제베타에 대한 임상시험에서 적어도 1명 이상의 환자가 경험한 중증의 주입반응은 오한, 구토, 저혈압과 이상 감각증이었다. 다른 종류의 주입반응은 발열, 냉열감, 호흡곤란, 구역, 홍조, 두통, 피로, 가려움증, 사지동통, 고혈압, 흉통, 인후 경직, 복통, 어지러움, 빈맥, 비충혈, 설사, 말초부종, 근육통, 두드러기, 서맥, 졸음증을 포함한다. 임상시험에 참여한 대부분의 환자들은 아세트아미노펜으로 전처치를 받았다. 주입반응을 경험한 환자들은 해열제와 항히스타민제로 전처치하는 것이 권고된다. 해열제와 항히스타민제, 경구용 스테로이드제로 전처치한 환자들 중 일부에게서 주입반응이 나타났다. 주입반응은 아갈시다제베타의 지속적인 사용에 따라 그 발생이 감소되는 경향이 있다. 그러나 아갈시다제베타를 이용한 치료에서는 장기 치료 기간에도 불구하고 주입반응이 나타날 수 있다.

만약 주입반응이 나타나면, 주입속도를 늦추고, 일시적으로 주입을 중단하거나/하고 해열제, 항히스타민제 또는/그리고 스테로이드제를 추가 투여함으로써 증상을 개선할 수 있다. 만약 중증의 주입반응이 나타나면 즉시 이 약의 투여를 중단하는 것을 고려해야 하며 적절한 의료조치가 시행되어야 한다. 중증의 반응은 임상적으로 나타났을 때 일반적으로 항히스타민제, 코르티코스테로이드제, 청맥용 수액제 및/또는 산소로 조절된다. 중증의 주입반응의 가능성 때문에 이 약을 투여할 때에는 적절한 의료 처치 수단을 바로 사용할 수 있도록 준비해 두어야 한다. 주입반응을 경험했던 환자는 재투여 시 주의를 기울여 치료해야 한다.

3) 심장기능 손상
파브리병이 진행된 환자는 심장기능이 손상될 수 있으며, 이는 주입반응으로 인하여 환자를 위험성이 더 큰 중대한 합병증에 취약하게 만들 수 있다. 이러한 심기능을 가진 환자에게 이 약을 투여할 경우 면밀히 모니터링하도록 한다.

4) 면역원성과 재투여
이 전의 아갈시다제베타에 대한 임상시험에서는 소수의 환자가 아갈시다제베타에 특이적으로 반응이 나타나는 피부반응 또는 IgE 항체를 발현하였다. 재투여 시험에 참여한 환자 6명 중 2명에게서 주입반응이 재발되어 아갈시다제베타 치료를 조기에 중단하였다. 아갈시다제베타 주입 중에 세 명의 환자에게서 기관지연축, 두드러기, 저혈압과 아갈시다제베타-특이 항체 발현을 포함한 4건의 중대한 주입반응이 나타났다. 시험 중에 1명 이상의 환자에게서 나타난 다른 주입관련 반응은 경직, 고혈압, 구역, 구토, 가려움증이 있었다. 의료진은 의심되는 알러지반응을 경험한 환자에게는 IgE 항체 테스트를 고려해야 하며 항-아갈시다제베타 IgE 항체를 가진 환자의 경우 치료 지속에 대한 위험/편익을 고려해야 한다.
아갈시다제베타에 대한 양성의 피부반응이 나타난 환자 또는 아갈시다제베타-특이 IgE 항체에 양성인 환자는 재투여 프로토콜에 따라 재투여하였다. 이들 환자에 대한 재투여는 검증된 의료진의 직접적인 감독 하에 이루어져야 하며 적절한 의료처치가 바로 시행될 수 있어야 한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것
유효성분이나 부형제에 생명을 위협할만한 아나필락시스 반응 (Anaphylactic reaction)을 나타내는 환자

3. 약물 유해반응
1) 임상시험 중 이상반응
임상시험이 광범위하게 다양한 상태에서 실시되기 때문에 이 약의 임상시험에서 관찰된 이상반응의 발생률이 타 약물 임상시험에서의 이상반응 발생률과 직접적으로 비교될 수는 없으며 실제 임상 중 환자들에게 관찰된 이상반응 발생률을 반영하지 않을 수 있다.

이 약에 대한 임상시험 중 발생한 약과 관련 있는 이상반응은 중등증의 어지럼증, 졸음증과 경증의 발열, 소화불량, 구토, 오한, 가려움증이었다. 그 밖의 중등증의 이상반응으로는 고혈압이 있었으며, 그 밖에 이상반응들은 경증이었다.

아래 표는 만 21세 ~ 54세의 파브리병 환자 10명에게 1mg/kg로 6개월간 파바갈을 투여한 이후 나타난 총 43건의 이상반응을 정리한 것이다. 아래의 이상반응은 MedDRA에 의해 분류되었다.

표 1.

기관 분류 및 이상반응	발생 환자수 (%)
신경계 질환	
두통	3 (30)
졸음증	2 (20)
어지럼증	2 (20)
미각장애	1 (10)
위장관계 질환	
설사	2 (20)
소화불량	2 (20)
복통	1 (10)
구토	1 (10)
감염	
비인두염	1 (10)
비염	1 (10)
인두염	1 (10)
종기	1 (10)
기도 감염	1 (10)
일반질환 및 투여부위	
발열	2 (20)
오한	1 (10)
근골격계 및 결합조직 질환	
관절통	2 (20)
관절 종창	1 (10)
관절염	1 (10)
피부 및 피하조직 질환	
가려움증	2 (20)
여드름	1 (10)
손상, 중독, 수반되는 합병증	
타박상	1 (10)
열화상	1 (10)
조사	
알라닌 아미노기전달효소 증가	1 (10)
아스파르트산 아미노기전달효소 증가	1 (10)
혈관 이상	
고혈압	1 (10)
안과 질환	
결막염	1 (10)

아갈시다제베타의 임상시험 중 보고된 가장 중대한 이상반응은 아나필락시스 반응과 알러지반응이었다. 아갈시다제베타의 가장 흔한 이상반응은 주입반응이었으며 이 중 일부는 중증 반응이었다. 중대한 및/또는 빈번히 발생하는 (5% 이상의 발생률) 이상반응은 다음에 나열된 증상들이 한 가지 또는 그 이상 결합되어 나타난다 : 오한, 발열, 냉열감, 호흡곤란, 구역, 홍조, 두통, 구토, 감각이상, 피로, 가려움증, 사지동통, 고혈압, 흉통, 인후경직, 복통, 어지러움, 빈맥, 비충혈, 설사, 말초부종, 근육통, 요통, 창백, 서맥, 두드러기, 저혈압. 얼굴부종, 발진, 졸음증, 졸음증은 아갈시다제베타에 대한 임상시험 시 항히스타민제로 전처치를 하였기 때문에 나타날 수 있다. 중재가 필요한 대부분의 주입 관련 반응은 주입 속도를 늦추거나 일시적으로 주입을 중지하거나/하고 해열제, 항히스타민제 또는 스테로이드제제를 투약함으로써 개선되었다.
이 연구에서 보고된 또 다른 중대한 이상반응에는 뇌졸중, 통증, 운동실조증, 서맥, 심장부정맥, 심장정지, 심박출감소, 현기증, 청각저하증과 신증후군이 있다. 이들 이상반응은 파브리병의 증후로도 나타나는 것들이다. 증상의 정도 또는 발현 횟수의 변화는 시험에 참여한 적은 수의 환자들에게서는 확인되지 않았다.
아래 자료는 아갈시다제베타에 대한 이전 연구에서 16세~61세의 환자 80명에게 격주 단위로 1개월부터 35개월(평균 15,5개월)의 기간 동안 1mg/kg의 용량의 아갈시다제베타를 투여한, 두 개의 다른 이중 맹검의 위약-대조군 임상 시험을 반영한 것이다. 두 가지 시험 중 한 곳에 참여한 모든 58명의 환자들은 추가적으로 최대 54개월 동안 아갈시다제베타 치료에 대한 공개 연장 시험을 계속하였다. 환자들은 주입 전에 해열제와 항히스타민제로 전처치를 받았다. 아래 표에는 두 가지 위약-대조군 시험(시험 1과 시험 2) 기간 동안 이중맹검 치료 기간 중 발생한 이상반응(연관성과 관계없이)을 나타내고 있다. 보고된 이상반응은 MedDRA에 의해 분류되었다.

표 2. 위약 투여군에 비해 아갈시다제베타 투여군에서 발현율이 2,5% 이상으로 높은 이상반응 요약 (연관성과 관계없음)

기관분류	아갈사다제베타 투여군 (80명) 중 환자수(%)	위약 투여군(60명) 중 환자수(%)
심장질환		
빈맥	7 (9)	2 (3)
심실벽비후	4 (5)	1 (2)
귀 및 미로 질환		
이명	6 (8)	2 (3)
청각저하증	4 (5)	0
위장관계 질환		
치통	5 (6)	2 (3)
구갈	3 (4)	0
일반질환 및 투여부위		
오한	34 (43)	7 (12)
발열	31 (39)	13 (22)
피로	19 (24)	10 (17)
말초부종	17 (21)	4 (7)
통증	13 (16)	8 (13)
냉감	9 (11)	1 (2)
이상반응	8 (10)	3 (5)
흉부불쾌감	4 (5)	1 (2)
감염		
상기도감염	35 (44)	18 (30)
하기도감염	14 (18)	4 (7)
부비동염	7 (9)	2 (3)
인두염	5 (6)	1 (2)
진균감염	4 (5)	0
바이러스감염	4 (5)	0
국소감염	3 (4)	0
손상, 중독, 수반되는 합병증		
수반되는 통증	20 (25)	12 (20)
시술후 합병증	8 (10)	1 (2)
찰과상	7 (9)	1 (2)
낙상	5 (6)	2 (3)
타박상	3 (4)	0
열화상	3 (4)	0
조사		
혈청 크레아티닌 증가	7 (9)	3 (5)
근골격계 및 결합조직 질환		
사지통증	15 (19)	5 (8)
요통	13 (16)	6 (10)
근육통	11(14)	3 (5)
근육연축	4 (5)	1 (2)
신경계 질환		
두통	31 (39)	17 (28)
감각이상	25 (31)	11 (18)
어지럼증	17 (21)	5 (8)
작열감	5 (6)	0
정신계 질환		
불안	5 (6)	2 (3)
우울	5 (6)	1 (2)
호흡기계, 흉부 및 종격질환		
기침	26 (33)	15 (25)
비충혈	15 (19)	9 (15)
호흡곤란	6 (8)	1 (2)
기도울혈	6 (8)	1 (2)
천명	5 (6)	0
피부 및 피하조직 질환		
발진	16 (20)	6 (10)
가려움증	8 (10)	2 (3)
혈관 이상		
고혈압	11 (14)	3 (5)
안면홍조	4 (5)	0

1/2상 임상시험과 대조시험에 이어 진행된 오픈라벨 연장 연구 기간에 관찰된 이상반응은 그 성격과 강도에 있어서 차이는 없었다. 8세~16세의 소아 파브리병 환자들에 대한 아갈시다제베타의 안전성 프로파일은 성인에서 관찰된 것과 일치하는 것으로 나타났다. 8세 미만의 환자에 대한 아갈시다제베타의 안전성은 평가된 바 없다.

2) 면역원성
이 약의 임상시험에서는 첫 투약 시점에 파바갈에 대한 항체가 형성되지 않았었던 5명의 환자들 중 1명이 투약 10주 후 항체가 형성된 것으로 확인되었다. 하지만 첫 투약 시점에 항체가 발견되지 않았던 다른 환자들은 6개월의 임상시험 기간 동안 항체가 형성되지 않았다. 항체가 형성되었던 1명 환자의 항체는 추가적인 분석을 통해 이 약의 효능을 감소시키는 능력(중화항체)이 없는 것으로 나타났으며, 이 환자는 중대한 이상반응 없이 임상시험을 완료하였다.

이 전에 수행되었던 아갈시다제베타에 대한 임상 시험 중 121명의 성인 환자 중 95명(79%), 16명의 소아 환자 중 11명 (69%) (전체 환자 137명 중 106명, 74%)에게서 아갈시다제베타 IgG 항체가 발현되었다. IgG 항체가 발현된 대부분의 환자들은 노출 후 초기 3개월 이내에 나타난 것이다. 소아 환자의 IgG 혈청 전환은 아갈시다제베타의 연장된 반감기와 관련이 있으며, 이러한 증상은 성인 환자에게서는 거의 관찰되지 않는다. 이러한 연장의 원인은 항체가 항원에 대한 "운반자" 역할을 하게 되는 능력과 관련이 있는 것 같다. 임상 시험 중 아갈시다제베타에 노출된 14명의 여성 환자 중에 여성 명의 (성인)환자에서 아갈시다제베타에 대한 IgG 항체가 발현되었다. 높은 항체역가(12,800 이상)를 지닌 15명의 환자들로부터 아갈시다제베타 IgG 항체가 정제되어 in vitro 효소 활성 억제에 대한 시험이 수행되었다. 이 분석 조건 하에서 이들 15명 환자의 대부분이 시험이 진행되는 동안 1회 또는 그 이상의 시점에서 in vitro 효소활성이 21~74% 사이의 범위로 억제되었다. 세포에서의 효소흡수 억제에 대한 평가는 실시되지 않았다. 시간에 따른 환자 개개인의 반응에서 어떤 일반적인 양상은 나타나지 않았다. 아갈시다제베타에 대한 억제 항체 및/또는 결합 항체의 임상적 유의성은 알려진 바 없다. 공개 연장 시험에 참여한 환자에게서 혈장 내 GL-3 감소와 표재성 피부 모세혈관에서 GL-3 봉입은 항체의 형성 후 유지되었다. 다른 모든 치료 단백질과 마찬가지로 면역원성에 대한 잠재성이 있다. 데이터는 ELISA와 RIP분석을 이용한 항체 시험에서 아갈시다제베타에 대한 항체에 양성으로 생각되는 결과를 보인 환자의 발생률을 반영하고 있다. 항체 형성의 발생률은 분석의 민감도와 특이도에 매우 의존한다. 추가적으로, 분석에서 (중화항체를 포함하여) 관찰된 항체 양성의 발생률은 분석방법, 검체 처리, 검체 채취의 시간, 병용 약물과 기저 질환 등의 여러 가지 요소의 영향을 받는다. 이러한 이유로 아갈시다제베타에 대한 항체 발현율과 다른 제품에 대한 항체 발현율을 비교하는 것은 오해의 소지가 있다. 중등~중증의 주입반응을 경험하였거나 비만세포의 활성화가 의심되는 임상시험에 참여한 약 60명의 환자들에게 IgE 항체에 대한 시험을 실시하였다. 이들 환자들 중 7명이 아갈시다제베타-특이 IgE 항체에 양성을 나타냈거나 아갈시다제베타에 대한 피부시험에 양성을 나타냈다. 임상시험에서 아갈시다제베타에 대한 피부시험에 양성을 나타낸 적이 있거나 아갈시다제베타-특이 IgE 항체에 양성을 나타냈던 환자는 재투여를 받았다.

3) 시판후 조사
이 약에 대한 시판후 조사는 수행되지 않았다.
일반적으로 알려진 다음의 이상반응들은 아갈시다제베타의 사용 중 확인된 것이다. 이들 이상반응들은 불확실한 규모의 인구에서 자발적으로 보고된 것이기 때문에, 신뢰할만한 발생빈도를 예측하거나 약물 노출과의 인과관계를 규명하는 것이 항상 가능하지는 않다.
아갈시다제 베타에 대해 이전의 조사에서 중증의 중대한 주입관련반응이 보고되었다. 이 중 일부는 아나필락시스 쇼크를 포함 하는 생명을 위협하는 반응이었다. 이상반응에는 국소 혈관부종(귀종창, 눈종창, 연하곤란, 입술종창, 부종, 인두부종, 얼굴종창, 부분 혀 포함), 전신 두드러기, 기관지연축과 저혈압이 있다. 또한 아갈시다제베타 사용 중 보고된 사망으로 이어진 이상반응 (연관성과 상관없이)에는 심폐정지, 호흡부전, 심장부전, 패혈증, 뇌혈관 사고, 심근경색, 신부전과 폐렴이 있다. 이들 이상반응 중 일부는 유의한 기저질환이 있는 파브리병 환자에게서 보고된 것들이다. 아갈시다제베타에 대한 다음의 이상반응은 이전의 조사에서 사용기간 동안 보고된 것이다: 관절통, 무력증, 홍반, 다한증, 주입부위반응, 눈물흘림 증가, 백혈구파괴성 맥관염, 림프절병, 감각저하, 구강 감각저하, 심계항진, 콧물, 소포화도 감소, 저산소증

4. 일반적 주의사항
중증의 파브리병 환자는 심장기능이 떨어져 있을 수 있으며, 이로 인해 정맥주입 이상반응으로 오는 심한 합병증의 위험이 높아질 수 있다. 심장기능이 저하된 환자는 약물을 투여하기로 결정되면 주의 깊게 환자의 상태를 관찰해야 한다. 또한 아갈시다제베타의 수차례 투여 후에는 항체가 형성되거나 알레르기 반응이 생길 수도 있으니 이러한 환자에게는 이 치료를 지속하는 것에 대한 위험과 이득에 대해 고려를 해야 한다.

5. 상호작용
1) 다른 약물과의 상호작용
약물상호작용에 대한 연구는 진행되지 않았다.
In vitro 대사에 대한 연구는 진행되지 않았다.
2) 실험실 시험에 대한 상호 작용
실험실 시험에서 아갈시다제베타에 의한 상호 작용은 알려진바 없다. 이 약의 투여 전에 항체 샘플이 수집되어야 한다.

6. 임부, 수유부, 소아, 고령자, 여성에 대한 투여
1) 임부 투여(카테고리 B)
임신한 여성에게서 수행된 임상시험은 없다.
아갈시다제베타에 대해 인간 투여량의 30배에 이르는 용량으로 랫트에 대해 실시한 생식 · 발생독성 시험에서 아갈시다제베타로 인해 배 · 태자 발생에 대한 부정적인 효과 또는 생식력 손상에 대한 증거는 나타나지 않았다. 동물에 대한 생식 · 발생독성 시험이 인간에 대한 반응을 언제나 예측할 수 있게 하는 것은 아니기 때문에 이 약은 꼭 필요하다고 판단될 때에만 임신한 여성에게 사용한다.
2) 분만
분만 중 아갈시다제베타의 효과에 대한 정보는 없다.
3) 수유부 투여
아갈시다제베타가 유즙으로 분비되는지에 대해서는 알려진 바 없으나, 많은 약물들이 사람의 유즙으로 분비되기 때문에 이 약을 수유부에게 투여할 때는 주의가 필요하다.
4) 소아 투여
이 약의 임상시험에는 파브리병 소아환자가 포함되지 않았다. 아갈시다제베타에 대해 8세~16세의 파브리병 소아 환자 16명 (남성 14명, 여성 2명)을 대상으로 실시한 다국가, 다기관, 비대조 공개 시험에서 아갈시다제베타의 안전성 및 유효성이 평가되었으나 이 시험에 8세 미만의 환자는 포함되지 않았다. 8세 미만의 환자에 대한 아갈시다제베타의 안전성과 유효성은 평가된 바 없다.
5) 고령자 투여
이 약에 대한 임상시험에는 65세 이상의 고령자가 포함되지 않았고, 이전에 수행된 아갈시다제베타에 대한 임상시험에는 충분한 수의 65세 이상 고령자가 포함되어 있지 않았다.
6) 신기능 장애 환자에서의 투여
신기능 부전 환자에 대한 연구는 행해지지 않았다. 다만, 다른 아갈시다제베타 제제의 경우 신기능 부전 환자에 대한 용량조절은 필요하지 않았다.
7) 간기능 장애 환자에서의 투여
간기능 부전 환자에 대한 연구는 행해지지 않았다.

7. 운전이나 기계 작동 시
이 약을 투여했을 때 운전이나 기계를 작동하는 행위에 미치는 영향에 대한 연구 자료는 없다.

8. 과량투여시의 처치
이 약의 과량투여에 대해 보고된 바 없다. 이전에 행해진 임상시험에서 3 mg/kg(체중)까지의 용량이 투여되었으나, 3 mg/kg의 용량까지 투여 받은 환자가 경험한 이상반응은 1 mg/kg의 용량으로 투여받은 환자가 경험한 이상반응과 유사했다.

9. 적용상의 주의
이 약을 용해 및 희석 시에는 각별한 주의가 필요하다. 용해 시에는 주사용 증류수를 바이알 내벽에 서서히 흘려 주사하며, 용해된 용액을 주사용 식염수로 희석하기 위해 식염수 주입용 백에 주사할 때는 백의 공기층에 주입하지 않도록 주의하여야 한다. 용해 및 희석 시에는 수시로 용액에 입자가 있거나 변색이 되었는지 눈으로 확인하여 입자나 변색이 관찰된 경우에는 이 약을 사용하지 않도록 한다. 주입시에는 저단백결합 0,2 μm in-line filter를 사용한다.

10. 보관 및 취급상의 주의사항
2 ~ 8℃에서 냉장보관하고 사용기한이 지난 것은 사용하지 않는다. 이 약에는 어떠한 보존제도 포함되어 있지 않기 때문에 용액을 희석한 후 즉시 사용해야 한다.

11. 기타(여성 환자에 대한 반응)
파브리병은 X염색체와 연관된 유전질환이다. 그러나 이형접합체 여성의 경우에는 세포 안에서 X염색체 불활성의 변이성 때문에 파브리병의 증상과 징후가 발현될 것이다.
다른 아갈시다제베타 제제에 대한 이전의 무작위, 이중맹검, 위약-대조 임상시험 군에서 수행한 이전의 두 임상시험에서 총 12명의 성인 여성 환자가 등록하였으며, 11세의 여성 소아 환자 두 명이 공개, 비대조 소아 시험에서 평가되었다. 비록 이들 시험에서 여성 환자에 대해 이용할 수 있는 안전성 및 유효성 자료가 제한적이긴 하지만, 남성 환자와 비교하여 여성 환자가 아갈시다제베타에 대해 다르게 반응한다는 표시는 없었다.

[포장 단위] 1 바이알/상자(바이알(35mg))

[저장 방법] 밀봉용기, 냉장보관(2~8 ℃)

※ 본 의약품은 엄격한 품질관리를 필한 제품입니다. 만약 구입시 사용기한이 경과되었거나 변질, 변패 또는 오손된 제품은 병 · 의원, 도매상에 한하여 교환하여 드립니다. 또한 어린이의 손이 닿지 않도록 보관하여야 합니다.

※ 이 첨부문서 작성 일자 이후 변경된 내용은 당사 홈페이지(www.abxis.com) 제품 정보란 또는 의약품통합정보시스템(https://nedrug.mfds.go.kr)을 통해 확인할 수 있습니다.

※ 부작용 피해구제는 한국의약품안전관리원(1644-6223)을 통해 신청하실 수 있습니다.

제조(원액) · 판매원 :
ISU 이수앱지스
경기도 용인시 기흥구 동백중앙로 16번길 16-25 대우프론티어밸리 1차 203~209호, 219~221호, 304호 TEL. 031-696-4700

제조원(충전, 포장/라벨) :
(주)한국백신
경기도 안산시 단원구 목내로 128

FG02-02 Rev.05

작성일: 2020.01.31