

사용상주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

이 약 또는 이 약의 첨가제에 아나필락시스 등 중증의 과민성을 가진 환자

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 활동성 결핵 감염이 있는 환자

3. 약물이상반응

1) 임상시험에서의 경험

제 0-12주:

이 약의 안전성을 위약과 비교 평가하기 위하여 최대 12주 동안 판상 건선 환자를 대상으로 한 위약 대조 임상시험 3건을 통합 분석하였다. 판상 건선이 있는 총 1167명의 시험대상자(평균 연령 45세; 남성 66%; 백인 94%)가 이 약을 제 0주에 160 mg, 12주 동안 2주마다 [Q2W] 80 mg을 피하주사로 투여 받았다. 2건의 시험에서는 이 약(최대 12주 사용)의 안전성을 활성대조약(미국에서 승인된 에타너셉트)과도 비교하였다.

12주 위약 대조 기간 동안 이상사례는 이 약 Q2W 투여군의 58%(시험대상자-추적조사년 당 2.5) 및 위약 투여군의 47%(시험대상자-추적조사년 당 2.1)에서 발생하였다. 중대한 이상사례는 이 약 투여군의 2%(시험대상자-추적조사년 당 0.07) 및 위약 투여군의 2%(시험대상자-추적조사년 당 0.07)에서 발생하였다.

임상시험 3건 통합결과, 12주 위약 대조 기간 동안 발생률이 1% 이상이면서 위약 투여군에 비해 이 약 투여군에서 더 높은 발생률로 나타난 이상사례를 표 1에 요약하였다.

표 1: 판상 건선 임상시험에서 제 12주까지 이 약 투여군에서 1% 이상이면서, 위약 투여군에 비해 더 빈번하게 발생한 이상사례

이상사례	이 약 80 mg Q2W (N=1167) (n%)	에타너셉트 ^b (N=287) (n%)	위약 (N=791) (n%)
주사 부위 반응	196 (17)	32 (11)	26 (3)
상기도 감염 ^a	163 (14)	23 (8)	101 (13)
오심	23 (2)	1 (<1)	5 (1)
백선 감염	17 (2)	0	1 (<1)

a 상기도 감염 집단에는 비인두염 및 리노바이러스 감염이 포함

b 미국에서 승인된 에타너셉트

12주 유도 기간 동안 이 약 투여군에서 1% 미만의 발생률이면서 위약 투여 군에 비해 더 빈번하게 나타난 이상사례에는 비염, 구강 칸디다증, 두드러기, 인플루엔자, 결막염, 염증성장질환, 및 혈관부종이 있었다.

제 13-60주:

총 332명의 시험대상자가 권장 유지 요법으로 이 약 80 mg을 4주마다 투여 받았다. 유지 기간(제 13-60주) 동안, 이 약을 투여 받은 시험대상자의 80%(시험대상자-추적조사년 당 1.0) 및 위약을 투여 받은 시험대상자의 58%(시험대상자-추적조사년 당 1.1)에서 이상사례가 발생하였다. 중대한 이상사례는 이 약을 투여 받은 시험대상자의 4%(시험대상자-추적조사년 당 0.05)에서 보고되었고, 위약 투여 시험대상자에서는 보고되지 않았다.

제 0-60주:

전체 치료 기간(제 0-60주) 동안, 이 약을 투여 받은 시험대상자의 67%(시험대상자-추적조사년 당 1.4) 및 위약을 투여 받은 시험대상자의 48%(시험대상자-추적조사년 당 2.0)에서 이상사례가 보고되었다. 이 약을 투여 받은 시험대상자의 3%(시험대상자-추적조사년 당 0.06) 및 위약을 투여 받은 시험대상자의 2%(시험대상자-추적조사년 당 0.06)에서 중대한 이상반응이 보고되었다.

특정 약물이상반응:

가) 주사 부위 반응

가장 빈번한 주사 부위 반응은 홍반 및 통증이었다. 대부분의 주사 부위 반응이 경도 내지 중등도였고, 이는 이 약 중단으로 이어지지 않았다.

나) 감염

판상 건선에 대한 임상시험의 12주 위약 대조 기간 동안, 이 약을 투여 받은 시험대상자의 27%(시험대상자-추적조사년 당 1.2) 및 위약을 투여 받은 시험대상자의 23%(시험대상자-추적조사년 당 1.0)에서 감염이 발생하였다. 이 약을 투여 받은 시험대상자의 0.4%(시험대상자-추적조사년 당 0.02) 및 위약을 투여 받은 시험대상자의 0.4%(시험대상자-추적조사년 당 0.02)에서 중대한 감염이 발생하였다[4. 일반적 주의 1) 감염항 참조].

유지 치료 기간(제 13-60주) 동안, 이 약을 투여 받은 시험대상자의 57%(시험대상자-추적조사년 당 0.70) 및 위약을 투여 받은 시험대상자의 32%(시험대상자-추적조사년 당 0.61)에서 감염이 발생하였

다. 중대한 감염은 이 약을 투여받은 시험대상자의 0.9%(시험대상자-추적조사년 당 0.01)에서 발생하였고, 위약을 투여 받은 시험대상자에서는 발생하지 않았다.

전체 치료 기간(제 0-60주) 동안, 이 약을 투여 받은 시험대상자의 38%(시험대상자-추적조사년 당 0.83) 및 위약을 투여 받은 시험대상자의 23%(시험대상자-추적조사년 당 1.0)에서 감염이 보고되었다. 이 약을 투여 받은 시험대상자의 0.7%(시험대상자-추적조사년 당 0.02) 및 위약을 투여 받은 시험대상자의 0.4%(시험대상자-추적조사년 당 0.02)에서 중대한 감염이 발생하였다.

다) 혈구감소증 실험실 평가

- 호중구 감소증

전체 치료 기간(제 0-60주) 동안, 이 약을 투여 받은 시험대상자의 11%(시험대상자-추적조사년 당 0.24) 및 위약을 투여 받은 시험대상자의 3%(시험대상자-추적조사년 당 0.14)에서 호중구 감소증이 발생하였다. 이 약을 투여 받은 시험대상자에서, 제 13-60주 동안의 호중구 감소증 발생률은 제 0-12주 동안의 발생률보다 낮았다.

12주 위약 대조 기간 동안, 이 약 투여 군의 0.2%(시험대상자-추적조사년 당 0.007) 및 위약 투여 군의 0.1%(시험대상자-추적조사년 당 0.006)에서 Grade 3($<1,000$ cells/mm³) 이상의 호중구 감소증이 발생하였다. 대다수의 호중구 감소증 사례는 Grade 2(이 약 80 mg Q2W에서 2% vs 위약에서 0.3%; $\geq 1,000 \sim <1,500$ cells/mm³) 또는 Grade 1(이 약 80 mg Q2W에서 7% vs 위약에서 3%; $\geq 1,500$ cells/mm³ ~ $<2,000$ cells/mm³)이었다. 이 약 투여 군에서 호중구 감소증은 위약 투여 군과 비교하여 감염 발생률 증가와 관련이 없었다.

- 혈소판 감소증

98%의 혈소판 감소증 사례는 Grade 1(이 약 80 mg Q2W에서 3% vs 위약에서 1%; $\geq 75,000$ cells/mm³ ~ $<150,000$ cells/mm³)이었다. 이 약을 투여 받은 시험대상자에서 혈소판 감소증은 위약을 투여 받은 시험대상자와 비교하여 출혈 발생률 증가와 관련이 없었다.

라) 활성 대조 시험

활성 대조약을 포함한 2건의 임상시험에서, 제 0-12주 동안 중대한 이상반응 발생률은 미국에서 승인된 에타너셉트의 경우 0.7%였고 이 약 80 mg Q2W의 경우 2%였으며, 이상반응으로 인한 중단율은 미국에서 승인된 에타너셉트의 경우 0.7%였고 이 약 80 mg Q2W의 경우 2%이었다. 감염 발생률은 미국에서 승인된 에타너셉트에서 18%였고 이 약 80 mg Q2W에서 26%이었다. 중대한 감염 발생률은 이 약 80 mg Q2W 및 미국에서 승인된 에타너셉트 모두 0.3%이었다.

2) 면역원성

모든 치료용 단백질과 마찬가지로, 이 약은 잠재적 면역원성을 갖는다. 제 12주까지, 2주마다 이 약을 투여 받은 시험대상자의 약 9%에서 익세키주맙에 대한 항체가 발생하였다. 60주 치료 기간 동안 권장 투여 용법으로 이 약을 투여 받은 시험대상자의 약 22%에서 익세키주맙에 대한 항체가 발생하였다. 익세키주맙에 대한 항체의 임상적 영향은 항체 역가에 따라 달라진다. 높은 항체 역가는 약물 농도 및 임상 반응 감소와 관련이 있었다.

60주 치료 기간 동안 익세키주맙에 대한 항체가 발생한 시험대상자 중 약 10%(권장 투여 용법으로 이 약 치료를 받은 시험대상자의 2%에 상응)가 중화 항체를 가지고 있었다. 중화 항체는 약물 농도 감소 및 유효성 소실과 관련이 있었다.

그러나, 중화 항체 분석시험은 익세키주맙 존재 하에서 중화 항체를 검출하는 데 한계가 있다. 따라서, 중화 항체 발생률이 과소평가 되었을 수 있다.

항체 형성 검출은 분석시험의 민감성 및 특이성에 매우 의존적이다. 추가로, 분석시험에서 관찰된 항체(중화 항체) 양성 발생률은 분석시험 방법론, 샘플 취급, 샘플 수집 시기, 병용 약물, 및 기저 질환을 비롯한 몇몇 요인의 영향을 받을 수 있다. 이러한 이유로, 이 약에 대한 항체 발생률을 다른 제품에 대한 항체 발생률과 비교하는 것은 오도의 여지가 있다.

3) 시판 후 사용 경험

다음의 이상사례는 이 약 승인 후 사용 중 확인되었다. 이러한 이상사례들은 불특정한 크기의 집단으로부터 자발적으로 보고되었기 때문에, 그 빈도를 신뢰성 있게 추정하거나 이 약 노출과의 인과 관계를 확립하는 것이 항상 가능한 것은 아니다.

면역계 장애 : 아나필락시스 [1. 다음 환자에는 투여하지 말 것, 4.일반적 주의 3)과민성 항 참조]

4. 일반적 주의

1) 감염

이 약은 감염의 위험을 증가시킬 수 있다. 임상시험에서 이 약 투여군은 위약 투여 군에 비해 감염 발생률이 더 높았다(27% vs 23%). 위약 투여군에 비해, 이 약 투여군에서 상기도 감염, 구강 칸디다증, 결막염, 및 백선 감염이 더 빈번히 발생하였다[3. 약물이상반응 1) 임상시험에서의 경험 항 참조].

이 약을 투여 받는 환자는 임상적으로 중요한 만성 또는 급성 감염의 징후나 증상이 발생하는 경우 의사의 진료를 받도록 한다. 심각한 감염이 발생하거나 표준 요법에 반응하지 않는 경우, 환자를 면밀하게 모니터링하고 감염이 완치될 때까지 이 약의 투여를 중단한다.

2) 결핵

이 약의 치료를 시작하기 전에 환자의 결핵 감염에 대하여 평가해야 한다. 이 약은 활동성 결핵 감염이 있는 환자에게는 투여해서는 안된다. 이 약을 투여하기 전에 잠복 결핵에 대한 치료를 시작해야 한다. 잠복 또는 활동성 결핵 감염의 이력이 있는 환자에서 적절한 치료 여부를 확인할 수 없는 경우 이 약의 투여를 시작하기 전에 항결핵 치료를 고려해야 한다. 이 약을 투여 받고 있는 환자에 대해서는, 치료 도중 및 치료 후에 활동성 결핵의 징후 및 증상에 대해 면밀하게 모니터링 하여야 한다.

3) 과민성

임상시험에서, 혈관부종 및 두드러기(각각 $\leq 0.1\%$)를 비롯한 심각한 과민반응이 이 약 투여군에서 발생하였다. 입원으로 이어지는 경우를 포함하여 아나필락시스는 시판 후 사용에서 보고되었다. [3. 약물이상반응 1) 임상시험에서의 경험, 3)시판 후 사용 경험 항 참조] 심각한 과민반응이 발생하면 이 약의 사용을 즉시 중단하고 적절한 치료를 시작해야 한다.

4) 염증성 장질환

12주간의 위약 대조 기간 중 위약 투여군(0%)에 비해 이약 투여군(크론병 0.1%, 궤양성 대장염 0.2%)에서 크론병 및 궤양성 대장염(악화 포함)이 더 높은 빈도로 발생하였다. 이 약 치료 중에는 염증성장질환의 발현 또는 악화를 모니터링해야 한다.

5) 예방접종

이 약의 치료를 시작하기 전에 현행 예방접종 가이드라인에 따라서 연령에 맞는 모든 예방접종을 완료하는 것을 고려한다. 이 약을 투여 받는 환자에 대해서는 생백신 사용을 피한다. 생백신 또는 불활화 백신에 대한 반응에 대해서는 이용 가능한 자료가 없다.

5. 상호작용

1) 생백신

이 약을 투여 받는 환자에서는 생백신 사용을 피한다 [4. 일반적 주의 5) 예방접종 항 참조].

2) 사이토크롬 P450 기질에 해당하는 약물

CYP450 효소 형성은 만성 염증 상태에서 특정 사이토카인(예, IL-1, IL-6, IL-10, TNF α , IFN) 수치 증가에 의해 변할 수 있다. 따라서, IL-17A의 길항제인 이 약이 CYP450 효소의 형성을 정상화시킬 수 있다.

따라서, CYP450 기질에 해당하는 병용 약물, 특히, 치료 지수가 좁은 약물을 투여 받는 환자가 이 약을 투여 시작 또는 중단할 때는, 해당 약물의 효과(예, 와파린) 또는 약물 농도(예, 사이클로스포린) 모니터링과 CYP450 기질에 해당하는 병용 약물의 용량 조절을 고려해야 한다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

임부에서 이 약 사용에 대하여 약물 관련 위험에 대한 정보를 제공할만한 이용 가능한 자료가 없다. 인간 IgG는 태반 장벽을 통과하는 것으로 알려져 있다. 따라서, 이 약은 모체로부터 발생 중인 태아에게로 전달 될 수 있다. 임신 원숭이에서 최고권장인체용량(maximum recommended human dose, MRHD)보다 최대 19배 높은 용량으로 수행된 배태자 발생시험 결과, 발생 중인 태자에 대한 위해의 증거가 발견되지 않았다. 분만까지 투여를 지속했을 때, MRHD보다 1.9배 높은 용량에서 신생자 사망이 관찰되었다. 이들 비 임상 결과의 임상적 유의성은 알려져 있지 않다.

적응증 집단에서 주요 출생 결함 및 유산의 배경 위험은 알려져 있지 않다. 미국의 일반 집단에서, 임상적으로 확인된 임신에서 주요 출생 결함 및 유산의 배경 위험은 각각 2-4% 및 15-20%로 추정된다.

2) 수유부

사람의 모유에서 이 약의 존재, 모유수유 영아에 대한 영향, 또는 모유 생산에 대한 영향에 관한 자료는 없다. 이 약은 수유 중인 사이노몰거스 원숭이의 유즙에서 검출되었다. 모유수유 중인 영아의 발생 및 건강상의 이익과 함께 수유부에서 이 약의 임상적 필요성 그리고 이 약 또는 기저의 모체 상태가 모유수유 중인 영아에게 미치는 잠재적 유해 영향을 고려해야한다.

7. 소아에 대한 투여

18세 미만의 소아 환자에서 이 약의 안전성 및 효과는 평가되지 않았다.

8. 고령자에 대한 투여

이 약에 노출된 4204명의 건선 시험대상자 중 총 301명이 65세 이상이었고 36명이 75세 이상이었다. 고령자와 젊은 환자 사이에 안전성 또는 유효성의 차이가 관찰되지 않았지만, 65세 이상의 고령자가 젊은 환자와 다르게 반응하는지 여부를 판단하기에는 65세 이상의 시험대상자 수가 충분하지 않았다.

9. 과량투여시의 처치

과량 투여하는 경우 이상반응의 징후나 증상에 대하여 환자를 모니터링하고 적절한 대증 치료를 즉시 시작해야 한다.

10. 적용상의 주의

1) 이 약은 의사의 지도 및 관리감독 하에 사용해야 한다. 오토인젝터 또는 프리필드 시린지를 이용한 피하 주사방법에 대해 교육을 받은 후 자가 주사할 수 있다. 이전에 주사한 부위가 아닌 다른 해부학적 부위(상완, 허벅지, 또는 복부 사분위)에 주사하고, 피부가 약하거나, 멍이 들었거나, 홍반이 있거나, 경결되었거나, 건선이 침범한 부위에는 주사하지 않도록 한다. 간병인 또는 의료인이 상완 외측에 이 약을 투여할 수 있다.

2) 투여를 잊은 경우, 가능한 빨리 투여를 실시하도록 한다. 그리고 예정된 정기적 시점에 투여를 다시 시작하도록 한다.

3) 주사하기 전에 이 약 오토인젝터 또는 이 약 프리필드시린지를 냉장고에서 꺼내, 주사침 뚜껑을 제거하지 않은 채로 실온에 방치한다(30분).

4) 이 약을 투여하기 전에 입자상 물질 및 변색이 있는지 육안으로 확인한다. 이 약은 투명한 무색 내지 약간 노랑색의 용액이다. 액체에 눈에 보이는 입자가 있거나, 액체가 변색되었거나 탁한 경우(투명한 무색 내지 약간 노랑색의 용액이 아닌 경우) 사용해서는 안된다. 이 약은 보존제를 포함하고 있지 않으므로, 오토인젝터 또는 프리필드시린지에 남아있는 사용하지 않은 제품은 모두 폐기해야 한다.

5) 환자가 사용 방법에 따라 오토인젝터 또는 프리필드시린지를 사용하여 이 약 80 mg을 전달 하는 전체 분량(1 mL)을 주사하도록 한다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 이 약은 보존제를 포함하지 않는 멸균 주사용액이다. 사용하지 않고 남은 용액은 모두 폐기해야 한다.

2) 이 약은 사용 전까지 반드시 차광 보관해야 한다.

3) 이 약은 2-8°C에 냉장 보관한다.

4) 이 약은 냉동 보관하지 않는다. 냉동된 경우 이 약을 사용해서는 안된다.

5) 이 약은 흔들지 않는다.

6) 단회 투여용 오토인젝터 또는 프리필드시린지는 사용 후 구멍이 찢리지 않는 용기에 넣어 폐기해야 한다.

7) 천연고무 라텍스로 만들어지지 않았다.