

## 사용상의 주의사항 변경대비표

변경 전	변경 후
<p>1. ~2. (생략)</p> <p>3. 이상반응</p> <p>정맥 주입을 하는 여타의 제품과 마찬가지로 알레르기성 과민반응이 일어날 수도 있다.</p> <p>이 약의 임상시험 기간 중 234명의 치료 환자 중 27명에서 총 56건의 약물 이상반응이 보고되었다. 가장 많은 환자에서 나타난 이상반응은 억제인자 생성(5명)이었고, 이는 모두 억제인자 생성 위험이 높은 제 8인자 치료력이 없는 환자들에서 발생하였다. 두통(5명), 열(3명), 어지러움(3명)이었으며, 56건의 약물이상반응에서 신생아에서 발생한 건은 없었고, 영아 32명 중 13명에서 16건, 56명의 어린이 중 4명에서 7건, 청소년 31명 중 4명에서 8건이 보고되었으며, 94명의 성인 중 14명에서 25건이 보고되었다 (신생아(0~1개월), 영아(1개월~2세), 어린이(2~12세), 청소년 (12~16세), 성인(16세 이상))</p> <p>발생빈도는 다음과 같이 분류하였다. 매우 빈번(<math>\geq 1/10</math>), 빈번(<math>\geq 1/100</math> to <math>&lt; 1/10</math>), 빈번하지 않음(<math>\geq 1/1,000</math> to <math>&lt; 1/100</math>), 드뭄(<math>\geq 1/10,000</math> to <math>&lt; 1/1,000</math>), 매우 드뭄(<math>&lt; 1/10,000</math>), 모름(자료에서 계산이 불가능). 각 빈도 범위 내에서 의도하지 않은 반응을 중대성이 낮아지는 순서로 기재하였다.</p> <p>(표 생략)</p> <p>억제인자 생성</p> <p>이 약의 면역원성에 대해 이전에 치료를 받은 적이 있는 환자에서 평가하였다. 150일 이상 제8인자를 이전에 투여받았고, 중증-보통의 중증에 해당하는 혈우병 A(FVIII <math>\leq 2\%</math>)를 진단받은 145명의 소아(0-16세) 및</p>	<p>1. ~2. (생략)</p> <p>3. 이상반응</p> <p>(좌동)</p>

성인(16세 이상)에 대한 이 약의 임상시험에서, 한 환자에서 이 약 투여 26일 후에 저역가의 억제인자(2.4 BU in the modified Bethesda assay)가 생성되었다. 임상시험에서 배제된 후 실시한 억제인자 추적시험에서 음성이었다. 또한, 50일 이상 제8인자를 이전에 투여받았고, 중증-보통의 중증에 해당하는 혈우병 A(FVIII  $\leq$  2%)를 진단받은 6세 이하 환자 53명에서는 억제인자는 관찰되지 않았다. 이전에 치료를 받은 적이 없는 환자에 대한 임상시험에서 이 약을 투여받은 25명 중 5명(20%)에서 억제인자가 생성되었다. 그 중 4명은 고역가( $\geq$  5 BU)였고, 1명은 저역가( $<$  5 BU)였다. 여기까지 조사된 제 8인자 억제인자 발생빈도는 이미 알려진 범위 이내였다.

이 약에 잔류하는 미량 단백질에 대한 환자의 면역반응을 단백질에 대한 항체의 역가, 시험실적 방법 및 보고된 이상반응을 검토하여 분석하였다. CHO(Chinese Hamster Ovary) 세포의 단백질에 대한 항체를 182명에서 분석하였는데, 3명은 선형회기분석상 통계학적으로 유의한 역가 상승을 나타내었고, 4명은 지속적인 피크이거나, 일시적인 피크를 보였다. 한 환자에서는 통계적으로 유의한 상승 경향과, 지속적인 피크 둘 다를 나타내었다. 그러나, 알러지 또는 과민반응의 징후는 보이지 않았다. 마우스 IgG에 대해 평가한 182명에서는 10명은 선형회기분석상 통계학적으로 유의한 역가 상승을 나타내었고, 2명은 지속적인 피크이거나, 일시적인 피크를 보였다. 한 환자에서는 통계적으로 유의한 상승 경향과, 지속적인 피크 둘 다를 나타내었다. 이 중 4명에서는 이 약의 반복투여 중 두드러기, 가려움증, 발진과 약간의 중성구 증가 이상반응

이 각각 보고되었다.  
 다른 정맥주사용 제품과 마찬가지로, 아나필락시스를 포함한 알러지와 같은 과민반응이 보고되었다 (빈도 모름).

<신설>

사용성적조사에서 확인된 유해사례  
 국내에서 4년 동안 혈우병 A환자 358명을 대상으로 실시한 시판 후 사용성적조사 결과 유해사례 발현율은 25.98%(93명/358명, 583건)이었다. 이 중 본제와 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응 발현율은 0.84%(3명/358명, 3건)으로, 모두 중대한 약물유해반응으로서 제8인자항체 양성이었다. 예상하지 못한 약물유해반응은 해당 조사를 통해 확인되지 않았다.

중대한 유해사례 발현율은 4.19%(15명/358명, 25건)으로, 제8인자항체 양성, 혈관절증 각 5건, 관절통증 3건, 폐렴 2건, 외상성혈종, 발목부종, 얼굴부종, 온감, 인플루엔자양증상, 통증, 눈통증, 위장염, 비장파열, 두통 각 1건이 보고되었다.

예상하지 못한 유해사례 발현율은 23.74%(85/358명, 545건)이며, 중대하고 예상하지 못한 유해사례 발현율은 2.51%(9/358명, 17건)으로 혈관절증 5건, 관절통증 3건, 폐렴 2건, 발목부종, 얼굴부종, 온감, 통증, 눈통증, 위장염, 비장파열 각 1건이 보고되었다.

4.~10. (생략)

4.~10. (좌동)