

보이지 않는 큰 기술,
인류 건강을 위한
또 다른 비상을 꿈꿉니다!

삼오제약은 지난 20여년간 희귀의약품을 수입, 공급 함으로써
소외된 희귀 난치성 질환 환자를 돌보고, 국내 의약업계 발전을 위해 달려왔습니다.
앞으로도 국민의 건강과 행복을 위해 힘찬 비상과 더불어
튼튼하게 뿌리내리도록 노력할 것입니다.

[삼오제약의 희귀질환 치료제]

2형 신경세로이드라이포푸신증(CLN2)	브리뉴라주(세르리포나제알파)
뮤코다당증6형	나글라자임주(갈설파제)
뮤코다당증4A형	비미집주(엘로설파제)
페닐케톤뇨증	쿠발라용해정(사프롬테린)
고암모니아혈증 (NAGS결핍, 유기산혈증)	카바글루확산정(카르글루민산)
동맥관개존증	페데아주(이부프로펜)
호모시스틴뇨증	시스타단산(베타인무수물)
급성포르피린증	놀모상주(헤민)



(주)삼오제약

| 본 사 | 서울시 강남구 역삼로 151 삼오빌딩 TEL : 02-566-7199 FAX : 02-514-5690
E-Mail : development@samohpharm.co.kr Homepage : www.samohpharm.co.kr
| 공 장 | 경기도 시흥시 옥구천서로 81번길 63 시화공단 1마 705호
TEL : 031-498-0355 FAX : 031-433-5690

비미짐®주
VIMIZIM® inj.
(엘로설파제 알파)

회귀 · 전문 의약품
분류번호 : 395

류코다당증은 글리코사미노글리칸(GAG) 분해에 필요한 특정 리소좀 효소의 결핍에 의해 초래되는 일종의 리소좀 축적 질환으로 구성된다. 이 중 류코다당증 IV A형은 N-아세틸갈락토사민-6-설파타제 활성의 부재 또는 현저한 감소로 특성화된다. 설파타제 활성 결핍은 인체의 세포 용해소체 구획에 글리코사미노글리칸(GAG) 기질, 케라탄 설페이트 (keratan sulfate, KS) 및 콘드로이틴 6 황산염 (C6S)의 축적을 초래하여 광범위한 세포, 조직 및 기관 기능장애로 이어진다.

- ※ 엘로설파제 알파는 포유류 Chinese Hamster Ovary(CHO) 세포 배양을 사용한 재조합 DNA 기술로 생산된다.
- ※ 엘로설파제 알파는 리소좀 내로 전달하는 결핍된 외인성 효소 N-아세틸갈락토사민-6-설파타제를 제공하고, 글리코사미노글리칸(GAG), 케라탄 설페이트 (keratan sulfate, KS) 및 콘드로이틴 6 황산염(C6S)의 분해를 증가시키기 위한 용도이다.
- ※ 엘로설파제 알파는 N-아세틸-갈락토사민-6-설파타아제 (galactosamine (N-acetyl)-6-sulfatase, GALNS) 활성 복원 및 케라탄 설페이트 (keratan sulfate, KS) 청소를 유도하는 양이온-의존적 만노스-6-인산염 수용체 매개 내재화를 통해 세포에 의해 리소좀 내로 전달된다.

[원료약품 및 그 분량]

- 1 바이알(5 mL)당,
• **유효성분** : 엘로설파제 알파(재조합 인간 N-아세틸갈락토사민-6-설파타제) (별규).....5 mg
• **첨가제** : 소르비톨, 아세트산나트륨삼수화물, L-아르기닌염산염, 인산이수소나트륨일수화물, 주사용수, 폴리소르베이트20

[성상]

투명 내지 약간 유백색이고 무색 내지 옅은 노랑색용액이 무색투명한 유리바이알에 든 주사제

[효능 · 효과]

류코다당증 IVA형 (모르퀴오 A 증후군) 환자의 치료

[용법 · 용량]

이 약은 정맥투여용이다.
이 약의 치료는 류코다당증 IVA형 또는 기타 유전 대사 질환 관리 경험이 있는 의사가 감독하고 의학적 응급상황을 관리할 능력이 있는 적절한 교육을 받은 의사 혹은 간호사가 이 약의 투여를 수행해야 한다.

이 약의 권장 투여량은 일주일에 한 번 2mg/kg으로 약 4시간 동안 투여해야 한다. 이 약 투여 시 과민반응이 일어날 가능성이 있기 때문에 투여를 시작하기 30~60분 전에 항히스타민제 혹은 항히스타민제 및 해열제의 전투여가 권장된다.

이 약은 투여 전 주입용 0.9 % 생리식염주사액에 희석하여 총 용량이 환자 체중 기준 100 mL 또는 250 mL가 되도록 해야 한다(사용상의 주의사항 11. 용액의 제조방법 참조). 환자의 체중이 25 kg 미만인 경우 총 투여량은 100 mL가 되어야 한다. 환자의 체중이 25 kg 이상인 경우 총 투여량은 250 mL가 되어야 한다.

0. 9 % 생리식염주사액 100 mL에 희석하는 경우 최초 투여 속도는 3 mL/시간으로 한다. 내약성을 보이는 경우 투여 속도를 다음과 같이 15분마다 증가시킬 수 있다: 처음 투여 시 6 mL/시간으로 속도를 증가시킨 후 최대 속도인 36 mL/시간에 도달할 때까지 6 mL/시간씩 15분마다 속도를 증가시킨다.

0.9 % 생리식염주사액 250 mL에 희석하는 경우 최초 투여 속도는 6 mL/시간으로 한다. 내약성을 보이는 경우 투여 속도를 다음과 같이 15분마다 증가시킬 수 있다: 처음 투여 시 12 mL/시간으로 속도를 증가시킨 후 최대 속도인 72 mL/시간에 도달할 때까지 12 mL/시간씩 15분마다 속도를 증가시킨다.

표 1: 권장 투여 량 및 투여 속도*

환자 체중 (kg)	총 투여량 (mL)	1단계 최초 투여 속도 0 ~ 15분 (mL/시간)	2단계 15 ~ 30분 (mL/시간)	3단계 30 ~ 45분 (mL/시간)	4단계 45 ~ 60분 (mL/시간)	5단계 60 ~ 75분 (mL/시간)	6단계 75 ~ 90분 (mL/시간)	7단계 90분~ (mL/시간)
< 25	100	3	6	12	18	24	30	36
≥25	250	6	12	24	36	48	60	72

* 환자가 내약성을 보이는 경우 투여 속도를 증가시킬 수 있다.

[사용상의 주의사항]

1. 경고

1) 아나필락시스 및 심각한 알레르기 반응
이 약의 임상시험에서 아나필락시스 및 심각한 알레르기 반응이 보고되었다. 그러므로 이 약을 투여할 때, 적절한 의학적 지원이 즉시 이루어질 수 있어야 한다. 이 약을 투여하는 동안 및 투여한 뒤 환자를 면밀히 관찰하고 아나필락시스의 발생에 대비해야 한다. 환자에게 아나필락시스의 징후 및 증상을 알려주고 증상이 발생하였을 때 즉시 의학적 치료를 받도록 한다. 이 약을 투여하는 동안 몇몇 환자에서 생명을 위협하는 아나필락시스 반응이 발생하였다(빈도 : 흔하지 않음). 치료의 진행 기간과 관계없이 투여 중 발생한 아나필락시스 반응은 다음과 같다 : 기침, 홍반, 목 조이는 증상, 두드러기, 홍조, 청색증, 저혈압, 발진, 호흡 곤란, 흉부 불편함, 두드러기와 동시에 발생하는 위장관 증상. 이러한 반응들이 발생하는 경우 즉시 투여를 중단하고 의학적 치료를 시작하여야 한다. 응급치료를 위한 현 의로지침을 따른다. 이 약 투여 중에 알레르기 반응을 경험한 환자들의 경우 재투여 시 주의를 기울여야 한다.

2) 주입관련 이상반응

주입관련 이상반응은 이 약의 임상시험에서 가장 흔히 관찰된 약물유해반응이었다. 주입관련 이상반응에는 알레르기 반응이 포함될 수 있다. 환자들은 주입 전에 항히스타민제 혹은 항히스타민제 및 해열제를 투여 받아야 한다. 주입관련 이상반응의 관리는 반응 중증도에 근거해야 하며, 여기에는 주입 속도 감소 또는 일시적 주입 중단 및/또는 추가적인 항히스타민, 해열제 및/또는 코르티코스테로이드 투여가 포함된다. 중증 주입관련 이상반응이 발생하는 경우 즉시 이 약의 투여를 중단하고 적절한 치료를 시작해야 한다. 심각한 주입관련 이상반응 이후에 재투여를 할 때는 치료하는 내과의사의 주의 깊고 면밀한 모니터링이 함께 수행되어야 한다.

3) 척수/경수 압박

척수/경수 압박은 류코다당증 IVA형 환자에게 중대한 합병증으로 알려져 있으며 자연적 병력의 일부로 발생할 수 있다. 척수/경수 압박은 임상시험에서 이 약과 위약 투여 중인 환자 모두에서 관찰되었다. 척수/경수 압박의 징후 및 증상(요통, 압박 부위 아래의 사지 마비, 요실금 및 변실금 포함)에 대해 류코다당증 IVA형 환자들을 모니터링하고 적절한 진료를 제공해야 한다.

4) 급성 호흡기계 합병증

급성 발열 질환이나 호흡기 질환을 가진 환자는 과민반응으로 인한 생명을 위협하는 합병증에 대해 더 높은 위험성을 보일 수 있다. 이 약을 투여하기 전 환자의 임상적 상태에 대한 주의 깊은 고찰을 하여야 하고 이 약의 투여를 미루는 것을 고려해야 한다. 수면 무호흡증은 류코다당증 IV A 환자에게 흔하다. 이 약으로 치료를 시작하기 전에 기도 개통성 평가(airway patency)를 고려해야 한다. 수면 중 보충 산소 또는 지속적 기도 양압(CPAP, Continuous Positive Airway Pressure) 을 사용하는 환자는 주입 중 급성 반응 또는 항히스타민제 사용으로 인한 극심한 졸음/수면의 경우 이러한 치료법을 즉시 이용할 수 있어야 한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

엘로설파제 알파 또는 이 약의 첨가제에 대해 생명을 위협하는 과민반응(아나필락시스)을 보이는 환자

3. 약물유해반응

약물유해반응 평가는 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조 임상시험에서 5~57세의 류코다당증 IVA형 환자 176명을 대상으로 하였다. 환자들에게 주 1회 이 약 2 mg/kg 투여(n=58), 2주에 1회 이 약 2 mg/kg 투여(n=59) 또는 위약을 투여(n=59)하였다.

임상시험에서 가장 많이 나타난 약물유해반응은 주입관련 이상반응으로 주입 시작부터 주입이 끝날 때까지 발생한 반응으로 정의되었다. 임상시험에서 중대한 주입관련 이상반응이 관찰되었고 여기에는 아나필락시스, 과민반응 및 구토가 포함되었다. 가장 흔하게 나타난(이 약을 투여한 환자에서 10 % 이상 및 위약 대비 5 % 이상 발생) 주입관련 이상반응의 증상은 두통, 구역, 구토, 발열, 오한 및 복통이었다. 주입관련 이상반응은 일반적으로 경증 또는 중등증이었고, 치료의 첫 12주 동안 발생 빈도가 더 높았으며 시간 경과에 따라 발생 빈도가 낮아지는 경향을 나타냈다.

아래 표 2에서는 임상시험에서 이 약으로 치료받은 환자들에서 발생한 약물유해반응을 나타내었다. 자료는 MedDRA에 따른 전신 장기 분류와 빈도로 나타내었다.

빈도 : 매우 흔함(≥ 1/10), 흔함(≥ 1/100 ~ < 1/10), 흔하지 않음(≥ 1/1,000 ~ < 1/100), 드물(≥ 1/10,000 ~ < 1/1,000), 매우 드물(< 1/10,000) 및 알려지지 않음(이용 가능한 데이터로부터 추정 불가). 각 빈도 군 내에서 약물유해반응은 중대성 감소 순으로 표시하였다.

표 2: 이 약으로 치료받은 환자들에서의 약물유해반응

기관계 분류	선호 용어	빈도
면역계 장애	아나필락시스	흔하지 않음
	과민	흔함
신경계 장애	두통	매우 흔함
	어지러움	매우 흔함
호흡기, 흉부, 종격동 장애	호흡곤란	매우 흔함
위장관 장애	설사, 구토, 입인두 통증, 상복부 통증, 복부 통증, 구역	매우 흔함
근골격 및 연결 조직 장애	근육통	흔함
	오한	매우 흔함
일반 장애 및 투여 부위 장애	발열	매우 흔함

위약 대조 임상시험을 완료한 173명의 환자를 대상으로 진행된 공개 연장 임상시험에서 새로운 약물유해반응은 보고되지 않았다.

면역원성

다른 단백질 의약품과 마찬가지로 이 약도 면역원성 가능성이 존재한다. 이 약으로 치료받은 모든 환자들에서 지속적으로 항 약물항체가 발생했다. 모든 환자들이 임상시험 기간 중 중화항체에 양성인 것으로 나타났으며, 이 중화항체는 양이온-비의존적 만노스-6-인산염 수용체에 결합하여 이 약을 억제할 기능을 가진다. 항 약물항체가 존재함에도 불구하고 임상시험 중에 시간 경과에 따라 지속적인 유효성 측정치의 개선 및 소변 케라탄 황산염의 감소가 관찰되었다. 모든 환자들에서 항 약물항체가 발생하였으나 항체 역가와 치료 효과의 감소 혹은 아나필락시스 또는 그 외 과민 반응 간의 연관성은 고려되지 않았다. 중화항체 역가는 환자에서 고려되지 않았으므로 중화항체와 치료 효과 간의 연관성은 평가할 수 없다. 치료받은 환자의 10 % 이하에서 이 약에 대한 IgE 항체가 검출되었고, 아나필락시스 또는 그 외 과민 반응 및/또는 치료 중단과의 일관된 관련성은 없었다.

4. 상호작용

상호작용 연구는 수행되지 않았다.

5. 임부 및 수유부에 대한 투여

이 약과 관련하여 임부를 대상으로 한 시험이 수행되지 않았다. 랫드 및 토끼에서 수행한 배·태자발생독성시험에서 직·간접적으로 유해한 효과가 나타나지 않았다. 하지만 비임상시험은 제한적인 연관성을 보이기 때문에 임신기간 동안 명백한 필요성을 보이지 않는다면 예방 차원에서 이 약의 사용을 피하는 것이 권장된다.

류코다당증 IVA 형의 영향으로 임신이 여성환자의 건강에 부작용을 미칠 수 있으며 이로 인해 모체와 태아에 임신 부작용을 가저울 수 있다. 주산기 및 산후기의 랫드를 대상으로 한 발생독성시험에서 정맥투여로 20 mg/kg까지의 용량은 산전 산후 발생에 대한 영향이 없음을 보였다. 잠재적인 이득이 태아에 대한 잠재적 위험을 상회할 경우에만 임부에게 이 약을 투여해야 한다. 랫드에서 수행한 생식독성시험을 통해 모유로 이 약의 배출이 확인되었다. 이 약이 사람의 모유로 배출되는지 여부가 알려지지 않았지만 모유로의 시스템적 노출은 예측되지 않는다. 임상 근거가 부족하므로 유아에 대한 잠재적인 이득이 잠재적인 위험을 상회할 경우에만 이 약을 수유부에게 투여해야 한다.

6. 소아에 대한 투여

임상시험에서의 소아환자의 용법·용량은 성인과 동일하며, 가능한 빨리 치료를 시작하는 것이 중요하다. 중화시험 중에 이 약을 투여 받은 환자의 대부분이 소아 및 청소년 연령 범위(5~11세 53 %, 12~17세 27 %)에 해당한다. 공개 임상시험에서 생후 9 개월부터 5세 미만의 류코다당증 IVA 형 소아 환자 15명이 52 주 동안 주 1회 2 mg/kg의 이 약을 투여 받았다. 현재 52주까지 진행된 임상시험에서 이들 환자에서의 안전성 및 유효성은 5~57 세 환자들에서 관찰된 결과와 일치했다 (3. 약물유해반응 참조).

7. 고령자에 대한 투여

이 약은 65세를 초과한 환자에 대한 안전성 및 유효성은 확립되지 않았고, 이들 환자에서 권장할 수 있는 대안적 용량은 없다. 고령 환자들이 젊은 환자들과 다른 반응을 나타내는 지에 대해서는 알려지지 않았다.

8. 과량투여 시 처치

임상시험에서 이 약은 4 mg/kg/주까지 투여 경험이 있으며 고용량 사용에 따른 특별한 징후나 증상은 없었다. 안전성 측면에서 차이점은 발견되지 않았다.

9. 운전 및 기계 조작 시의 영향

이 약과 관련하여 운전 및 기계 조작 수행 능력과 관련된 연구가 수행되지 않았다. 이 약은 운전 및 기계 조작 능력에 미약한 영향을 미칠 수 있다. 이 약을 투여하는 동안 현기증 발생이 보고되었다. 만약 이 약을 투여 후 현기증이 발생하면 운전 및 기계 조작 능력에 영향을 미칠 수 있다.

10. 보관 및 취급상의 주의사항

- 차광조건에서 냉장 보관(2℃~8℃)하며, 냉동하거나 흔들지 않는다.
- 이 약에는 보존제가 포함되어 있지 않으며 바이알은 일회용이다. 따라서 이 약은 희석 후 즉시 사용해야 한다. 즉시 사용할 수 없는 경우에는 2℃ ~ 8℃에서 최대 24시간 동안, 그리고 이후 23℃ ~ 27℃에서 최대 24시간 동안 사용 중 화학적 물리적 안정성이 증명 되었다. 희석 시간으로부터 48시간 내에 이 약의 투여를 완료해야 한다.
- 다른 약물과의 동시 투여에 대한 적합성은 확인되지 않았으므로 다른 의약품을 이 약이 있는 주입백에 추가해서는 안 된다.
- 일체의 미사용 제품 또는 폐기물은 관련 법규에 따라 폐기해야 한다.
- 어린이의 손에 닿지 않는 곳에 보관한다.

11. 용액의 제조방법

다음 단계에 따라 이 약을 조제하여 사용한다.

- 무균적으로 조제한다.
- 투여 전에 이 약을 희석해야 한다
- 0.2 µm in-line 필터가 장착된 주입 세트를 사용하여 희석한 이 용액을 환자에게 투여한다.

- 다음 계산법을 사용하여, 개별 환자 체중과 2 mg/kg의 권장 투여용량에 근거하여 희석할 바이알 수를 결정한다:
 - 환자 체중(kg) x 2 mg/kg = 총 투여용량(mg)
 - 총 투여용량(mg)/1(이 약의 농도 : 1 mg/mL) = 총 투여용량(mL)
 - 이 약의 총 투여용량(mL) / 5mL/바이알 = 투여할 총 바이알 수

- 총 투여용량을 취할 바이알 수는 올림으로 정한다. 냉장고에서 적절한 수량의 바이알을 꺼낸다. 바이알에 얼을 가하거나 마이크로파를 쏘이지 않는다. 바이알을 흔들지 않는다.
- 정맥 내 투여에 적합한 주입용 0.9 % 생리식염주사액이 담긴 주입백을 확보한다. 총 투여량은 환자 체중에 의해 결정된다.
 - 체중이 25 kg 미만인 환자들은 총 100 mL의 용량을 투여 받아야 한다.
 - 체중이 25 kg 이상인 환자들은 총 250 mL의 용량을 투여 받아야 한다.
- 바이알에서 이 약을 취하기 전에 미립자 물질 및 변색이 있는지 육안으로 각 바이알을 검사한다. 이는 단백질 용액이기에 약간의 응집(얇은 반투명 섬유질)이 발생할 수 있다. 이 약의 용액은 투명 내지 약간 유백색이고 무색 내지 옅은 노란색이어야 한다. 용액이 변색되었거나 용액 내 미립자 물질이 존재하는 경우 사용하지 않는다.
- 주입백에 추가할 이 약의 용량에 해당하는 0.9 % 생리식염주사액을 주입백에서 취한다
- 과도한 교반을 피하기 위해 계산한 이 약의 투여용량을 적절한 수량의 바이알로부터 주의를 기울여 천천히 취한다.
- 교반을 피하기 위해 주의를 기울여 주입백에 이 약을 천천히 추가한다.
- 주입백을 부드럽게 회전시켜 이 약이 적절히 분포되게 한다. 용액을 흔들지 않는다.
- 0.2 µm in-line 필터가 장착된 주입 세트를 사용하여 희석한 이 약의 용액을 환자에게 투여한다.
- 이 약에서는 보존제가 포함되어 있지 않다. 따라서 이 약은 희석 후 즉시 사용해야 한다(10. 보관 및 취급상의 주의사항 참조).

[저장방법]

차광보관, 밀봉용기, 냉장보관(2℃ ~ 8℃), 냉동금지

[사용기간]

제조일로부터 36개월

[포장단위]

1바이알/상자 (바이알 (5MG/5ML))

- ※ 본 의약품은 엄격한 품질관리를 필한 제품입니다. 구입시, 사용기간이 경과 또는 유통과정 중 변질, 변패, 오염되었거나 손상된 제품을 구입하였을 경우에는 구입경로를 통하여 교환하여 드립니다.
- ※ 의약품 용어설명 및 기타 자세한 의약품정보는 식품의약품안전처 의약품통합정보시스템 (<http://nedrug.mfds.go.kr>)를 참조하시기 바랍니다.
- ※ 이 제품설명서 개정일 이후에 변경된 내용은 당사 홈페이지(www.samohpharm.co.kr)또는 제품 문의처 전화(02-566-7199)를 통해 확인하실 수 있습니다.
- ※ 의약품 부작용 발생 시, 한국의약품안전관리원(<http://www.drugsafe.or.kr>)을 통하여 피해구제 신청을 할 수 있습니다.
- ※ 라벨의 EXP는 사용기한을 의미하며, LOT는 제조번호를 의미한다.

[수입·판매원]

주삼오제약

서울시 강남구 역삼로 151

[제조의뢰자]

BioMarin International Limited

Shanbally, Ringaskiddy, County Cork, P43 R298, Ireland

[제조사]

BioMarin Pharmaceutical Inc.

Novato Campus, 46 Galli Drive, Novato, CA 94949, USA

Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co.KG

Mooswiesen 2, 88214 Ravensburg, Germany

Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co.KG

Eisenbahnstrasse 2-4, 88085 Langenargen, Germany

AndersonBrecon Inc.

4545 Assembly Drive, Rockford, IL 61109, USA

AndersonBrecon (UK) Limited

Wye Valley Business Park, Brecon Road
Hay-on-Wye, Hereford, Herefordshire
HR3 5PG, United Kingdom

BioMarin International Limited

Shanbally, Ringaskiddy, County Cork, P43 R298, Ireland

최종 개정 연월일 : 2020.12.31

나글라자임주
Naglazyme® inj.
(갈설파제)

희귀 • 전문 의약품
분류번호 : 395

원료의약품 및 그 분량

1 바이알(5mL) 중
유효성분 : 갈설파제 (재조합 인간 N-아세틸갈락토사민 4-설파타제) (별규) 5 mg
첨가제 : 염화나트륨, 인산이수소나트륨일수화물, 인산일수소나트륨7수화물, 주사용수, 폴리소르베이트80

성상

투명하거나 약간 유백광을 내는 무색 내지 옅은 노란색의 용액이 들어있는 유리 바이알

효능 • 효과

나글라자임(갈설파제)은 뮤코다당증 VI형(MPS VI, Maroteaux-Lamy syndrome) 환자에게 쓰인다. 이 약은 걷기와 계단오르기 능력을 개선시킨다.

용법 • 용량

이 약은 권장량으로서 체중 kg당 1mg으로 일주일에 1회씩 정맥 내 투여한다.
항히스타민제 혹은 항히스타민제 및 해열제를 사전에 투여할 경우 나글라자임 투여 30~60분 전에 투여하는 것이 바람직하다.(참조: 경고 및 주의사항)
4시간 정도에 걸쳐 총 투여량을 주입한다. 나글라자임은 0.9% 염화나트륨 주사액(USP)으로 희석하여 250mL로 만든 다음, 주입 펌프를 사용하는 통제된 정맥 주입 방법으로 투여되어야 한다. 초기 주입 속도는 주입시작 후 1시간 동안 6mL/h이어야 한다. 만일 독성이 나타나지 않는다면, 이후 3시간 동안 주입 속도를 80mL/h로 증가시킬 수 있다. 만일 주입 반응이 나타난다면, 주입 시간을 20시간까지 늘릴 수 있다. 체액 응적 과부하에 민감한 20kg 이하의 환자에 대해서는 나글라자임을 100mL 주사액에 희석하는 것이 고려될 수 있다. 총 주입시간이 4시간 정도가 되도록 주입 속도는 감소되어야 한다.
나글라자임 각 바이알은 5.0mL에 5mg의 갈설파제(단백질 함량으로써)를 함유하고 있고 일회 투여용이므로 여러 번 나눠서 투여해서는 안 된다. 투여하기 전 무균 처리한 0.9% 염화나트륨 주사액(USP)으로 희석하여야 한다. 희석된 나글라자임 용액을 0.2마이크로 인라인 필터가 연결된 주입 세트로 환자에게 투여한다. 유리용기를 사용하여 나글라자임을 희석해도 되는지의 여부는 확인된 바 없다.

용액 제조 방법

무균적으로 조제한다.

- 희석에 필요한 바이알 수를 환자의 체중에 근거하여 결정하며, 권장 용량은 kg당 1mg 이다.
$$\text{환자체중(kg)} \times 1\text{mL/kg} = \text{나글라자임 총 투여량(mL)}$$
$$\text{나글라자임 총 투여량(mL)} \div 5\text{mL/vial} = \text{총 바이알 수(vial)}$$
계산된 나글라자임 총 투여량을 뽑아낼 총 바이알 수는 올림하여 정한다. 필요한 만큼의 바이알을 냉장고에서 꺼내어 실온에서 보관한다. 희석 전 24시간이상 실온에 방치하지 않는다. 가열하거나 고주파를 쓰이지 않는다.
- 나글라자임을 바이알에서 빼기 전에 육안으로 미립자나 변색 여부를 관찰한다.
나글라자임은 맑거나 약간의 유백광의 무색 또는 담황색 용액이다. 간혹 반투명 입자가 발견될 수도 있다. 변색이 되었거나 미립자가 발견되면 사용하지 않는다.
- 혼합할 나글라자임의 용량에 해당하는 양을 250mL 부피의 0.9% 염화나트륨 주사액(USP) 주입 백에서 뽑아내어 버린다. 만일 100mL 부피의 주입 백을 사용할 경우에는 이 과정은 필요치 않다.
- 과도하게 뒤섞이지 않게 주의하면서 계산된 용량을 서서히 뽑아낸다. 과도한 교반을 피하기 위하여 필터 바늘을 사용하지 않는다. 이러한 교반은 나글라자임을 변형시켜 생물학적으로 불활성화 시킨다.
- 뒤섞이지 않게 주의하면서 나글라자임을 0.9% 염화나트륨 주사액에 주입시킨다. 필터바늘을 사용하지 않는다.
- 나글라자임이 적절하게 분포되도록 천천히 회전시킨다. 절대 흔들어서는 안 된다.
- 희석된 나글라자임 용액을 0.2마이크로 인라인 필터가 연결된 주입 세트로 환자에게 투여한다.

이 약은 어떠한 보존제도 함유하고 있지 않으므로 주입백 내의 생리식염수로 희석 후에는 주입백을 즉시 사용하여야 한다. 만일 즉시 사용하는 것이 가능하지 않다면, 희석된 용액은 2℃~8℃에서 냉장 보관하고 용액을 제조하고 완전히 다 투여할 때까지의 시간이 48시간을 넘어서는 안 된다. 주입할 때를 제외하고 희석 용액을 실온에 보관하지 않도록 한다. 미사용 분의 제품이나 사용 후 남은 재료는 각자의 규정에 따라 반드시 폐기하고 처리되도록 한다.

이 약은 주입 관류 시 다른 약과 함께 주입하지 않는다.
다른 약물과 동시 투여에 대한 적합성은 확인된 바 없다.

제형 • 함량

주사제; 5mL 바이알 (5mg/5mL)

경고 및 주의사항

1. 아나필락시스 및 알레르기 반응
아나필락시스와 심각한 알레르기 반응이 나글라자임을 주입하는 동안 혹은 주입 후 최대 24 시간 동안 환자에게서 관찰되었다. 일부 반응은 생명에 위협적이었으며 아나필락시스, 쇼크, 호흡장애, 호흡곤란, 기관지경련, 후두부 부종과 저혈압을 포함했다. 만일 아나필락시스 또는 다른 심각한 알레르기 반응이 일어나면, 나글라자임의 주입을 즉시 중단하고 적절한 의학적 치료가 시작되어야 한다. 나글라자임을 주입하는 동안 아나필락시스나 다른 심각한 알레르기 반응을 경험한 환자는 다시 시도할 때 주의를 해야 하며, 주입하는 동안 응급 소생(에피네프린 포함)을 위해 적절히 훈련된 인원과 장비가 사용 가능하여야 한다.(이상반응 참조)

2. 면역 매개 반응

막성사구체신염을 포함하는 제 3형 면역 복합 매개 반응은 다른 효소 대체 요법과 마찬가지로 나글라자임에서도 관찰되어왔다. 만약 면역 매개 반응이 발생한다면, 나글라자임의 투약 중단을 고려해야 하며, 적절한 의학적 치료가 시작되어야 한다. 나글라자임의 재투약의 위험성과 이점은 면역 매개 반응을 고려해서 결정해야 한다. 몇몇 환자들은 성공적으로 재투약 하였으며 엄중한 임상 감독하에 나글라자임의 투여를 지속해 왔다.(이상반응 참조)

3. 급성 심장호흡부전의 위험성

유체 부피 과부하에 민감한 환자에게 나글라자임을 투여할 때 주의가 필요하다; 예를 들면, 20Kg나 그 미만인 환자, 급성 기저 호흡기 질환 환자, 혹은 심장 과/또는 순환계의 기능이 저하된 환자에게서 울혈성 심부전을 유발할 수 있기 때문이다. 적절한 의학적 지원과 감시방법이 즉시 가능한 상태에서 나글라자임을 주입 해야 하며, 몇몇 환자는 환자의 개인적인 요구에 따라 장기적인 관찰이 필요하다.(이상반응 참조)

4. 투약과 관련된 급성 호흡기계 합병증

수면중 무호흡증은 MPS VI 환자에게 일반적 증상이고 항히스타민제의 전처치는 무호흡 증상 발현의 위험을 증가시킬 수도 있다. 치료 시작 전 기도 개방을 하여야 하는가에 대해 평가한다. 수면 중에 산소 보충 또는 지속적 기도 양압 처치술(CPAP)을 받는 환자는 이 약을 주입하는 동안 주입 반응 또는 항히스타민 사용에 의하여 유도된 심각한 졸음/수면이 발생할 경우 이 치료법을 바로 시작할 수 있도록 하여야 한다.
급성 열성 질환이나 호흡기 질환을 가진 환자에 대해서는 나글라자임의 주입 중 급성 호흡기계 저하의 가능성이 있어서 이 약의 주입을 미루는것을 고려하여야 한다.

5. 주입 반응

주입 반응의 잠재성 때문에 투여 전 항히스타민제를 투여 받아야 한다.(경우에 따라 해열제를 추가로 투여할 수 있다.) 항히스타민제를 사용한 통상의 전치료에도 불구하고, 이약으로 치료받은 59명의 환자 중 33명에게서 몇몇 심각한 주입반응이 나타났다. 주입 중 중대한 이상 반응은 후두부 부종, 호흡곤란, 어지러움, 구역, 구토, 두드러기, 호흡장애, 혈관부종, 유사 아나필락시스 반응이었다. 심각한 이상 반응은 두드러기, 흉통, 발진, 호흡곤란, 무호흡증, 후두부 부종, 결막염 이었다.(이상반응 참조)
주입 반응과 관련된 가장 흔한 증상은 발열, 오한, 발진, 두드러기, 무호흡증, 구역, 구토, 가려움, 홍반, 복부 통증, 고혈압과 두통이었다. 호흡장애, 흉통, 저혈압, 혈관부종, 결막염, 떨림과 기침 또한 보고되었다. 주입 반응은 나글라자임 치료 후 빠르게는 1주에서 느리게는 146주 즈음에 시작되었다. 환자 33명중 23명이 여러 번 주입하는 동안 연속된 주는 아니더라도 항상 주입 반응이 재발하였다.
증후는 전형적으로 주입 속도를 늦추거나 주입을 일시적으로 중단하고 추가 항히스타민제, 해열제, 때로는 코르티코스테로이드를 투여함으로써 개선되었다. 대부분의 환자들은 주입을 끝마칠 수 있었다. 그 이후 주입에서는 이 약 투여 속도를 늦추고 예방적으로 항히스타민을 추가하고, 더 심각한 반응의 경우에는 예방적으로 코르티코스테로이드를 추가하였다. 만일 심각한 주입 반응이 나타난다면, 이 약의 투여를 즉시 중단하고 적절한 처치를 실시한다. 심각한 반응이 일어난 후 이 약을 재투여할 경우에는 위험성과 유효성을 고려해야한다. 환자들이 주입 반응을 나타내기 쉽도록 하는 어떠한 요인도 확인되지 않았다. 주입 반응의 심각도와 항-갈설파제 항체의 역가 사이에는 관련이 없었다.

6. 척수/경수 압박

척수 장애의 결과로 발생하는 척수/경수 압박(이하 SCC)은 MPS VI 환자에게 심각한 합병증으로 알려져있다. SCC는 나글라자임을 투여받는 환자를 포함하는 질병에서 자연적으로 발생하는 것으로 예상된다. 감압 수술을 요하는 SCC의 발병이나 악화를 경험한 나글라자임으로 치료한 환자들을 대상으로 시판 후 조사가 진행되었다. MPS VI 환자들은 척수/경수 압박의 증상이나 징후(등의 통증, 압박의 정도에 따른 수족마비, 요/대변 실금을 포함)를 감시해야 하며 적절한 치료를 받아야 한다.

금기사항

없음

이상 반응

임상시험 중 이상 반응
임상시험이 매우 다양한 상태에서 실시되기 때문에, 관찰된 이상반응율이 다른 약물의 임상시험에서 관찰된 비율과 직접적으로 비교할 수 없고, 실제 임상에서 발견되는 비율과 다를 수 도 있다.
나글라자임의 임상은 무작위배정, 이중맹검, 위약대조 시험이었으며 19명의 환자에게 1mg/Kg의 나글라자임을 주별로 투여하였으며 20 명의 환자에게는 위약을 투여하였다; 39 명의 환자 중 66%가 여성이었으며, 62%는 백인이었고, 히스패닉계가 아니었다. 환자는 5 세에서 29세까지의 연령대였다. 나글라자임 치료 환자는 위약 투여 환자보다 대략 3세 정도 나이가 많았다.

이 시험에서 중대한 이상 반응은 무호흡증, 발열과 호흡곤란이다. 심각한 이상 반응은 흉통, 호흡장애, 후두부 부종과 결막염이다. 처치가 필요한 가장 흔한 이상 반응은 주입 반응이었다.

표1은 위약대조시험기간 동안 위약군에 비해 환자가 최소 2명이상 많이 발생한 이상반응이 정리되어 있다.

표1. 위약-대조군 시험에서 위약그룹 보다 나글라자임그룹에서 적어도 2명의 환자 이상에서 발생한 이상 반응

이상 반응	나글라자임 (19명)	위약(20명)
	환자수(%)	환자수(%)
전체	19 (100)	20 (100)
복통	9 (47)	7 (35)
귀 동통	8 (42)	4 (20)
관절통	8 (42)	5 (25)
동통	6(32)	1 (5)
결막염	4 (21)	0
호흡장애	4 (21)	2 (10)
발진	4 (21)	2 (10)
오한	4 (21)	0
흉통	3 (16)	1 (5)
인두염	2 (11)	0
무반사	2 (11)	0
각막 혼탁	2 (11)	0
위장염	2 (11)	0
고혈압	2 (11)	0
권태	2 (11)	0
비충혈	2 (11)	0
배꼽탈장	2 (11)	0
청각장애	2 (11)	0

* 위약그룹 20명의 환자 중 1명이 4주차 주입 후 탈락

3개월부터 29세까지의 MPS VI 환자를 대상으로 0.2mg/kg(2명), 1mg/kg(55명), 2mg/kg(2명)의 나글라자임을 투여한 네 건의 공개 임상시험이 행해졌다. 나글라자임의 권장용량(1mg/kg)에 평균 138주간(범위 : 54~261주) 노출되었다. 두 명의 유아(12.1개월, 12.7개월)는2mg/kg의 나글라자임에 각각 105주, 81주간 노출되었다.

표1에 나열된 것에 추가로, 공개 임상시험에서 가려움, 두드러기, 발열, 두통, 구역과 구토를 포함한 흔한 이상 반응이 관찰되었다. 처치가 필요한 가장 흔한 이상 반응은 주입 반응이었다. 중대한 이상반응은 후두부 부종, 두드러기, 혈관부종과 다른 알레르기 반응이다. 심각한 이상반응은 두드러기, 발진, 복부 통증이다. 4건의 공개 임상시험(최대 261주 치료)에서 관찰된 이상 반응은 이중맹검 위약대조 시험과 비교하여 양상 및 정도에서 크게 다르지 않았다. 나글라자임으로 치료받는 동안 이상 반응으로 치료를 중단한 환자는 없었다.

면역원성

나글라자임으로 치료받은 환자의 98%에서 치료 4-8주 내에 갈설파제 항체의 존재를 확인할 수 있는 항-갈설파제 IgG 항체가 발생하였다.(네 건의 임상시험에서). 위약대조 시험에서 나글라자임으로 치료받은 19명의 환자에서 혈청 샘플은 임상 결과 측정에서 항-갈설파제 항체와 가능한 관계로서 평가되었다. 나글라자임으로 치료받은 19명 환자 모두에게서 갈설파제에 특정한 항체가 나타났다; 그러나, 분석은 총 항체 역가, 중화항체 혹은 IgE 항체, 주입과 관련된 반응들, 뇨 GAG, 혹은 지구력 측정 사이에서 일관적인 예측 관계는 없는 것으로 드러났다. 항체는 세포의 흡수가 아닌 효소 활동을 억제하는 능력으로 평가되었다. 자료는 특이 분석을 이용하여 갈설파제에 대한 항체 양성 반응을 나타낸 환자들의 비율을 나타내며, 분석의 민감도와 특이도에 크게 의존하고 있다. 추가적으로, 분석에서 나타난 항체의 발생률은 시료의 취급, 시료 채취 기간, 병용 약물, 잠재해 있는 질병 등 여러 요인에 의해 영향을 받는다. 이러한 이유로, 다른 약물에 대한 항체의 발생률로 이 약에 대한 항체의 발생률을 비교하는 것은 옳지 않다.

시판 후 조사

다음의 이상 반응은 나글라자임의 시판 후 사용기간 동안 확인된 것이다. 이러한 반응은 불확실한 크기의 인원으로부터 보고되기 때문에, 그것의 빈도를 추정하거나 약물 노출에 대한 인과 관계를 확립하는 것이 항상 가능한 것은 아니다. 임상 시험에서 보고된 주입 반응뿐만 아니라, 세계적인 시판후 조사에서 나글라자임을 주입하는 동안에 아나필락시스, 쇼크, 저혈압, 기관지경련, 호흡장애와 같은 심각한 반응이 발생했다. 추가적인 주입 반응은 발열, 홍반, 창백함, 서맥, 빈맥, 저산소증, 청색증, 빈호흡, 지각이상이다. 시판 후 조사 기간 동안, 1건의 사구체신염이 있었고 드물게 혈소판감소가 보고되었다. 사구체신염의 경우에, 신장 생검에서 사구체안의 갈설파제-면역글로불린 복합체가 드러났다. 사구체신염과 혈소판감소 모든 경우에서, 환자들은 성공적으로 재투여를 했고 나글라자임 투여를 지속하고 있다.

상호작용

약물상호작용에 대해 연구가 진행된 바 없다.

특정 집단에서의 사용

발암, 돌연변이 유발, 생식능력 장애

발암 가능성을 평가하기 위한 동물에서의 장기 연구 혹은 돌연변이 가능성을 평가하기 위한 연구는 갈설파제로는 진행되지 않았다. 갈설파제3.0mg/kg(신체 표면적에 기초하여 인간에게 권장되는 1.0mg/kg의 약 0.5배)의 정맥 투여는 암수 래트에서 생식력이나 번식율에 영향을 끼치지 않았다.

임부 투여(카테고리 B)

임부에 대해 적절하고 잘 통제된 시험은 아직 행해지지 않았다. 래트에서 1일 체중 kg당 3mg의 용량까지 정맥투여를 하고(사람의 체표면적에 기초한 권장 투여용량인 1mg/kg의 0.5배 해당량), 토끼에서 1일 체중 kg당 3mg의 용량까지 정맥투여를 한(사람의 체표면적에 기초한 권장 투여용량인 1mg/kg의 0.97배 해당량) 생식능력시험을 실시한 결과 이 약에 의한 생식능력저하나 태아 독성 등은 발견되지 않았다. 임부에 투여할 경우 꼭 필요하다고 판단되는 경우에만 투여한다.

수유부 투여

나글라자임이 모유로 분비되는지 알려진 바 없다. 많은 의약품이 모유로 분비되기 때문에, 이 약을 수유부에 투여할 경우 주의가 필요하다.

소아 투여

주된 환자가 소아인5세에서 29세까지의 56명 환자에서 나글라자임의 임상시험이 행해졌다. 추가로, 공개 임상 시험에서 4명의 유아(3개월~12.7개월)에게 나글라자임(1mg/kg:2명, 2mg/kg:2명)으로 치료를 행했다. 유아에서의 안전성 결과는 5세에서 29세까지의 환자에서 관찰된 결과와 일관성이 있었다.(이상 반응 참조)

고령자 투여

이 약은 29세 이상의 환자를 대상으로 임상시험이 실시되지 않았다. 성인 환자가 소아 환자와 다른 반응을 나타내는가에 대한 여부는 알려진 바 없다.

과량투여시 처치

이 약을 과량 투여한 경우가 없다.

보관 및 취급상의 주의사항

2~8℃(36~46℉)에서 냉장보관하고 얼리거나 흔들지 않는다.

차광 보관한다.

유효기간이 만료된 후 사용하지 않는다.

이 제품에는 어떠한 보존제도 포함되어 있지 않다.

의약품을 어린이의 손에 닿지 않게 보관한다.

저장방법 : 밀봉용기, 냉장보관(2℃~8℃)

포장단위 : 1 바이알/상자 (바이알 (5mg/5mL))

사용기간 : 제조일로부터 36개월

- ※ 이 의약품은 엄격한 품질관리를 필한 제품입니다. 만약 구입시 사용기한이 경과되었거나, 변질, 변색 오염이 되었거나 손상된 의약품은 약국개설자 및 의약품 판매업자에 한하여 교환하여 드립니다.
- ※ 이 첨부문서 작성일 (2021.01.02) 이후 변경된 내용은 당사 홈페이지 (www.samohpharm.co.kr) 에서 확인하실 수 있습니다.
- ※ 의약품 부작용 발생 시, 한국 의약품 안전관리원(<http://www.drugsafe.or.kr>)을 통하여 피해구제 신청을 할 수 있습니다.

문 의 처 : ㈜삼오제약 소비자상담실 (전화 02-566-7199)

수입 · 판매원

(주)삼오제약

서울시 강남구 역삼로 151

제조회자

BioMarin Pharmaceutical Inc.

105 Digital Drive, Novato, CA 94949 USA

제조사

BioMarin Pharmaceutical Inc.

46 Galli Drive Novato, CA 94949

Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG

Eisenbahnstrasse 2-4, 88085 Langenargen, Germany

BioMarin International Limited, Ireland

Shanbally, Ringaskiddy County. Cork, Ireland

최종개정연월일: 2021.01.02

쿠발라®용해정100밀리그램
(사프롤테린이염산염)

MLC7174501
623405

회귀의약품/전문의약품
399 따로 분류되지 않은 대사성 의약품

[성상]

미백색 내지 미황색 원형의 용해정

[원료약품 및 그 분량]

이 약 1 정 중

유효성분: 사프롤테린이염산염 (별규).....100 mg (사프롤테린으로서 77 mg)

첨가제: 만니톨, 무수인산수소칼슘, 크로스포비돈, 아스코르브산, 푸마르산스테아릴나트륨, 리보플라빈

[효능·효과]

소아 및 성인의 아래의 질환으로 인한 고폐닐알라닌혈증의 치료

1. 페닐케톤뇨증
2. 테트라하이드로비옴테린(BH4)결핍증

[용법·용량]

이 약의 치료는 페닐케톤뇨증 및 테트라하이드로비옴테린 결핍증의 치료경험이 있는 의사에 의해 시작되고 감독되어야 한다.

혈중 페닐알라닌 수치를 적절하게 조절하고 영양 균형을 맞추기 위해 이 약의 투여 중에는 음식내 페닐알라닌과 전체 단백질 섭취를 적극적으로 관리해야 한다.

페닐케톤뇨증이나 테트라하이드로비옴테린의 결핍으로 인한 고폐닐알라닌혈증의 경우 만성적 상태이기 때문에 이 약의 반응이 확인된 후 장기간 사용해야 한다. 하지만 이 약의 장기간 사용에 대한 자료는 제한적이다.

1. 용량

쿠발라는 100 mg 정제로 제공된다. 체중에 따라 계산되는 일일 용량은 가장 가까운 100의 배수로 반올림된다. 예를 들어 계산된 용량이 401 - 450 mg라면 400 mg로 책정해야 하는데, 이는 4정에 해당한다. 계산된 용량이 451 - 499 mg라면 5정에 해당하는 500 mg로 책정한다.

1) 페닐케톤뇨증

성인 및 소아 페닐케톤뇨증 환자에서 쿠발라의 시작 용량은 10 mg/kg (체중) 1일 1회 투여이다. 이 용량은 의사의 판단에 따른 적절한 혈중 페닐알라닌 수치를 달성 및 유지하기 위해 대개 5 - 20 mg/kg/day 범위에서 조정된다.

2) 테트라하이드로비옴테린(BH4) 결핍

성인 및 소아 BH4 결핍 환자에서 쿠발라의 시작 용량은 1일 총 용량 2 - 5 mg/kg (체중) 투여이다. 용량은 20 mg/kg/day까지 조정될 수 있다.

3) 소아

소아용량은 성인과 동일하다.

2. 반응 결정

혈중 페닐알라닌이 지속적으로 높을 경우 발생하는 소아 환자의 신경 장애, 성인 환자의 인지 결함 및 정신장애 등 비가역적인 임상 증상 발생을 피하기 위해 가능한 빨리 이 약의 투여를 시작하는 것이 매우 중요하다.

이 약에 대한 반응은 실험실 검사만으로 사전에 정확하게 결정할 수 없고, 이 약의 투여 후 치료경과 등을 통해서 평가할 수 있다. 이 약에 대한 반응은 혈중 페닐알라닌 수치 감소로 결정한다.

투약 반응여부는 30% 이상의 혈중 페닐알라닌 수치 감소 또는 개별 환자에 대해 치료 담당의사가 결정하는 치료적 혈중 페닐알라닌 목표 달성으로 정의할 수 있다.

이 약 투여 시작 전과 권장 시작 용량으로 이 약 투여 1주 후에 혈중 페닐알라닌 수치를 측정해야 한다. 혈중 페닐알라닌 수치 감소가 만족스럽지 않다면 매주 혈중 페닐알라닌 수치를 지속적으로 모니터링하면서 이 약의 용량을 1일 최대 20 mg/kg까지 매주 증량할 수 있다. 1일 20mg/kg의 용량으로 1개월 투약한 후에도 혈중 페닐알라닌 수치가 30%이상 감소하지 않거나, 치료담당의사가 결정한 치료적 혈중 페닐알라닌 목표를 달성하지 못한 환자는 이 약에 반응하지 않는 환자로, 투약을 중단하고 더 이상 이 약으로 치료를 지속해서는 안 된다.

이 약에 대한 반응이 확인되면, 반응에 따라 용량을 5-20 mg/kg/day 범위에서 조절할 수 있다.

각 용량 조절 후 1주 또는 2주째에 혈중 페닐알라닌 및 티로신 수치를 검사하고 자주 모니터링 하도록 권고한다. 이 약을 투여하는 환자는 페닐알라닌 제한 식이를 지속하고 정기적으로 임상 평가(혈중 페닐알라닌, 티로신, 영양 섭취, 정신운동 발달 모니터링 등)를 받아야 한다.

3. 용량 조절

이 약의 투여는 혈중 페닐알라닌 수치를 원하는 치료학적 수준 이하로 낮추어 줄 수 있다. 혈중 페닐알라닌의 수치를 치료 범위 내로 유지하기 위해 쿠발라의 용량을 조절하거나, 식이 페닐알라닌 섭취 변경이 필요할 수 있다.

특히 소아에서 각 용량 조절 후 1-2주째에 혈중 페닐알라닌 및 티로신 수치를 검사하고 그 후에는 치료 담당의사의 지시 하에 자주 모니터링해야 한다.

이 약의 투여 기간 중 혈중 페닐알라닌 수치 조절이 적절하지 않다면, 이 약의 용량 조절을 고려하기 전에 처방 요법과 식이에 대한 환자 순응도를 검토해야 한다.

쿠발라 투여 중단은 의사의 감독하에 이루어져야 한다. 혈중 페닐알라닌 수치가 높아질 수 있기 때문에 모니터링이 보다 자주 이루어져야 할 수 있다. 혈중 페닐알라닌 수치를 바람직한 치료 범위 내로 유지하기 위해 식이 변경이 필요할 수 있다.

4. 투약방법

이 정제는 흡수를 높이기 위해 식사와 함께 투여해야 한다.

페닐케톤뇨증 환자의 경우, 쿠발라는 1일 1회 용량으로 투여해야 하며 가능하다면 오전 중 매일 같은 시간에 투여해야 한다.

BH4 결핍 환자의 경우는, 총 1일 용량을 하루에 걸쳐 2-3회 분할 투여한다.

환자가 약병 안에 들어있는 제습제 캡슐을 삼키지 않도록 주의를 주어야 한다.

처방된 개수의 정제를 물컵에 넣어 녹을 때까지 저어야 한다. 정제가 녹는 데는 수 분이 걸릴 수 있다. 정제를 빨리 녹이기 위해 정제를 으갠 수 있다. 용액 내에 작은 입자가 보일 수 있지만 이는 의약품의 효과에 영향을 미치지 않는다.

이 용액은 20분 내에 마셔야 한다.

1) 체중 20 kg 초과 성인 및 소아

1일 용량은 체중에 따라 계산하여 100 mg 단위로 반올림해야 한다.

처방된 개수의 정제를 통째로 삼키거나 120-240 ml 물 또는 사과주스에 녹여 충분히 녹을 때까지 저은 후 복용할 수 있다. 용액 내에 작은 입자가 보일 수 있지만 이는 의약품의 효과에 영향을 미치지 않는다. 정제를 녹인지 20분 이내에 복용한다. 복용 후 남은 용액은 버린다.

2) 체중 20 kg 이하 소아

처방된 1일 총 용량에 따라 알맞은 개수의 100 mg 정제를 표 1-4에 명시된 양의 물에 녹여야 한다. 적절한 눈금이 있는 정확한 측정 기기(예: 약컵 또는 경구 투여 시린지)를 사용하여 정제를 용해할 물의 양을 정확히 측정해야 한다. 이 용액의 일부를 투여해야 하는 경우, 경구 투여 시린지를 사용하여 투여해야 하는 부피만큼 용액을 취한다. 용액은 의약품 투여에 사용할 다른 컵에 옮길 수 있다. 컵을 사용하지 못하는 유소아의 경우, 처방된 1일 용량에 해당하는 용액을 경구 투여 시린지를 사용해 직접 입으로 투여할 수 있다. 10 ml 경구 투여 시린지는 10 ml 이하의 용량을 투여할 때 사용하며 20 ml 경구 투여 시린지는 10 ml가 넘는 용량을 투여할 때 사용한다.

정제를 녹인지 20분 이내에 복용한다. 복용 후 남은 용액은 버린다.

표 1: 체중 20 kg 이하 소아의 2 mg/kg/day 용량 표

체중(kg)	총 용량 (mg/day)	녹여야 할 용해정 개수 (개당 100 mg 기준)	용해 부피 (ml)	투여 용액 부피 (ml)*
2	4	1	80	3
3	6	1	80	5
4	8	1	80	6
5	10	1	80	8
6	12	1	80	10
7	14	1	80	11
8	16	1	80	13
9	18	1	80	14
10	20	1	80	16
11	22	1	80	18
12	24	1	80	19
13	26	1	80	21
14	28	1	80	22
15	30	1	80	24
16	32	1	80	26
17	34	1	80	27
18	36	1	80	29
19	38	1	80	30
20	40	1	80	32

* 1일 총 용량에 대한 부피를 반영

정제를 녹인지 20분 이내에 사용하지 않은 용액은 버린다.

표 2: 체중 20 kg 이하 소아의 5 mg/kg/day 용량 표

체중(kg)	총 용량 (mg/day)	녹여야 할 용해정 개수 (개당 100 mg 기준)	용해 부피 (ml)	투여 용액 부피 (ml)*
2	10	1	40	4
3	15	1	40	6
4	20	1	40	8
5	25	1	40	10
6	30	1	40	12
7	35	1	40	14
8	40	1	40	16
9	45	1	40	18
10	50	1	40	20
11	55	1	40	22
12	60	1	40	24
13	65	1	40	26
14	70	1	40	28
15	75	1	40	30
16	80	1	40	32
17	85	1	40	34
18	90	1	40	36
19	95	1	40	38
20	100	1	40	40

* 1일 총 용량에 대한 부피를 반영

정제를 녹인지 20분 이내에 사용하지 않은 용액은 버린다.

표 3: 체중 20 kg 이하 소아의 10 mg/kg/day 용량 표

체중(kg)	총 용량 (mg/day)	녹여야 할 용해정 개수 (개당 100 mg 기준)	용해 부피 (ml)	투여 용액 부피 (ml)*
2	20	1	20	4
3	30	1	20	6
4	40	1	20	8
5	50	1	20	10
6	60	1	20	12
7	70	1	20	14
8	80	1	20	16
9	90	1	20	18
10	100	1	20	20
11	110	2	40	22
12	120	2	40	24
13	130	2	40	26
14	140	2	40	28
15	150	2	40	30
16	160	2	40	32
17	170	2	40	34
18	180	2	40	36
19	190	2	40	38
20	200	2	40	40

* 1일 총 용량에 대한 부피를 반영

정제를 녹인지 20분 이내에 사용하지 않은 용액은 버린다.

표 4: 체중 20 kg 이하 소아의 20 mg/kg/day 용량 표

체중(kg)	총 용량 (mg/day)	녹여야 할 용해정 개수 (개당 100 mg 기준)	용해 부피 (ml)	투여 용액 부피 (ml)*
2	40	1	20	8
3	60	1	20	12
4	80	1	20	16
5	100	1	20	20
6	120	2	40	24
7	140	2	40	28
8	160	2	40	32
9	180	2	40	36
10	200	2	40	40
11	220	3	60	44
12	240	3	60	48
13	260	3	60	52
14	280	3	60	56
15	300	3	60	60
16	320	4	80	64
17	340	4	80	68
18	360	4	80	72
19	380	4	80	76
20	400	4	80	80

* 1일 총 용량에 대한 부피를 반영

정제를 녹인지 20분 이내에 사용하지 않은 용액은 버린다.

[사용상의 주의사항]

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

이 약의 유효성분 또는 이 약의 다른 성분에 과민증이 있는 환자

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 65세 이상의 환자에 대한 안전성과 유효성은 확립되어 있지 않다.

2) 이 약의 임부 사용에 대한 자료는 제한적이다.

3) 이 약과 레보도파의 병용투여는 경련의 발생 또는 악화, 흥분성 및 과민성의 증가를 야기할 수 있으므로, 레보도파를 투여하고 있는 환자에 이 약을 처방하는 경우 주의를 기울여야한다.

4) 신장애 및 간기능 환자에 대한 안전성과 유효성은 확립되어 있지 않다.

3. 이상반응

1) 임상시험

임상시험에서 이 약(5-20 mg/kg/day)을 투여 받은 환자 579명 중 약 35%가 약물이상반응을 경험하였다. 가장 흔하게 보고된 약물이상반응은 두통과 콧물이다.

이후 수행된 소아임상시험에서 이 약(10-20 mg/kg/day)을 투여 받은 만 4세 미만 소아 27명 중 약 30%가 약물이상반응을 경험하였다. 가장 흔하게 보고된 약물이상반응은 아미노산 수치 감소(저페닐알라닌혈증), 구토, 비열이다. 이 약의 주요 임상시험에서 다음과 같은 약물이상반응이 보고되었다.

표 5: 주요 임상시험에서 보고된 약물이상반응

MedDRA 신체기관계(SOC)	MedDRA 권장 용어(PT)	빈도※
신경계 장애	두통	매우 흔함
호흡기, 흉부 및 종격장애	콧물	매우 흔함
	인후통, 비출혈, 기침	흔함
위장관 장애	설사, 구토, 복통	흔함
대사 및 영양 장애	저페닐알라닌혈중	흔함

※ 빈도는 다음과 같이 정의된다: 매우 흔함(≥1/10), 흔함(≥1/100, <1/10), 흔하지 않음(≥1/1,000, <1/100), 드물(≥1/10,000, <1/1,000), 매우 드물(<1/10,000)

2) 시판 후 조사

다음 이상반응이 시판 후 상황에서 관찰되었다.

- 과민 반응(중대한 알레르기 반응 및 발진 등)
- 소화불량
- 위염
- 메스꺼움
- 식도 통증
- 구강인두 통증
- 인후염
- 식도염

4. 일반적 주의

- 1) 이 약을 투여하는 환자는 페닐알라닌 제한 식이를 지속하고 정기적으로 임상 평가(혈중 페닐알라닌 및 티로신 수치, 영양 섭취, 정신운동 발달 모니터링 등)를 받아야한다.
- 2) 이 약의 투여는 혈중 페닐알라닌 수치를 정상 이하로 낮출 수 있다. 영아기 중 혈중 페닐알라닌 수치가 지속적으로 낮게 유지될 경우 발달 장애가 나타날 가능성이 있다. 투여 시 혈중 페닐알라닌 수치를 모니터링한다. 혈중 페닐알라닌 수치를 적절하게 관리하고, 영양균형을 맞추기 위해, 이 약 투여 중에는 음식으로 섭취되는 페닐알라닌 및 전체 단백질량을 적극적으로 관리해야 한다.
- 3) 발작 소인이 있는 환자에게 이 약을 사용할 때에는 주의를 기울여야 한다. 이런 환자에서 발작 발생과 발작 악화가 보고된 바 있다.
- 4) 이 약의 투여 후 상부위장점막염증을 시사하는 위장관 이상반응이 보고되었다. 중대한 이상반응으로 위염 및 식도염이 포함되었다. 치료하지 않은 상태로 방치하면 식도협착, 식도폐양, 위궤양 및 출혈을 포함한 심각한 후유증이 발생할 수 있으며 이와 같은 합병증이 이 약을 투여 받은 환자에게서 보고되었다. 상부위장점막염증의 징후 및 증상에 대해 환자를 모니터링 한다.

5. 상호작용

- 1) 디하드로엽산환원효소 억제제(예: 메토타렉세이트[methotrexate], 트리메토프림[trimethoprim]) 병용 투여는 시합된 바 없지만 이들 의약품은 테트라하이드로비오테린(BH4) 대사를 저해할 수 있다. 이 약을 투여하는 동안 이런 약물을 사용할 때에는 주의를 기울여야 한다.
- 2) 테트라하이드로비오테린(BH4)은 산화질소합성효소의 보조인자이다. 전형적인 NO 공여체(예: 글리세릴 트리나이트레이트(GTN), 이소소르비드딜산염(ISDN), 니트로프루시드 나트륨(SNP), molsidomin), 포스포다이에스테라제-5 (PDE-5) 억제제, 미녹시딜(minoxidil) 등 산화질소(NO) 대사에 작용에 영향을 미쳐 혈관확장을 야기하는 모든 약물과 이 약을 병용하는 동안에는 주의를 기울여야 한다.
- 3) 레보도파 치료를 받는 환자에게 이 약을 처방할 때에는 주의를 기울여야 한다. 테트라하이드로비오테린(BH4) 결핍 환자에게 레보도파와 이 약을 동시 투여하였을 때 발작, 발작 악화, 흥분 증가 및 과민이 관찰되었다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

이 약의 임부사용에 대한 자료는 제한적이다. 동물 시험에서는 임신, 태아 발생, 출산 또는 출생 후 발달에서의 직접 또는 간접적인 유해한 영향은 나타나지 않았다.

페닐케톤뇨증 여성의 임신 576건 및 정상 출산 414건에 대해 실시한 모체 페닐케톤뇨증 협력 시험에서 얻은 질병 관련 모체 및/또는 태아 위험 자료에 따르면 600 µmol/L가 넘는 조절되지 않는 페닐알라닌 수치가 신경, 심장, 얼굴 이형증, 성장 이상의 높은 발생과 관련되는 것으로 입증되었다.

따라서 임신 전 및 임신 동안에 모체 및 태아를 위한 모체의 혈중 페닐알라닌 수치가 엄격하게 조절되어야 한다. 임신 전과 임신 기간 동안 모체의 페닐알라닌 수치가 확실하게 조절되지 않는다면 모체와 태아에게 해로울 수 있다. 임신 전과 임신 기간 동안 의사의 감독하에 식이 페닐알라닌 섭취를 제한하는 것이 이런 환자군에서의 일차 치료법이다. 엄격한 식이요법 관리에 의해 혈중 페닐알라닌 수치가 적절히 감소되지 않는 경우에만 이 약의 사용을 고려해야한다.

임부에게 처방할 때에는 주의를 기울여야한다.

2) 수유부

사프롤테린 또는 대사체가 사람 모유로 배설되는지 알려져 있지 않다. 이 약을 수유부에게 투여할 때는 주의를 기울여야 한다.

3) 수태능

전임상 시험에서 이 약이 수정 및 암컷의 수태능에 미치는 영향은 관찰되지 않았다.

7. 과량투여시의 처치

사프롤테린이염산염을 권장 최대 용량인 1일 20 mg/kg을 초과하여 투여한 뒤에 어지러움이 보고되었다. 과량투여에 대한 치료는 증상에 따라 이루어져야 한다. 치료 용량 이상의 단회 용량 100 mg/kg(최대 권장 용량의 5배) 투여에서 QT 간격 단축(-8.32 msec)이 관찰되었다. 기존에 QT 간격 단축이 있는 환자(예: 가족성 QT 단축 증후군이 있는 환자) 관리에서 이 점을 고려해야한다.

8. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
- 2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.
- 3) 환자가 약병 안에 들어있는 제습제 캡슐을 삼키지 않도록 주의를 주어야 한다. 사용하지 않은 의약품이나 폐기물은 현지 요건에 따라 폐기해야 한다.

9. 기타 [약리학 및 비임상/임상 자료]

1) 임상시험

쿠발라(사프롤테린이염산염)의 제3상 임상 개발 프로그램에는 페닐케톤뇨증 환자를 대상으로 실시한 무작위배정, 위약 대조 시험 2개가 포함되었다. 이들 시험 결과에서 혈중 페닐알라닌 수치를 낮추고 식이 페닐알라닌의 내성을 증가시킬 수 있는 쿠발라(사프롤테린이염산염)의 유효성이 입증되었다.

시험 1은 쿠발라(사프롤테린이염산염)에 반응하는 페닐케톤뇨증 환자 88명에서 실시한 다기관, 이중눈가림, 위약 대조 시험이었다. 휴약기 이후, 환자들을 쿠발라(사프롤테린이염산염) 10 mg/kg/day투여군(N=41) 또는 위약군(N=47)에 동등하게 무작위배정하고 6주간 투여하였다.

유효성은 제6주에 베이스라인 대비 혈중 페닐알라닌(수치 평균 범위로 평가하였으며 이를 쿠발라(사프롤테린이염산염)의 투여군과 위약군 간 비교하였다(표 6 참조). 그 결과에서, 베이스라인 평균(±SD) 혈중 페닐알라닌 수치는 쿠발라(사프롤테린이염산염)의 투여군의 경우 843 (±300) µmol/L 위약군의 경우 888 (±323) µmol/L로 나타났다.

제6주 시험에서의 평균(±SD) 혈중 페닐알라닌 수치는 쿠발라(사프롤테린이염산염)의 투여군에서 607 (±377) µmol/L, 위약군에서 891 (±348) µmol/L이었다. 제6주에 쿠발라(사프롤테린이염산염)의 투여군과 위약군의 혈중페닐알라닌 수치 평균 변화는 각각 -239 및 6 µmol/L이었다(평균 백분율 변화는 각각 -29% (±32) 및 3% (±33)). 이 구간 차이는 통계적으로 유의했다(p < 0.001).

표 6: 시험 1의 혈중 페닐알라닌 결과

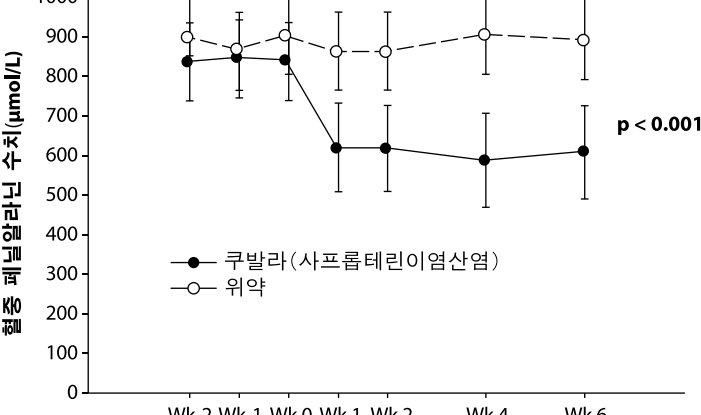
	쿠발라(N=41)	위약(N=47)
베이스라인 혈중 페닐알라닌 수치* (µmol/L)		
평균(±SD)	843 (±300)	888 (±323)
백분위수(25th, 75th)	620, 990	618, 1141
제6주 혈중 페닐알라닌 수치* (µmol/L)		
평균(±SD)	607 (±377)	891 (±348)
백분위수(25th, 75th)	307, 812	619, 1143
제6주에서의 베이스라인 대비 혈중 페닐알라닌 평균 변화(µmol/L)		
보정 평균(±SE) †	-239 (±38)	6 (±36)
백분위수(25th, 75th)	-397, -92	-96, 93
제6주에서의 베이스라인 대비 혈중 페닐알라닌 평균 백분율 변화(µmol/L)		
평균(±SD)	-29 (±32)	3 (±33)
백분위수(25th, 75th)	-61, -11	-13, 12

*이 표에 제시된 평균 베이스라인 수치는 투여 전 수치 3개(Wk -2, Wk -1, Wk 0)의 평균이다. 쿠발라(사프롤테린이염산염)는 위약 투여는 Wk 0에 시작했다.

† p-값 < 0.001. 제6주에서 베이스라인 대비 혈중 페닐알라닌 수치 변화를 응답 변수로 하고 두 투여군과 베이스라인 혈중 페닐알라닌 수치를 공변량으로 하는 ANCOVA 모델에서 보정된 평균 및 표준 오차.

쿠발라(사프롤테린이염산염) 투여군에서 혈중 페닐알라닌 변화는 제1주부터 나타났으며 제6주까지 유지되었다(그림 1).

그림 1: 시험 1에서 시간 경과에 따른 평균 혈중 페닐알라닌 수치*



*오차막대는 95% 신뢰구간을 나타낸다.

시험 2는 10주 위약 대조 시험으로 안정적인 페닐알라닌 제한 식이로 혈중 페닐알라닌 수치가 조절되는 페닐케톤뇨증 환자(등록 시 혈중 페닐알라닌 ≤ 480 µmol/L)가 쿠발라(사프롤테린이염산염) 20 mg/kg/day (n=33) 요법 또는 위약(n=12)에 3:1 비율로 무작위배정되었다. 쿠발라(사프롤테린이염산염) 20 mg/kg/day 투여 3주 후, 혈중 페닐알라닌 수치가 유의하게 감소되었다. 이 군에서 베이스라인 대비 혈중 페닐알라닌 수치의 평균 ± SD 감소는 149 ± 134 µmol/L이었다(p<0.001). 3주 후 쿠발라(사프롤테린이염산염) 및 위약 투여군 시험대상자는 페닐알라닌 제한 식이를 지속하였고 혈중 페닐알라닌 수치를 <360 µmol/L로 유지하려는 목표로 표준 페닐알라닌 보충제를 사용해 식이 페닐알라닌 섭취를 늘리거나 줄였다. 쿠발라(사프롤테린이염산염) 투여군과 위약군 간 식이 페닐알라닌 내성에 유의한 차이가 있었다. 식이 페닐알라닌 내성의 평균 ± SD 증가는 쿠발라(사프롤테린이염산염) 20 mg/kg/day 투여군에서 17.5 ± 13.3 mg/kg/day, 위약군에서 3.3 ± 5.3 mg/kg/day이었다(p=0.006). 쿠발라(사프롤테린이염산염) 투여군에서 평균 ± SD 총 식이 페닐알라닌 내성은 투여 전 15.7 ± 7.2 mg/kg/day 이었으며, 쿠발라(사프롤테린이염산염) 20 mg/kg/day투여 중에는 38.4 ± 21.6 mg/kg/day이었다.

용량 반응

용량-반응은 쿠발라(사프롤테린이염산염) 투여에 반응하고 시험 1을 완료한 환자 80명이 6주간 쿠발라(사프롤테린이염산염)의 3가지 다른 용량으로 집중 용량 적정을 진행한 다기관, 공개, 연장 시험(시험 3)에서 평가하였다. 쿠발라(사프롤테린이염산염)의 세 가지 용량(5, 20, 10 mg/kg/day)을 순서대로 연속 2주 과정으로 투여하였다. 각 용량 수준으로 2주간 투여한 후 혈중 페닐알라닌 수치를 모니터링하였다. 베이스라인에서 평균(±SD) 혈중 페닐알라닌은 844 (±398) µmol/L이었다. 각 5, 10, 20 mg/kg/day 용량 투여 종료 시, 평균(±SD) 혈중 페닐알라닌 수치는 각각 744 (±384) µmol/L, 640 (±382) µmol/L, 581 (±399) µmol/L이었다(표 7).

표 7: 시험 3 집중 용량 적정 혈중 페닐알라닌 결과

쿠발라 용량 수준 (mg/kg/day)	환자 수	평균(±SD) 혈중 페닐알라닌 수치 (µmol/L)	제0주 대비 혈중 페닐알라닌 수치 평균 변화(±SD)(µmol/L)
베이스라인 (투여 전)	80	844 (±398)	-
5	80	744 (±384)	-100 (±295)
10	80	640 (±382)	-204 (±303)
20	80	581 (±399)	-263 (±318)

소아

페닐케톤뇨증 확진을 받은 만 4세 미만 소아에서 실시한 다기관, 공개, 무작위배정, 대조시험(시험 4)에서 쿠발라(사프롤테린이염산염)의 안전성, 유효성, 집단 약동학을 시험하였다.

만 4세 미만 소아 페닐케톤뇨증 환자 56명인 26주 시험기간 동안 10 mg/kg/day 쿠발라(사프롤테린이염산염)과 페닐알라닌 제한 식이를 병용하는 군(n=27) 또는 페닐알라닌 제한 식이만 실시하는 군(n=29)에 1:1로 무작위배정되었다.

26주 시험 기간 동안 식이 섭취를 모니터링하며 모든 환자가 혈중 페닐알라닌 수치를 120 ~ 360 µmol/L 범위(120 µmol/L 이상 360 µmol/L 미만으로 정의)로 유지하는 것을 목표로 하였다. 약 4주 후, 환자의 페닐알라닌 내성이 베이스라인 대비 20% 이상 증가하지 않았다면 쿠발라(사프롤테린이염산염)을 20 mg/kg/day로 한 단계 증량하였다.

시험 4의 결과에 따르면 10 또는 20 mg/kg/day 용량의 쿠발라(사프롤테린이염산염) 매일 투여와 페닐알라닌제한 식이를 병용하였을 때 식이 페닐알라닌 제한만 실시하였을 때보다 식이 페닐알라닌 내성이 통계적으로 유의하게 개선되었으며 혈중 페닐알라닌 수치가 목표 범위(120 ~ 360 µmol/L)로 유지되었다. 쿠발라(사프롤테린이염산염)와 페닐알라닌제한군의 보정 평균 식이 페닐알라닌 내성은 80.6 mg/kg/day로 식이 페닐알라닌 요법만 사용한 군의 보정 평균 식이 페닐알라닌 내성(50.1 mg/kg/day) 보다 유의하게 높았다(p<0.001).

동일한 활성 성분을 가진 다른 제형이나 허가되지 않은 테트라하이드로비오테린(BH4) 제제를 사용하여 테트라하이드로비오테린(BH4) 결핍이 있는 만4세 미만 환자에서 수행된 시험은 제한적이다.

2) 약동학

흡수

사프롤테린은 정제를 물에 녹인 상태로써의 경우 투여 후 흡수되며 공복 투여 후 3-4시간에 최대 혈중 농도(Cmax)에 도달하였다. 사프롤테린의 흡수율과 흡수 정도는 음식의 영향을 받는다. 사프롤테린의 흡수는 고지방, 고칼로리 식사 후의 경우가 공복 시보다 높아 평균적으로 투여 후 4-5시간에 40-85% 높은 최대 혈중 농도에 도달하였다. 경구 투여 후 절대 생체이용률 또는 사람의 생체이용률은 알려져 있지 않다.

분포

비임상시험에서 총 및 환원 비오테린농도 수준으로 평가했을 때 사프롤테린은 신장, 부신, 간에 주로 분포되었다. 랫드에서 정맥 방사선표지 사프롤테린 투여 후, 방사성물질이 태아에 분포한 것으로 나타났다.

대사

사프롤테린이염산염은 주로 간에서 디하이드로비오테린과 비오테린으로 대사된다. 사프롤테린이염산염은 자연적으로 발생하는 6R-테트라하이드로비오테린(6R-BH4)의 합성형이기 때문에 6R-테트라하이드로비오테린(6R-BH4) 재생을 포함한 동일한 대사과정인 이루어지는 것으로 합리적으로 예상할 수 있다.

배설

랫드에서 정맥 투여 후, 사프롤테린이염산염은 주로 소변으로 제거된다. 경구 투여 후에는 주로 대변으로 제거되며 일부만 소변으로 제거된다.

집단 약동학

출생 후부터 만 49세까지의 환자를 포함하는 사프롤테린 집단 약동학 분석에서 체중이 제거율이나 분포 용적에 크게 영향을 미치는 유일한 공변량인 것으로 나타났다.

약물 상호작용

생체 외 시험에 근거하면 사프롤테린이염산염은 치료 용량에서 내장 내 p-당단백(P-gp) 및 유방암 저항성 단백질(BCRP)을 억제할 가능성이 있으며, 장내 BCRP(IC50=267 µM) 억제 능력에 P-gp(IC50=158 µM) 억제 능력보다 낮다. 건강한 지원자의 경우, 최대 치료 용량 20 mg/kg 으로 쿠발라를 단회 용량 투여했을 때 범용 투여한 디곡신(P-gp 기질) 단회 용량 약동학에 영향을 미치지 않았다. 생체 외 및 생체 내 시험결과에 따르면 쿠발라 병용 투여는 BCRP 기질 약물에 대한 전신약물노출을 증가시킬 가능성이 낮다.

3) 전임상 안전성

안전성 약리학(CNS, 호흡계, 심혈관계, 비호생식계) 및 생식 독성에 대한 기존 시험에 기초하여 비임상 자료는 사람에게 대한 특별한 유해성을 보이지 않았다.

마모셋 원숭이에게 체표면적을 기준으로 사람에서 관찰된 최대 용량의 약 2.6배인 최대 320 mg/kg의 경구 용량을 만성적으로 투여한 후 신장 변화는 관찰되지 않았다.

랫드와 토끼에서 체표면적을 기준으로 사람에서 관찰되는 최고 용량의 약 3-10배 수준에서 기형유발 활성의 명확한 증거는 관찰되지 않았다.

정맥 투여 시 랫드에서 총 비오테린의 모유 분비가 나타났다. 랫드에서 10 mg/kg 사프롤테린 이염산염 경구 투여 후 태어나 모유에서 총 비오테린 농도 증가가 관찰되지 않았다.

[저장방법]

기밀용기, 2°C 이상 25 °C미만 보관

[사용기간]

제조일로부터 24개월

[포장단위]

30정/병, 120정/병

[수입판매원]

주상오제약

서울특별시 강남구 역삼로 151

[제조외국자]

BioMarin International Limited

Shanbally, Ringaskiddy, County Cork, Ireland

[제조자]

Excella GmbH & Co.KG

Nurnberger Strasse 12, 90537 Feucht, Germany

Millmount Healthcare Ltd

Block 7, City North Business Campus, Stamullen, Co Meath, Ireland

BioMarin International Limited

Shanbally, Ringaskiddy, County Cork, Ireland

※ 이 의약품은 엄격한 품질 관리를 필한 제품입니다. 사용 기간이 지났거나 유통과정 중 변질, 변패, 오염되었거나 손상된 제품을 구입하였을 경우에는, 구입경로를 통하여 교환하여 드립니다.

※ 의약품 용어설명 및 기타 자세한 의약품 정보는 식품의약품안전처 의약품통합정보시스템 (<http://nedrug.mfds.go.kr>)을 참조하시기 바랍니다.

※ 이제품설명서작성일(2020년5월15일) 이후 변경된 내용은 당사홈페이지(삼오제약, www.samohpharm.co.kr) 또는 제품문지저 전화(02-566-7199)를 통해 확인하실 수 있습니다.

**카바글루투산정 200밀리그램
(카르글루타민산)**

의약품 분류번호	03990
	따로 분류되지 않는 대사성 의약품
희귀, 전문의약품	

■ **원료약품 및 그 분량**

유효성분: 카르글루타민산 (별규).....200 mg

첨가제: 미결정셀룰로오스, 라우릴황산나트륨, 히프로멜로오스, 크로스카멜로오스나트륨, 콜로이드성이산화규소, 스테아릴푸마르산나트륨, 정제수

■ **성상**

양쪽 면에 세 개의 분할선이 있는 흰색 장방형의 확산정

■ **효능, 효과**

NAGS(N-acetylglutamate synthase) 결핍 또는 이소발레르산혈증 또는 메틸말론산혈증 또는 프로피온산혈증으로 인한 고암모니아혈증

■ **용법, 용량**

카바글루는 대사이상에 대한 경험이 풍부한 진료의의 감독아래 처방되어야 한다.

1. **용량**

가. NAGS(N-acetylglutamate synthase) 결핍

생후 첫날부터 복용을 빨리 시작하는 것이 권장된다. 최초 일일 복용량은 100 mg/kg이며, 필요시 250 mg/kg까지 증량할 수 있다. 이는 개별적으로 조절되어야 하며 암모니아 혈장 농도가 정상적으로 잘 유지되는지를 관찰해야 한다.

장기복용 시, 대사조절이 잘 이루어진다면 체중의 증가에 따라 이 약의 증량은 필요하지 않으며, 보통 10 mg/kg~100 mg/kg을 복용한다.

Carglumic acid에 민감성 시험: 장기복용 시작 전에 개별적인 민감성 시험이 추천된다.

- ① 혼수상태의 소아에서 100~250 mg/kg/일의 용량으로 복용을 시작할 때 암모니아 혈중농도를 복용 전에 측정하여, 이 약 복용 후 몇 시간 안에 정상농도범위가 되어야 한다.
- ② 중증도의 고암모니아혈증 환자에서, 3일간 일정한 단백질과 함께 100~200mg/kg/일의 시험용량을 복용하고, (식사 전 또는 식후 1시간에) 혈중 암모니아농도를 측정하여 암모니아의 정상 농도를 유지하는 약물농도를 조절한다.

나. 이소발레르산혈증, 메틸말론산혈증, 프로피온산혈증
유기산 혈증 환자에서 고암모니아혈증이 나타날 때 치료를 시작한다. 최초 일일 복용량은 100 mg/kg이며, 필요시 250 mg/kg까지 증량할 수 있다. 복용량은 암모니아의 정상 혈중농도를 유지하기위해 개별적으로 조절 되어야 한다.

2. **용법**

이 약은 경구로만 투여한다 (필요시 비강영양튜브를 통하여 투여 가능).

일일 용량을 식전 또는 식사 중 1일 2~4회 분복하는 것이 권장된다. 사용량 조절을 위하여 정제를 절반으로 분할하는 것은 가능하며, 경우에 따라 처방에 따른 1/4정 분할도 가능하다. 최소 5~10 mL의 물에 정제를 분해하여 즉시 삼키거나, 비강영양튜브를 통하여 빠르게 투여하여야 한다.

■ **사용상의 주의사항**

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 이 약 및 이 약의 구성성분에 과민반응 환자
- 2) 수유부

2. **이상반응**

보고된 이상반응은 아래와 같으며, 기관계 및 빈도별로 구분되어 있다.

빈도는 매우 흔함(>1/10)

흔함(>1/100, <1/10)

흔치않음(>1/1000, <1/100)

매우 흔치 않음(<1/10,000)

알려지지 않음 (이용가능한 데이터로부터 추정할 수 없음)으로 정의된다.

각각의 빈도군에서, 부작용은 심각성이 낮은 순으로 기재된다.

NAGS(N-acetylglutamate synthase) 결핍에서의 이상반응	
실험실적 검사	흔치않음: 아미노기 전이효소의 증가
피부와 피하조직 장애	흔함: 발한 증가 알려지지 않음: 발진
유기산 혈증에서의 이상반응	
심장 장애	흔치않음: 서맥
위장 장애	흔치않음: 설사, 구토
일반적 장애와 복용부위	흔치않음: 발열
피부와 피하조직 장애	알려지지 않음: 발진

3. **일반적 주의**

1) 치료 중 모니터링

암모니아와 아미노산의 혈장 농도는 정상범위에서 벗어나지 않아야 한다.

카르글루타민산에 대한 안전성 정보가 많지 않기 때문에 간, 신장, 심장기능, 혈액학적 매개변수에 대한 계획적인 모니터링이 필요하다.

2) 영양관리

저단백 내성의 경우 단백질제한식과 아르기닌 보충식을 해야한다.

4. **다른 약제와의 상호작용**

특별한 상호작용은 발견되지 않았다.

5. **임산부, 수유부에 대한 투여**

- 1) 임산부: 카르글루타민산을 임산부에게 투여한 임상자료는 없으나 동물시험에서 극소의 발생독성이 발현되었기 때문에 임산부 처방 시 주의해야한다.
- 2) 수유부: 인간 모유 중으로의 이행은 알려져 있지 않지만, 쥐에서 이행이 보이므로 이 약을 수유 중에 사용해서는 안 된다.

6. **과량투여 시 처치**

750 mg/kg/일 의 용량을 섭취한 1명의 환자에서 교감신경흥분작용의 성격을 띠는 중독증상이 관찰되었다: 빈맥, 심한 발한, 기관지 분비물의 증가, 체온증가, 불안함, 이러한 증상은 1회 휴약 후 사라졌다.

7. **보관 및 취급상의 주의사항**

- 1) 어린이의 손에 닿지 않는 곳에 보관한다.
- 2) 개봉전에는차광하여냉장보관(2-8℃)하며,개봉후에는1개월이내 실온(1-30℃)에 보관한다. 습기를 피한다.
- 3) 본제를 다른 용기에 옮겨 담는 것은 사고의 원인이 되거나 품질 유지 면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.

■ **저장방법**: 기밀용기, 차광하여 냉장보관(2-8℃)

■ **사용기간**: 제조일로부터 36개월

■ **포장단위**: 5정/병, 60정/병

- ※ 사용기한이 경과 또는 유통과정 중 변질, 변패, 오염되거나 손상된 제품을 구입하였을 경우에는 구입경로를 통하여 교환하여 드립니다.
- ※ 이 첨부문서 개정일 이후 변경된 내용은 수입자 홈페이지 (<http://www.samohpharm.co.kr>)에서 확인할 수 있습니다.
- ※ 의약품 용어설명 및 기타 자세한 의약품정보는 이지드럭(<http://ezdrug.mfds.go.kr>)를 참조하시기 바랍니다.
- ※ 의약품 부작용 발생 시, 한국의약품안전관리원(<http://www.drugsafe.or.kr>)을 통하여 피해구제 신청을 할 수 있습니다.
- ※ 문의처 : (주)삼오제약 소비자 상담실 (전화 02-566-7199)
- ※ Under license of Recordati Rare Diseases

■ **수입 판매자 : ㈜삼오제약**

서울시 강남구 역삼로 151

■ **제조회자 : Recordati Rare Diseases**

Immeuble "Le Wilson"

70 Avenue du Général de Gaulle, 92800 Puteaux, France

■ **제조자 : Synerlab – Laboratoires BTT**

Zone Industrielle de Krafft, 67150 Erstein, France

Recordati Rare Diseases – Nanterre

Eco River Parc, 30 rue des Peupliers, 92000 Nanterre, France

최종 개정 연월일: 2019년 8월 30일
OEP 1262 v2

페데아*주 (이부프로펜)

원료의약품 및 그 분량

1앰플(2 ml) 중 이부프로펜 (EP)
.....10 mg

첨가제: 트로메타몰, 수산화나트륨,
염화나트륨, 25%염산, 주
사용수

■ 성상

무색 내지 미황색 액이 무색투명한
유리앰플에 든 주사제

■ 효능, 효과

임신기간이 34주 미만인 조산아에
서 혈액학적으로 유의한 동맥관 개
존증의 치료

■ 용법, 용량

정맥으로만 주입한다. 이 약을 사용
한 치료는 숙련된 신생아 전문의의

감독 하에 신생아 중환자실에서만
실시되어야 한다.

치료 과정으로서, 24시간 간격으로
3회 정맥 주입한다.

초회 주입은 생후 6시간 이후에 실
시되어야 한다.

이부프로펜 용량은 아래와 같이 체
중에 따라 조절한다:

- 초회 주입 : 10 mg/kg

- 2, 3회 주입 : 5 mg/kg

만일 동맥관이 최종 주입 후 48시간
에 막히지 않거나, 다시 열린다면, 위
의 3회 투여 2차 과정을 실시할 수
있다.

만일 2차 치료 후 상태가 변화되지

않는다면, 동맥관 개존증 수술이 필요
할 수 있다.

주입 방법:

이 약은 가급적 희석하지 않은 상태로
15분에 걸쳐 주입하여야 한다. 만일 필
요하다면 9 mg/mL(0.9%) 생리식염
주사액 또는 50 mg/mL(5%) 포도당
주사액으로 주입 용량을 조절할 수 있
다. 남은 액은 폐기한다.

총 주입량에는 총 1일 투여 수액량을 고
려한다.

만일 첫 투여 또는 두 번째 투여 후 무
뇨 또는 소변감소 증상이 나타난다면,
다음 투여는 뇨 배출이 정상수준으로
회복될 때까지 보류되어야 한다

■ 사용상의 주의사항

1. 경고

이 약 투여 전, 혈액학적으로 유의
한 동맥관개존증을 발견하고 폐동
맥고혈압과 동맥관의존성 선천성
심장질환을 배제하기 위하여 적절
한 심장초음파검사가 실시되어야
한다.

임신기간이 28주 미만인 조산아에
서 생후 첫 3일 내에 예방적 사용(
생후 6시간 이내 개시)은 폐 및 신
장 이상 반응 증가와 관련이 있었
기 때문에, 이 약은 예방적으로 사
용해서는 안 된다. 특히 폐동맥고혈
압과 함께 중증의 저산소증이 첫 투
여 1시간 이내에 3명의 신생아에게
서 보고되었고 흡입 산화질소 치료
후 30분 이내에 회복되었다.

이부프로펜은 시험관 내에서 알부
민 결합 부위로부터 빌리루빈을 대
체하는 것으로 나타났기 때문에, 조
산아에서 빌리루빈뇌병증의 위험
이 증가될 수 있다. 그러므로 뚜렷한
비결합 고빌리루빈혈증 신생아에게

이부프로펜을 사용해서는 안 된다.

비스테로이드성 항염증 약물
(NSAID)로써, 이부프로펜은 감염
의 일반 증상 및 증후를 은폐할 수
있으므로 감염이 있을 때에는 이 약
은 주의하여 사용하여야 한다.
조직 자극 가능성 및 혈관 밖 유출
을 피하기 위하여 주의하여 투여하
여야 한다.

이부프로펜은 혈소판 응집을 억제
할 수 있기 때문에, 조산아는 출혈
증상에 대한 모니터링을 실시하여
야 한다.

이부프로펜은 아미노글리코사이드
류의 소실을 감소시킬 수 있으므로,
이부프로펜과 병용 투여 시 혈청 수
치에 대한 엄격한 감시가 권고된다.

신장 및 위장관계 기능 모두에 대
한 주의 깊은 모니터링이 권고된다.

임신기간이 27주 미만인 조산아에
서, 동맥관 폐쇄율은 권장 요법에서
낮은 것으로 나타났다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

이 약은 아래 증상을 가진 신생아에 사
용하지 않는다.

- (1) 생명을 위협하는 감염
- (2) 활동성 출혈(active bleeding),
특히 두개 내 또는 위장관 출혈
- (3) 저혈소판혈증 또는 응고 결함
- (4) 유의한 신기능장애
- (5) 충분한 폐 또는 전신 혈액 혈류량
을 위해 동맥관의 개방이 필요한
선천성 심장질환(예 : 폐동맥판폐
쇄증, 중증의 팔로중후군(TOF),
중증의 대동맥협착증)
- (6) 알려진 또는 의심되는 과사소장
대장염

(7) 이부프로펜 또는 기타 첨가제
에 과민반응

3. 이상반응

이 약에 대한 임상시험과 이부프로
펜 관련 문헌에서 조산아 약 1000
명에 대한 자료를 확인할 수 있다. 이
부프로펜의 직접적인 효과뿐만 아니
라 동맥관개존증의 혈액학적 결과와
관련이 있을 수 있기 때문에 조산아
에서 보고된 이상반응 연관성은 평
가하기 어렵다.

보고된 이상반응은 아래와 같으
며, 기관계 및 빈도별로 구분되
어 있다. 빈도는 매우흔함(>1/10),
흔함(>1/100, <1/10), 흔치않음
(>1/1000, <1/100)으로 정의된다.

혈액 및 림 프계 장애	매우 흔함: 저혈소판 증, 호중성백혈구감 소증
신경계 장 애	흔함: 뇌실내출혈, 뇌 실주위 백질연화증
호흡기계, 흉부, 종격장애	매우 흔함 : 기관지폐 형성이상 흔함 : 폐출혈 흔치 않음 : 저산소 혈증
위장관계 장애	흔함 : 과사소장대장 염, 장천공 흔치 않음: 위장관 계 출혈 빈도불명 ¹⁾ : 위천공
신장, 비뇨 기 장애	흔함: 소변감소증, 체 액저류, 혈뇨 흔치 않음: 급성 신 부전
조사	매우 흔함: 혈중 크레 아티닌 증가, 혈중 나 트륨 감소

¹⁾ 시판 후 보고된 이상반응

임신기간이 35주 미만인 175명의 조
산아를 대상으로 한 임상 치료 시험
에서, 수태 후 주령(PCA)이 36주일
때 기관지폐형성이상 발병율은 인도

메타신이 13/81(16%)이고 이부프로펜은 23/94(24%)였다.

생후 첫 6시간 동안 이 약을 예방적으로 투여한 임상시험에서, 폐동맥 고혈압과 함께 중증의 저산소증이 임신기간 28주 미만의 3명의 신생아에게서 보고되었다. 이는 첫 투여 1시간 이내에 발생하였고 흡입성 산화질소 치료 후 30분 이내에 회복되었다.

4. 상호작용

NSAID로서 이부프로펜은 아래 약물과 상호작용을 일으킬 수 있다

- (1) 이노제 : 이부프로펜은 이노제의 효과를 감소시킬 수 있으며, 이노제는 탈수 환자에서 NSAIDs의 신독성 위험을 증가시킬 수 있다.
- (2) 항응고제 : 이부프로펜은 항응고제의 효과와 출혈 위험을 증가시킬 수 있다.
- (3) 코르티코스테로이드 : 이부프로펜은 위장관 출혈 위험을 증가시킬 수 있다.
- (4) 산화질소 : 두 의약품 모두 혈소판 기능을 억제하기 때문에, 병용사용은 이론적으로 출혈 위험을 증가시킬 수 있다.
- (5) 기타 NSAIDs : 1가지 이상의 NSAID의 병용투여는 이상반응 위험 증가 때문에 피하여야 한다.
- (6) 아미노글리코사이드류 : 이부프로펜은 아미노글리코사이드류의 제거를 감소시킬 수 있기 때문에 병용투여 시 신독성과 내이독성 위험을 증가시킬 수 있다.

5. 임부, 수유부, 가임 여성, 고령자에 대한 투여

해당사항 없음

6. 과량투여 시 처치

조산아에서 이부프로펜 정맥주입과 관련한 과량투여가 보고된 바 없다.

그러나 경구용 이부프로펜을 투여 받은 영아 및 소아에서 과량투여가 기술되고 있다 : CNS 우울증, 발작, 위장관계 장애, 서맥, 저혈압, 무호흡, 신장 기능 이상, 혈뇨가 관찰되었다.

대량 투여(1000 mg/kg 이상)는 혼수, 대사산증, 일시성 신부전을 유도하는 것으로 보고되었다. 모든 환자는 통상적인 치료로 회복 되었다. 한 건의 사망만이 보고되었다. 469 mg/kg의 과량 투여 후, 16개월 소아는 발작 및 치명적 흡인폐렴과 함께 무호흡적 삽화(apnoeic episode)가 나타났다.

이부프로펜 과량 투여 관리가 기본적으로 지지된다(primarily supportive).

7. 보관 및 취급상의 주의

가. 모든 정맥용 제품과 마찬가지로, 앰플은 사용 전 용기 상태 및 미립자에 대한 육안 검사를 실시하여야 한다. 앰플은 일회용으로만 사용하며, 남은 액은 폐기한다.

이 약과 클로르헥시딘 (Chlorhexidine)은 적합하지 않으므로 (not compatible) 앰플의 목 부위를 소독하기 위해 클로르헥시딘을 사용해서는 안 된다. 그러므로 사용 전 앰플 무균 처리를 위해서 60% 에탄올 또는 70% 이소프로필 알콜이 권고된다.

소독약으로 앰플의 목 부위를 소독할 때, 이 약과 상호작용을 피하기 위해, 앰플을 개봉 전에 완전히 건조시킨다.

투여량은 체중에 따라 결정하며, 가급적 희석하지 않고 15분에 걸쳐서 정맥주입한다.

주입량을 조정하기 위해서는 9 mg/ml(0.9%) 생리식염주사액 또는 50 mg/ml(5%) 포도당 주사액을 사용한다.

조산아에 주입하는 총 주입량은 총 1일 주입 체액량을 고려한다. 첫날 최대 80 ml/kg/day 용량이 준수되어야 한다. 이는 점진적으로 증가되어 1-2주 이후에 최대 180 ml/출생 체중kg/day 까지 증가되어야 한다.

이 약은 항생제 또는 이노제와 같은 산성용액과 접촉해서는 안 된다. 이 약 주입 전 후, 기타 산성 용액과의 접촉을 피하기 위해, 9 mg/ml (0.9%) 생리식염주사액 또는 50 mg/ml (5%) 포도당 주사액 1.5-2 ml로 15분에 걸쳐 주입선(infusion line)을 세척한다.

앰플 첫 개봉 후, 남은 액은 폐기한다. 미생물학적 관점에서, 이 약은 즉시 사용되어야 한다.

나. 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

다. 본제를 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고의 원인이 되거나 품질유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.

■ 저장 방법

밀봉용기, 실온(1~30℃)보관

■ 사용기간

제조일로부터 48개월

■ 포장 단위

1앰플 (10 mg/2 ml) x 4 / 박스

※ 사용기한이 경과 또는 유통과정 중 변질, 변패, 오염되거나 손상된 제품을 구입하였을 경우에는 구입경로를 통하여 교환하여 드립니다.

※ 이 첨부문서 개정일 이후 변경된 내용은 당사 홈페이지 (<http://www.samohpharm.co.kr>) 에서 확인하실 수 있습니다.

※ 의약품 부작용 발생 시, 한국의약품안전관리원(<http://www.drugsafe.or.kr>)을 통하여 피해구제 신청을 할 수 있습니다.

※ 문의처 : (주)삼오제약 소비자 상담실 ☎ 02-566-7199

※ Under license of Recordati Rare Diseases

■ 수입 판매원

(주)삼오제약
서울시 강남구 역삼로 151

■ 공동 판매원

(주)새한제약
서울시 강남구 역삼로 151

■ 제조의뢰자

Recordati Rare Diseases

Eco River Parc

30 rue des Peupliers

Nanterre, 92000, France

■ 제조자

Recordati Industria Chimica e Farmaceutica S.p.A.

Via Civitali 1, 20148 Milano, Italy

Recordati Rare Diseases

Eco River Parc,

30 rue des Peupliers

Nanterre, 92000, France

개정년월일: 2019년 9월 30일

OEP 1258 v3

시스타단산(베타인무수물)
CYSTADANE(Betaine anhydrous)
(180g/병)

■ 원료약품 및 그 분량

1회 용량(3g) 중
베타인무수물(별규) ----- 3g

■ 성상

백색의 분말

■ 효능, 효과

다음 효소 결핍 또는 결함과 관련된 호모시스틴뇨증의 보조치료

1. cystathionine beta-synthase(CBS)
2. 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase(MTHFR)
3. cobalamin cofactor metabolism(cbl)

■ 용법, 용량

소아 및 성인

이 약은 1일 100 mg/kg의 용량을 1일 2회 복용하는 것을 권장한다. 다만 호모시스테인과 메티오닌의 혈장농도에 따라 용량을 조절해야한다.

일부 환자의 경우 1일 200 mg/kg 이상 투여가 필요하다. 고메티오닌혈증의 위험이 있기 때문에 CBS 결핍환자에게 용량을 상향조절 할 때는 주의가 필요하다. 이런 환자의 경우 혈중메티오닌 수치를 면밀히 모니터링 해야 한다.

신장에 및 간장애환자

신장 결손 또는 비알콜성 간지방 환자에서의 베타인 치료의 경험으로 시스타단의 용량에 변화를 줄 필요가 없음이 입증되었다.

병은 개봉 전에 약간 흔들어 준다. 베타인 무수물을 분배할 수 있는 100mg, 150mg, 1g의 스푼이 제공된다. 계량스푼 위로 쌓인 부분을 용기의 편평한 부분으로 깎는 것이 권장된다. 이렇게 함으로써, 작은 계량스푼은 100mg, 중간크기의 계량스푼은 150mg, 가장 큰 계량스푼은 1g을 계량할 수 있다. 분말은 물, 주스, 우유, 유동식 또는 음식과 완전히 용해될 때 까지 섞어주며, 바로 복용한다.

치료상의 모니터링

이 치료의 목적은 총 혈장의 호모시스테인의 농도를 15μM 이하로 유지하기 위함이다. 꾸준한 반응성은 보통 1개월 내에 나타난다.

■ 사용상의 주의사항

1. 경고

CBS 결핍환자의 베타인 치료에서 고메티오닌혈증과 관련된 중증의 대뇌부종이 흔하지 않은 빈도로 보고되었으며 이는 치료 중지 시 완벽한 회복을 보였 다. (3. 이상반응항 참조)

- 혈장메티오닌농도는1000 μM 이하로 유지해야 한다. 치료를 시작할 때 혈장 메티오닌 농도를 측정하고 이후 매 년마다 또는 일년에 두 번씩 측정하는 것을 권장한다.

메티오닌안전역치가 700 μmol/L 이상으로 증가 할 경우 환자의 모니터링의 빈도를 늘려야하고 식이에 대한 순응도를 확인해야한다.

메티오닌의 농도를 낮추기 위해 식이조절 뿐만 아니라 이 약의 용량을 줄이거나 이 약을 일시적으로 중단 할 것을 고려해야 한다.

- 베타인 투여 도중 뇌부종의 증상(예: 구토 또는 시각변화) 동반하는 아침두통)이 나타나는 경우 혈장 메티오닌 농도와 식이에 대한 순응도를 확인하여야 하며, 이 약 복용을 즉시 중단하도록 한다.

- 만약 베타인 투여를 다시 시작하였을 때 뇌부종이 재발되는 경우 베타인 투여는 무기한 중단한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

이 약(베타인)에 과민반응을 보인 환자

3. 이상반응

약 1,000명의 환자에서 사용된 경험을 통해 다음과 같은 이상반응이 확인되었다. 보고된 이상반응은 아래와 같으며, 기관계 및 빈도별로 구분되어 있다. 빈도는 매우 흔하게($\geq 1/10$), 흔하게($\geq 1/100$, $< 1/10$), 흔하지 않게($\geq 1/1000$, $< 1/100$), 드물게($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$), 매우 드물게($< 1/10,000$)으로 정의된다. 각각의 빈도군 에서, 부작용은 심각성이 높은 순에서 낮은 순으로 기재하였다.

대사, 영양 이상	흔하지 않게: 식욕감퇴
정신계 이상	흔하지 않게: 초조, 우울, 과민성, 인격장애, 수면장애
신경계 이상	흔하지 않게: 뇌부종*
장관계 이상	흔하지 않게: 치아질환, 설사, 설염, 구역, 복부통증, 구토
피부, 피하세포 이상	흔하지 않게: 탈모, 두드러기, 피부 냄새 이상
신장, 비뇨기계 이상	흔하지 않게: 요실금
조사	매우 흔하게: 혈중 메티오닌 증가*

* 흔하지 않은 빈도로 발생한 중증의 뇌부종과 고메티오닌혈증은 CBS 결핍을 동반한 환자에서 베타인 치료를 시작한지 2주에서 6개월 사이에 일어난 것으로 보고되었으며, 이는 치료 중단 시 완벽하게 회복되었다. 이 환자들에서 메티오닌의 혈장농도는 1,000~3,000 μM 이었다. 뇌부종이 고메티오닌혈증 환자들에서도 나타난 것으로 보고되었기 때문에, 베타인 치료에 의한 2차적 고메티오닌혈증이 뇌부종을 야기하는 메커니즘일 가능성이 제안되고 있다.

4. 상호작용

이 약(베타인)과 다른 약과의 상호작용에 대한 연구는 수행된 바 없다.

in vitro 시험결과를 종합하여 볼 때 베타인은 아미노산 혼합물, 비가바트린(vigabatrin), GABA 유도체를 함유하는 의약품과 상호작용 할 가능성이 있다. 따라서 이 약과 병용투여할 경우 30분의 간격을 두고 투여한다.

5. 임부, 수유부에 대한 투여

1) 임부

임신중 베타인을 복용한 산모(7명)와 이들의 태아 및 신생아에서 베타인으로 인한 부작용은 나타나지 않았다. 현재까지 이와 관련된 다른 질병학적 자료는 발견되지 않았다. 동물에서의 생식 연구는 시행되지 않았다. 혈장 호모시스테인 모니터링 결과 임신 중 피리독신, 엽산, 항응고제, 식이에 추가적인 베타인의 투여는 산모와 태아에게 모두 좋은 결과를 보였다. 그러나 이 약은 임부에게 반드시 필요한 경우에만 투여하도록 한다.

2) 수유부

베타인의 모유 중으로의 이행 여부는 알려진바 없다.(베타인의 대사적 전구체인 콜린(choline)은 고농도에서 모유 중으로 이행을 참고한다.) 베타인과 수유와 관련된 자료가 제한적이므로, 수유부에게 처방을 하는 경우 주의하도록 한다.

6. 과량투여시 처치

과량 투여에 대해 보고된 바 없다.

7. 운전 및 기계 조작에 대한 영향

이 약의 사용이 운전 및 기계 조작에 미치는 영향에 관한 연구는 이루어지지 않았다.

8. 보관 및 취급상의 주의사항

개봉 후 3개월이 경과한 경우에는 이 약을 복용하지 않는다.

[포장단위] 180g/병

[저장방법] 기밀용기, 1-25℃ 보관

[사용(유효)기간] 제조일로부터 36개월

※ 어린이의 손에 닿지 않는 곳에 보관하십시오.

※ 유효기간 또는 사용기한이 지난 의약품은 사용하지 마시기 바랍니다.

※ 이 첨부문서 작성일 (최근 개정일: 2017년 8월) 이후 변경된 내용은 다음에서 확인 하실 수 있습니다.

* 소비자상담전화: 02-566-7199 또는 <http://www.samohpharm.co.kr>

구입시, 사용기간이 경과 또는 유통과정 중 변질, 변패, 오염되었거나 손상된 제품을 구입하였을 경우에는 구입경로를 통하여 교환하여 드립니다.

[수입·판매원]

(주)삼오제약, 서울특별시 강남구 역삼로 151, 삼오빌딩7층 (역삼동), 한국

[전공정위탁제조(제조의회사)]

Recordati Rare diseases(France), Eco River Parc, 30 rue des Peupliers Nanterre, 92000

환자용 사용설명서

브리뉴라주 150 밀리그램(세트리포나제알파)

본 설명서는 여러분을 위한 중요한 정보를 포함하고 있으므로 브리뉴라주 150 밀리그램을 투여 받기 전에 본 설명서의 모든 내용을 주의 깊게 읽어 주시기 바랍니다. 본 설명서는 개인의 의학적 상태 또는 치료 내용에 대한 의료전문가(의사, 약사 또는 간호사)와의 직접적인 상담을 대신할 수는 없습니다.

이 약과 관련해 궁금한 사항이 있는 경우, 담당의사에게 문의 바랍니다.

1. 브리뉴라주 150 밀리그램은 무슨 약이며 어떠한 질병에 사용됩니까?

브리뉴라주 150 밀리그램은 효소 대체치료요법으로 알려진 의약품군에 속해 있는 세트리포나제알파를 주성분으로 하는 전문의약품입니다. 세트리포나제알파는 트립토판티달 펩티다제 1 (TPP1) 결핍으로도 알려진 2 형 신경세포 세로이드라이포푸신증(CLN2)의 치료를 위해 사용됩니다.

2 형 신경세포 세로이드 라이포푸신증(CLN2)에 있는 사람은 TPP1이라는 효소가 없거나 너무 적어 리소좀 축적 노폐물이 축적됩니다. 2 형 신경세포 세로이드 라이포푸신증 환자는 이러한 노폐물이 신체의 특정 부분, 주로 뇌에 축적됩니다.

브리뉴라주 150 밀리그램은 이렇게 부족한 리소좀 축적 노폐물의 축적을 최소화하는 TPP1을 대체합니다. 따라서, 이 약은 질병의 진행을 늦추게 됩니다.

2. 이 약은 어떻게 투여됩니까?

귀하 또는 귀하의 자녀는 브리뉴라주 150 밀리그램을 투여하기 위한 장치를 이식하기 위해 수술이 필요합니다. 이 장치는 이 약이 뇌의 특정 부분에 도달하도록 도와줍니다. 브리뉴라주 150 밀리그램은 종합병원 혹은 개인병원에서 뇌실 내 사용(뇌의 수액으로 주입)에 대한 지식과 경험이 충분한 의사에 의해 투여될 것입니다. 브리뉴라주 150 밀리그램은 2 세 미만 또는 8 세 초과(임상시험의 시작 시점에서)의 환자에게는 투여된 적이 없습니다. 일부의 2 세 환자에서 경험이 제한적입니다.

1

Ver 1.0

브리뉴라주 150 밀리그램은 2 주 간격으로 1 회 투여하며, 권장 투여량은 귀하 또는 귀하의 자녀의 연령을 기준으로 다음과 같습니다.

- 생후 6개월 미만 : 100 mg
- 생후 6개월 이상 1년 미만 : 150 mg
- 생후 1년 이상 2년 미만 : 200 mg(초기 4회), 300 mg(이후 용량)
- 생후 2년 이상 : 300 mg

담당의사는 만약 주입 시 내약성이 좋지 않거나, 알레르기반응의 발생 또는 뇌의 압력이 증가할 가능성이 있다면, 귀하 또는 귀하의 자녀에게 투여되는 이 약의 용량이나 주입 시간을 조정할 것입니다.

브리뉴라주 150 밀리그램은 이식된 장치를 통해 천천히 펌핑됩니다. 이 약의 투여 후, 주입 장치에서 브리뉴라주 150 밀리그램을 세척하기 위한 용액을 짧게 주입하여 전체 투여 용량이 뇌에 도달되도록 합니다. 이 약과 용액은 귀하 또는 귀하의 자녀의 투여량에 따라 약 2-4.5 시간 동안 주입될 것입니다. 담당의사는 치료 중 반응에 따라 투여량 또는 주입속도를 낮출 것입니다.

담당의사는 귀하 또는 귀하의 자녀에게 치료 중 또는 치료 직후 발생할 수 있는 부작용을 줄이기 위하여 브리뉴라주 150 밀리그램을 투여하기 전 해열을 위한 해열제나 알레르기 반응을 치료하기 위한 항히스타민 같은 약을 제공할 것입니다.

이 약의 사용에 대한 추가 질문이 있는 경우, 담당의사에게 문의바랍니다.

3. 이 약을 귀하 또는 귀하의 자녀가 투여 받을 때 알아야 하는 것은 무엇입니까?

다음의 환자는 브리뉴라주 150 밀리그램을 투여 받아서는 안됩니다.

- 귀하 또는 귀하의 자녀가 세트리포나제알파 또는 이 약의 다른 성분에 대해 생명을 위협하는 알레르기 반응을 보인 경우(6항 참조).
- 세트리포나제알파를 다시 투여한다면 이 반응은 지속적으로 발생하게 됩니다.
- 귀하 또는 귀하의 자녀가 뇌로부터 여분의 수액을 배출하는 장치를 이식한 경우
- 귀하 또는 귀하의 자녀가 현재 장치의 감염 징후 또는 장치에 문제가 있는 경우 장치 감염 또는 장치 문제가 해결된다면 귀하의 담당의사는 이 치료를 계속하도록 할 것입니다.

다음 중 어느 하나라도 해당되는 경우에는 브리뉴라주 150 밀리그램 투여 전 담당의사, 약사 또는 간호사에게 알려주시기 바랍니다.

2

Ver 1.0

- 이 약으로 치료하는 동안 귀하 또는 귀하의 자녀는 감염 또는 장치의 결함과 같은 이식된 장치로 인한 문제가 발생할 수 있습니다(4항 가능 부작용 참조).
- 귀하 또는 귀하의 자녀가 감염이 되었다는 징후는 발열, 두통, 경부강직, 광민감성, 구역, 구토 및 정신상태 변화가 있습니다. 장치 이상의 징후는 부종, 두피 홍반, 장치로부터의 유출, 두피 팽윤이 있습니다. 장치 교체가 필요하거나 감염이 사라질 때까지 치료가 중단될 수 있습니다. 장기간 사용 후에는 접근 장치의 교체가 필요할 수 있으며, 이는 담당의사가 판단할 것입니다. 장치에 대해 궁금한 경우, 담당의사와 상담하십시오.
- 담당의사는 귀하 또는 귀하의 자녀가 두드러기, 소양증 또는 홍조, 부어오른 입술, 혀 그리고/또는 목젖, 오한, 심장 박동의 증가, 호흡 곤란, 목이 쉼, 손가락 끝이나 입술 주위가 파랗게 변함, 근장감 저하, 실신, 설사 또는 요설금과 같은 생명을 위협하는 알레르기 반응에 대해 모니터링할 것입니다. 이러한 증상이 나타나면 즉시 치료를 받으십시오.
- 담당의사는 이 약의 치료 전, 치료 중 및 치료 후에 귀하 또는 귀하의 자녀의 심박수, 혈압, 호흡 수 및 체온을 확인할 것입니다. 담당의사는 필요 시, 추가적인 모니터링을 할 수도 있습니다.
- 담당의사는 심장의 전기적 활성(ECG)의 이상여부를 6개월 마다 정기적으로 확인할 것입니다. 만약, 귀하 또는 귀하의 자녀가 심장 질환 이력이 있는 경우, 담당의사나 간호사는 이 약을 주입하는 동안 심장 활성에 대해 모니터링을 수행할 것입니다.
- 담당의사는 뇌척수액시료를 보내어 감염 여부를 확인할 것입니다.
- 브리뉴라주 150 밀리그램은 치료 시점에서 진행성 질병이 있거나 2 세 미만의 어린이에게 사용된 적이 없습니다. 진행된 질병이 있는 환자에게는 제공되지 않았습니다. 담당의사는 브리뉴라주 150 밀리그램이 귀하 또는 귀하의 자녀에게 적절한 치료인지에 대해 논의할 것입니다.

만약 귀하 또는 귀하의 자녀가 다른 약물을 복용 중 이거나 최근에 복용하였거나, 복용을 해야 하는 경우에는 담당의사에게 알려주시기 바랍니다.

만약 귀하가 임신이나 모유수유 중, 임신으로 생각되는 경우, 혹은 임신계획이 있다면, 이 약을 투여 받기 전에 담당의사에게 문의하여 주시기 바랍니다.

임신 중에 반드시 필요한 경우가 아니면 이 약을 투여받지 마십시오. 브리뉴라주 150 밀리그램은 사람의 모유로 이행되는지는 알려져 있지 않습니다. 이 약을

3

Ver 1.0

투여받는 동안은 모유 수유를 중단해야 합니다. 이 약이 사람의 수태능에 영향을 미치는지는 알려져 있지 않습니다.

이 약이 운전 또는 기계 사용 능력에 미치는 영향에 대해서는 알려진 바는 없습니다. 담당의사에게 문의하여 주시기 바랍니다.

각각의 바이알에는 17.4 mg의 나트륨이 함유되어 있습니다. 이 약은 나트륨 섭취를 제한하는 환자의 경우 주의하여 투여되어야 합니다.

4. 이 약 투여 시 나타날 수 있는 이상반응은 무엇입니까?

모두에게 해당되는 것은 아니지만, 모든 약물이 그러하듯 이 약은 부작용을 유발할 수 있습니다.

만약, 귀하가 다음과 같은 경향이 있다면, 담당의사 또는 간호사에게 즉시 알려주시기 바랍니다.

매우 흔한 부작용 (10명 중 1명 초과)

- 발열
- 구토
- 신경과민
- 경련(발작)
- 이 약의 복용 중 또는 투여 직후, 두드러기, 소양증 또는 홍조, 부어 오른 입술, 혀 그리고/또는 목젖, 목이 쉼, 손가락 끝이나 입술 주위가 파랗게 변함, 근긴장 저하, 실신 또는 요설금과 같은 반응

흔한 부작용(10명 중 최대 1명에서 발생)

- 장치 관련 세균 감염
- 심박수 감소
- 주입 준비 중 감지된 이상으로 야기된 장치 이상
- 중대한 알레르기 반응

알려지지 않음(이용 가능한 자료로부터 추정 불가능함)

- 주입 준비 시 장치 전위로 인한 오작동
- 장치 관련 감염으로 야기된 뇌의 염증

4

Ver 1.0

<p>이 약은 다음과 같은 다른 부작용을 일으킬 수 있습니다.</p> <p>매우 흔한 부작용 :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 두통 • 뇌척수액 단백질 증가 또는 감소 • 심전도(ECG) 이상 • 실험실적 검사 모니터링에서 확인된 척수액의 세포 증가 • 코나 목의 감염 (감기) • 바늘 이상(주입 바늘이 주입 장치에서 이탈됨) <p>흔한 부작용 :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 붓증 • 발진 • 두드러기 • 머리털균증후군 (턱이 가슴 쪽으로 떨어지도록) • 복통 • 장치 누출 • 구강점막물집 또는 혀물집 • 눈꺼풀 또는 눈 흰자 부기 또는 충혈되어 붉어짐 • 긴장감 • 위장장애 <p>귀하 또는 귀하의 자녀에게 부작용이 발생한 경우에는 담당의사에게 귀하께서 느끼신 증상에 대해 즉시 말씀해 주십시오. 이는 본설명서에 수록되지 않은 발생 가능한 모든 부작용을 포함합니다.</p> <p>귀하께서 이상반응(부작용)을 보고함으로써 이 약의 안전성에 대한 더 많은 정보 제공에 도움을 주실 수 있습니다.</p> <p>5. 브리뉴라주 150 밀리그램의 보관 방법은 다음과 같습니다.</p> <p>브리뉴라주 150 밀리그램은 전문의약품으로 의료 전문가에 의해 관리되고 부여되므로 귀하 또는 귀하의 자녀가 브리뉴라주 150 밀리그램을 직접 보관할 가능성은 적습니다.</p>	5
---	---

Ver 1.0

<p>그러나 브리뉴라주 150 밀리그램은 다음과 같이 보관되어야 하며 귀하의 정보를 위하여 다음과 같은 안내를 드립니다.</p> <p>이 약을 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관하십시오.</p> <p>이 약의 바이알과 겹상자에 표기된 사용기간이 지난 후에는 이 약을 사용하지 마십시오. 사용기간은 해당 월의 마지막 날을 나타냅니다.</p> <p>이 약은 냉동고(-25℃에서 -15℃)에 세워서 보관하십시오. 동결 상태(-85℃에서 -15℃로 운송과 배송하십시오. 빛으로부터 보호하기 위하여 본래의 포장으로 보관하십시오.</p> <p>해동된 브리뉴라주 150 밀리그램과 관류세척용액은 즉시 사용되어야 합니다. 이 제품은 사용 직전 개봉하지 않은 바이알에서만 꺼내야 합니다. 만약 즉시 사용할 수 없는 경우, 개봉하지 않은 브리뉴라주 150 밀리그램과 관류세척용액 바이알은 2℃에서 8℃에 보관하고 24 시간 내에 사용해야 합니다.</p> <p>화학적 물리적 사용 안정성은 실온(19-25℃)에서 최대 12 시간 동안 입증되었습니다. 미생물학적 관점에서 주사기에 있는 개봉된 바이알 또는 의약품은 즉시 사용되어야 합니다. 만약 즉시 사용하지 않을 시, 사용 전 실사용 보관 시간과 조건은 사용자의 책임입니다.</p> <p>담당의사 또는 약사는 브리뉴라주 150 밀리그램의 보관과 올바른 폐기에 책임이 있습니다.</p> <p>6. 이 약에 대해 알아야 하는 다른 정보는 다음과 같습니다.</p> <p>브리뉴라주 150 밀리그램의 성분은 다음과 같습니다.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 주성분은 세트리포나제알과입니다. 각 바이알은 5 mL 용액에 세트리포나제알과 150 mg 이 들어있습니다. • 브리뉴라주 150 밀리그램과 관류세척용액의 기타 성분으로는 인산수소나트륨칠수화물, 인산이소나트륨일수화물, 염화나트륨, 염화칼륨, 염화마그네슘육수화물, 염화카륨수화물, 주사용수입니다. <p>브리뉴라주 150 밀리그램의 외형과 포장 내용물은 다음과 같습니다.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 브리뉴라주 150 밀리그램과 관류세척용액은 주입을 위한 용액입니다. 브리뉴라주 용액은 투명에서 약간의 오팔 빛의, 무색에서 미황색입니다. 	6
---	---

Ver 1.0

<p>브리뉴라주 150 밀리그램은 낮은 반투명한 섬유나 불투명한 입자가 포함될 수 있습니다. 관류세척용액은 투명한 무색입니다.</p> <p>브리뉴라주 150 밀리그램은 제조원은 BiMarin International Limited이며, Shanbally, Ringaskiddy Country Cork Ireland에서 제조되었습니다.</p> <p>7. 브리뉴라주 150 밀리그램의 안전하고 효과적인 사용을 위한 일반 정보는 다음과 같습니다.</p> <p>처방되지 않은 목적으로 이 약을 사용하지 마십시오. 귀하 또는 귀하의 자녀와 같은 증상을 가진 사람이더라도 이 약을 타인과 함께 사용하지 마십시오. 그들에게 해가 될 수 있고, 이는 불법입니다.</p> <p>이 환자용 사용설명서는 브리뉴라주 150 밀리그램에 대한 가장 중요한 정보를 요약한 설명자료입니다.</p> <p>더 자세한 정보가 필요한 경우 의료전문가와 상담하십시오.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 본 의약품에 대한 기타 문의사항은 ㈜삼오제약 (02-566-7199)을 통해 연락 주십시오. • 의약품 용어 설명 및 기타 자세한 의약품 정보는 식품의약품안전처 “의약품통합정보시스템(nedrug.mfds.go.kr) 의약품 정보”를 참조해 주십시오. <p>이 환자용 설명서는 식품의약품안전처의 검토를 받았습니다.</p> <p>환자용 설명서 제정일자 : 2020년 09월 08일</p> <p>환자용 설명서 개정일자 : 2021년 04월 19일</p>	7
--	---

Ver 1.0