

### 1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 이 약의 주성분 또는 구성성분에 과민증이 있는 환자
- 2) 혈전용해요법제(예: t-PA)를 병용하는 환자
- 3) 임상적으로 유의한 출혈이 있거나 또는 새로 발생하여 수혈이 필요한 환자
- 4) 혈액학적으로 불안정한(단일 혈압상승제 사용으로는 평균 동맥압을 유지할 수 없는 경우) 환자

### 2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 1) 신장애 또는 간장애 환자
- 2) 혈소판 응집에 영향을 주는 의약품(예: 비스테로이드성 소염제)을 병용하는 환자
- 3) 임부 또는 수유부

### 3. 이상반응

1) 데피브로타이드의 안전성 평가는 4가지 임상 시험(핵심 3상 임상시험(2005-01), 치료적 사용 임상 시험, 용량 탐색 시험(99-118), 통제된 무작위 예방 요법 시험(2004-000592-33))으로부터 간 정맥폐쇄병 치료를 위해 25mg/kg의 데피브로타이드를 투여받은 환자가 포함된 안전성 통합 데이터 세트를 기반으로 한다.

핵심 3상 임상시험(2005-01 임상시험)에서 이 약 투여군과 과거대조군의 전반적인 이상사례 발생률은 유사했다.

이 약에 대해 보고된 약물이상반응을 기관계 및 빈도별로 아래 표에 정리하였다. 각 빈도군 내에서 이상반응은 중증도가 감소하는 순으로 작성되었다. 빈도에 대해서는 다음의 정의가 사용된다. 매우 흔하게( $\geq 1/10$ ), 흔하게 ( $\geq 1/100 \sim < 1/10$ ), 흔하지 않게( $\geq 1/1,000 \sim < 1/100$ ), 드물게( $\geq 1/10,000 \sim < 1/1,000$ ), 매우 드물게( $< 1/10,000$ ).

혈액 및 림프계	
흔하게	응고병증
면역계 이상	
흔하지 않게	과민증
	아나필락시스 반응
신경계 이상	
흔하게	뇌출혈
흔하지 않게	뇌혈종
눈 이상	
흔하지 않게	결막출혈
혈관계 이상	

흔하게	저혈압
	출혈
<b>호흡기, 흉부 및 종격동 이상</b>	
흔하게	폐출혈
	비출혈
흔하지 않게	혈흉
<b>소화기계 이상</b>	
흔하게	위장관 출혈
	구토
흔하지 않게	토혈
	혈변
	구강출혈
	설사
	구역
<b>피부 및 피하조직 이상</b>	
흔하지 않게	반상출혈
	점상출혈
	발진
	가려움증
<b>신장 및 비뇨기계 이상</b>	
흔하게	혈뇨
<b>일반적인 이상 및 투여부위 상태</b>	
흔하게	카테터 부위 출혈
흔하지 않게	주사 부위 출혈
	발열

\* 표에 열거된 약물이상반응은 안전성 통합 데이터 세트에서 관찰된 약물이상반응[최소 2건 이상 이 약과 관련 가능성이 있는 것으로 보고된 모든 이상사례를 약물이상반응으로 정의함] 및 완료된 임상시험용 의약품의 치료적 사용(2006-05 임상시험)에서 관찰된 약물투여 후 발생한 이상사례[이 약 첫 용량 투여 후 시작 또는 악화된 모든 이상사례를 약물투여 후 발생한 이상사례로 정의함]를 포함한다. 보고된 약물이상반응 중 가장 높은 빈도가 위 표에 사용되었다. 핵심 3상 임상시험에서 얻은 안전성 데이터는 완료된 임상시험용 의약품의 치료적 사용 데이터에 의해 뒷받침되고 확인된다.

\*\* 이 약의 간정맥폐쇄병 임상연구에서는 과민증이 보고되지 않았지만, 이전에 시판되었던 데피브로타이드 제형에서는 아나필락시스를 포함한 과민증 사례가 보고되었으므로, 과민증을 약물이상반응에 포함시켰다.

간정맥폐쇄병의 치료 중 관찰된 가장 흔한( $\geq 5\%$ ) 이상반응은 출혈(위장관 출혈, 폐출혈 및 비출혈을 포함하나 이에 국한되지 않음), 저혈압 이었다.

2) 치료적 사용 임상시험에서 환자의 50% 이상이 소아였다. 권장 용량인 25 mg/kg/일을 넘는 고용량 투여군에서 출혈 사건을 겪은 환자 비율이 더 높았으나 많은 출혈 사건들이 추적 관찰 기간에 발생하여 이 약 투여와의 뚜렷한 관련성을 판정할 수 없었다. 소아 예방 임상시험에서 모든 출혈 사건의 발생률은 대조군에 비해 데피프로타이드 25 mg/kg/일 투여군에서 더 높았다. 그러나 중증 출혈 또는 치명적 결과로 이어진 출혈 사건의 발생률은 차이가 없었다. 그 외 소아에서의 약물이상반응 빈도 및 중증도는 성인과 동일했다.

#### 4. 일반적 주의

1) 이 약 투여 후 24시간 이내 출혈 위험을 증가시키는 의약품의 사용(미분획 헤파린의 경우는 이 약 투여 후 12시간 이내)은 권장되지 않는다.

2) 중심 정맥관의 일상적 유지 또는 재개통을 위해 투여하는 경우를 제외하고 전신 작용 항응고제(예: 헤파린, 와파린, 직접적인 트롬빈 저해제 및 직접적인 factor Xa 저해제)와의 병용투여는 면밀한 모니터링이 요구된다. 이러한 항응고 요법 중에는 이 약 투여 중단을 고려해야 한다.

3) 이 약 투여 중 혈소판 응집에 영향을 주는 의약품(예: 비스테로이드성 소염제)은 면밀한 의학 적 감독 하에서 신중하게 투여해야 한다.

4) 주요 출혈의 유의한 위험이 따르는 수술 또는 침습적 시술을 받는 환자에서는 이 약의 일시적 중단이 권장된다.

5) 이 약의 급속주입은 화끈거림 또는 전신적 열감을 유발할 수 있다.

6) 이 약은 운전 및 기계 조작에의 영향이 없거나 미미하다. 그러나 기저질환의 특성상 환자들이 운전 또는 기계를 조작할 것으로 예상되지는 않는다.

7) 이 약 1 바이알 당 20.4mg의 나트륨이 함유되어 있으며, 이는 성인에 있어 WHO 권장 나트륨의 최대 1일 섭취량인 나트륨 2g의 1.02%에 해당한다.

#### 5. 상호작용

##### 1) 재조합 t-PA

혈전색전증 마우스 모델에서 재조합 t-PA를 정맥 내 투여했을 때 이 약의 항혈전 효과가 증가하였다. 따라서 병용투여 시 출혈 위험이 증가할 수 있으므로 병용투여는 금기이다.

##### 2) 항혈전 섬유소용해제

이 약은 섬유소용해 촉진효과(profibrinolytic effect)가 있어 항혈전제/섬유소용해제의 활성을 강화시킬 가능성이 있다.

현재까지 이 약과 저분자량 헤파린(Low Molecular Weight Heparin, LMWH), 와파린, 직접적인 트롬빈 저해제(예: 다비가트란) 또는 직접적인 factor Xa 저해제(예: 리바록사반 및 아픽사반)를 병용투여한 환자에 대한 경험은 보고된 바 없다. 따라서 이 약과 항혈전제/섬유소용해제와의 병용투여는 권장되지 않는다. 그러나 예외적으로 병용투여 하는 경우, 혈액응고 파라미터에 대해 면밀히 모니터링 하는 등 주의를 기울여야 한다.

3) 이 약은 CYP450을 억제하거나 유도하지 않는다.

## 6. 임부 및 수유부에 대한 투여

### 1) 임부

임부에서의 이 약 사용에 대한 연구는 없다. 임신한 랫드 및 토끼에서의 배·태자 발생 독성시험에서 사람에서의 권장 치료용량과 가까운 용량 투여 시 출혈성 유산의 발생률이 높았다.

임부의 임상적 상태가 이 약 치료를 반드시 필요로 하지 않는 한 임신 중에 이 약을 투여해서는 안된다.

### 2) 수유부

이 약이 모유로 분비되는지 여부는 알려져 있지 않다.

### 3) 수태능

이 약이 사람의 수태능에 미치는 영향을 조사한 연구는 없다.

## 7. 소아에 대한 투여

생후 1개월 미만의 신생아에서 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았으며 사용 가능한 자료는 없다. 따라서 생후 1개월 미만의 신생아에서 이 약 사용은 권장되지 않는다.

## 8. 신장애 및 간장애 환자에 대한 투여

### 신장애 환자

신장애 환자 또는 간헐적 혈액투석 환자에서 용량 조절은 필요하지 않다.

### 간장애 환자

간장애 환자를 대상으로 약동학 연구를 수행하지는 않았으나 임상시험에서 간장애가 발생한 환자에게 이 약을 용량 조절 없이 투여했을 때 안전성 문제가 나타나지 않았다. 따라서 이들 환자에게 용량 조절은 권장되지 않으나 환자들을 주의 깊게 모니터링해야 한다.

## 9. 과량투여시의 처치

이 약 과량 투여 시 사용할 수 있는 특정 해독제는 없으며 대증요법을 해야 한다.

이 약은 투석으로 제거되지 않는다.

## 10. 적용상의 주의

- 1) 이 약은 1회용이므로 1회 용량에서 사용하지 않고 남은 용액은 반드시 버린다.
- 2) 정맥주사용 농축액을 무균 기법을 사용하여 희석해야 한다.
- 3) 이 약을 정맥 주사용 5% 포도당 용액 또는 정맥 주사용 9 mg/mL (0.9%) 염화나트륨 용액을 사용하여 두 시간에 걸쳐 주입하기에 적절한 농도로 희석할 수 있다.
- 4) 이 약의 조제 방법은 다음과 같다(무균 기법 사용).
  - ① 희석할 바이알의 수는 개별 환자의 체중에 따라 결정해야 한다.
  - ② 희석 전, 각 바이알에 입자가 없는지 확인해야 한다. 입자가 관찰되거나 또는 바이알 내 용액이 투명하지 않은 경우, 해당 바이알을 사용해서는 안된다.
  - ③ 총 주입량은 개별 환자의 체중에 따라 결정해야 한다. 이 약의 최종 농도는 4 ~ 20 mg/mL 범위 이내여야 한다.
  - ④ 합쳐질 이 약의 용액과 같은 양의 정맥 주사용 5% 포도당 용액 또는 정맥 주사용 9 mg/mL (0.9%) 염화나트륨 용액을 주입 백에서 뽑아내어 버린다.
  - ⑤ 이 약의 바이알에서 필요량을 취하여 합친다.
  - ⑥ 이 약의 합쳐진 용액을 정맥 주사용 5% 포도당 용액 또는 정맥 주사용 9 mg/mL (0.9%) 염화나트륨 용액에 가한다.
  - ⑦ 주입용 용액을 부드럽게 혼합한다.
  - ⑧ 투여 전 용액 속에 입자가 없는지 육안으로 확인해야 한다. 육안으로 보이는 입자가 없는 투명한 용액만을 사용해야 한다. 희석제의 유형 및 양에 따라 희석된 용액의 색은 무색-미황색으로 다양할 수 있다. 희석된 약액을 환자에게 투여할 때는 0.2 µm 인-라인 필터가 내장된 주입 세트를 사용할 것을 권장한다.
  - ⑨ 주입이 끝나면 정맥 주사 라인을 정맥 주사용 5% 포도당 용액 또는 정맥 주사용 9 mg/mL (0.9%) 염화나트륨 용액으로 세척해야 한다.
- 5) 희석 후 조제된 의약품은 즉시 사용되어야 한다.

## 11. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 이 약을 얼리지 않는다.
- 2) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

3) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.

## 12. 기타

### 1) 임상시험 정보

중증 간정맥폐쇄병의 치료에 대한 이 약의 유효성 및 안전성은 핵심 3상 임상시험(2005-01 임상시험)을 통해 연구되었다. 동 임상시험은 과거대조군을 설정한 공개 임상시험으로 조혈모세포이식 후 중증 간정맥폐쇄병이 발생한 소아 환자 44명 및 성인 환자 58명에게 이 약 25 mg/kg/일을 정맥 내 주입하였고 32명의 과거대조군 환자와 비교하였다. 이 약 투여 기간의 중앙값은 22일이었다.

이 약 투여군에서 완전 관해(총 빌리루빈이 2 mg/dL 미만으로 다발성 장기 부전이 소실된 상태)에 도달한 환자의 비율은 유의하게 높았다; 100일째 완전 관해를 보인 환자의 비율은 이 약 투여군에서 23.5%(24/102)로 과거 대조군 9.4%(3/32) 대비 유의하게 높았다( $p=0.013$ ). 또한 100일째 생존률은 이 약 투여군에서 38.2%(39/102)로 과거 대조군 25.0%(8/32) 대비 유의하게 개선되었다( $p=0.034$ ).

문안작성(개정)년월일 : 2021. 07. 05