

전문의약품
회귀의약품

RUCONEST® (Conestat alfa)

루코네스트 주 (정맥 주사용)

(코네스타트알파, 유전자재조합 사람 C1 에스테라제 억제제)

[원료약품의 분량]

1 바이알 중:

주성분: 코네스타트 알파(유전자재조합 사람 C1 에스테라제 억제제)(별규) ... 2100 IU
 동결방지첨투액(중성): 지방(EP) 937 mg
 완충제: 구연산나트륨(CP) 83.3 mg
 완충제: 구연산(EP) 1.0 mg

[성상]

무색투명한 유리바이알에 백색 내지 아주 옅은 황백색의 케이크 형태의 동결건조 분말을 함유하고 있다.

[효능·효과]

구강인두 및 후두부를 제외한 성인의 유전성 혈관부종의 급성발작증상 치료

[용법·용량]

이 약 1 바이알은 2,100 IU 의 코네스타트 알파를 함유하고 있으며, 무균 조작법을 이용하여 용해하고, 용해(reconstitution) 후 정맥으로만 투여한다.

1. 용법

- 1) 정맥으로만 투여한다.
- 2) 투여 전, 1 바이알당 14mL의 주사용수로 용해되고, 용해된 용액의 투여 용량은 약 5분에 걸쳐 천천히 정맥투여되어야 한다.

2. 용량

HAE의 치료경험이 있는 검증된 의료진의 지시하에 루코네스트주 치료를 시작한다.

성인	루코네스트주 투여 용량	루코네스트주 용액(150IU/mL)의 투여용량
체중 84kg 미만	체중 kg당 50 IU를 1회 정맥 투여	체중(kg)을 3으로 나눈 양
체중 84kg 이상	4,200 IU (2 바이알)을 1회 정맥 투여	28mL

루코네스트주의 권고 용량은 50 IU/kg(체중)이고, 최대 4200 IU(2 바이알)까지 투여될 수 있고, 약 5분에 걸쳐 천천히 정맥 투여되어야 한다.
 만약 발작 증상이 지속되면, 추가 용량으로 권고용량(50 IU/kg에서 4,200 IU까지)이 투여될 수 있다. 단, 1회 용량이 4200 IU를 초과하여서는 안 되며, 24시간 내에 2회를 초과하여 투여하여서는 안 된다.

투여용량 계산

먼저 환자의 체중을 정한다.

- 체중 84kg 미만: 체중 84kg 미만의 환자들은 아래 식에 따라 투여용량을 계산한다.

$$\text{투여용량(ml)} = \frac{\text{체중} \times 50 \text{ (IU/kg)}}{150 \text{ (IU/ml)}} = \frac{\text{체중(kg)}}{3}$$

- 체중 84kg 이상: 체중 84kg 이상의 환자의 투여용량은 28ml 이고, 즉 4,200 IU (2 바이알)에 해당한다.

[사용상 주의사항]

1. 경고

- (1) 아나필락시스 쇼크 등을 포함한 과민성 반응이 발생할 수 있다. 증상이 나타나면 루코네스트주 투여를 중단하고 적절한 약물을 투여한다.
- (2) 일반적인 주의 (1) 과민성 반응 참고
- (2) 심각한 동맥 및 정맥 혈전색전증이 혈장 유래 C1 에스테라제 억제제의 권고용량을 투여받지 않은 위험한 환자에서 보고되었다. 루코네스트주를 투여 하는 동안 및 투여 이후 혈전색전증의 위험성을 가진 환자들을 모니터링한다.
- (4) 일반적인 주의 (2) 혈전색전증 참고

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- (1) 토끼(rabbit) 및 토끼우래제품에 대한 알러지가 의심되거나 이전에 알러지가 발생한 환자

(2) 약물의 주성분 또는 첨가제 성분 중에 즉각적인 과민반응(아나필락시스 포함)이 있는 환자

3. 약물이상반응

루코네스트주의 임상 연구에서 심각한 부작용은 아나필락시스였다. 모든 임상 연구에서 보고된 가장 흔한 부작용(≥ 2%)은 두통, 메스꺼움 및 설사였다.

임상 연구

임상연구들이 다양한 상태에서 행해졌기 때문에, 약물의 임상연구에서 관찰된 이상반응들은 다른 약물의 임상연구에서의 비율과 직접적으로 비교될 수 없고 실제 임상에서 관찰되는 비율로 반영할 수 없다.

루코네스트주 임상 개발프로그램은 236 대상자들(중상이 있거나 없는)에서 총 940 번 투여를 평가했다. 임상 시험에서, 총 650번의 급성 혈관신경부종(angioedema) 발작을 포함한 총 205명의 중상이 있는 HAE 환자가 루코네스트주로 치료받았다. 이러한 HAE 환자들 중에, 83명은 1회 HAE 발작을 치료받았고, 122명은 여러 번의 발작증상을 치료받았다.

3건의 무작위, 위약 대조 임상시험(RCTs)에서 급성 HAE 발작을 경험한 137명의 환자들이 루코네스트주(체중 50 IU/kg 또는 100 IU/kg) 또는 위약(생리식염수)을 투여받았다.

아래 표 1은 RCTs 시험에서 나타난 모든 이상반응을 나타내고, 대조군과 비교된다.

표 1. 3건의 RCT 시험에서 대상자의 2% 이상에서 발생한 이상반응

MedDRA 권고어	루코네스트주 100IU/kg (N=23) n(%)	루코네스트주 50IU/kg* (N=66) n(%)	대조군** (N=47) n(%)
이상반응을 나타낸 총 환자 수	4 (14%)	6 (9%)	13 (28%)
두통 (headache)	3 (10%)	0	2 (4%)
재채기 (Sneezing)	0	1 (2%)	0
혈관부종 (Angioedema)	1 (3%)	0	0
윤관성홍반 (Erythema marginatum)	0	1 (2%)	0
피부가 타는 듯한 느낌 (Skin burning sensation)	0	1 (2%)	0
요통 (Back pain)	0	2 (3%)	0
반응성단백질 증가 (C-reactive protein increased)	0	1 (2%)	0
피브리린 D-Dimer 증가 (Fibrin D-dimer increased)	0	1 (2%)	0
머지러움 (Vertigo)	1 (3%)	0	0
절차적 두통 (Procedural headache)	0	1 (2%)	0
지방종 (Lipoma)	0	1 (2%)	0

* 추가용량 50 IU/kg을 투여받은 5명의 환자 포함

MedDRA : Medical Dictionary for Regulatory Activities, version 15.0

** 대조군에서만 발생된 반응은 기재되지 않는다.

Integrated RCT and Open-Label Extension (OLE) Studies

7개의 RCT 및 OLE 연구에서, 급성 HAE 발작을 경험한 205명의 환자가 루코네스트주로 치료받았고, 총 650건 HAE 발작이 있었다. 이 환자군에는 한번 이상의 발작에 50 IU/kg 용량을 투여받은 124명의 환자가 포함되어 있다.

아래 표 2는 모든 7건의 RCT 및 OLE 연구에서 급성 HAE 발작을 경험한 환자들의 자료를 통합하여, 루코네스트주를 투여받은 군에서 2% 이상 발생한 이상반응을 보여준다.

표 2. 7건의 RCT 및 OLE 연구에서, 루코네스트주로 치료받은 환자에서 2% 이상 나타난 이상반응 (인과관계와 상관없음)

MedDRA 권고용어	All Ruconest doses* N=205, n(%)
두 통	19 (9%)
메스꺼움	5 (2%)
설사	5 (2%)

* 루코네스트주 용량 : 100 IU/kg 까지의 용량
MedDRA : Medical Dictionary for Regulatory Activities, version 15.0

4. 일반적 주의

(1) 과민성 반응 (Hypersensitivity reaction)

심각한 과민성 반응이 발생할 수 있다. 과민성 반응의 증후 및 증상들은 두드러기(hives), 전신적인 두드러기(urticaria), 가슴통증(chest tightness), 천명, 저혈압, 아나필락시스 등을 포함하며 루코네스트주를 투여하는 동안이나 투여 이후에 나타날 수 있다. 이러한 증상들이 나타나면 루코네스트주의 투여를 중지하고 적절한 조치를 취하여야 한다. 과민성 반응이 HAE 발작과 유사한 증상을 나타내므로 치료시 세심하게 고려되어야 한다.

소의 젖과 토끼의 젖 사이에 교차반응은 없는 것으로 간주되나, 소의 젖에 임상적 알러지 경력이 있는 환자의 경우 교차반응의 가능성을 완전히 배제할 수는 없다.

(2) 혈전색전증 (TEF, Thromboembolic Events)

심각한 통증 및 정맥 혈전색전증이 혈장 유래 C1 에스테라제 억제제의 권고용량을 투여받은 위험인자를 가진 환자에서 보고되었다. 위험인자는 내재 정맥 카테터(indwelling venous catheter)/접근장치(access device), 혈전증 기원력, 잠재적 죽상동맥경화증(underlying atherosclerosis), 경구 피임약 또는 특정 안드로겐제제의 사용, 병적 비만 및 부동상태(immobility) 등을 포함한다. 루코네스트주를 투여하는 동안 및 투여후 혈전색전증의 위험성을 가진 환자들을 모니터링한다.

(3) 면역원성 (Immunogenicity)

루코네스트 및 HR(host related impurities)에 대해 항체가 형성될 수도 있으나 이는 임상사례와는 관련이 없다.

5. 상호작용

약물-약물간의 상호작용 연구는 행해지지 않았다.

과학 논문에 따르면 조직플라스미노겐 활성화물질(tissue-type plasminogen activator(tPA))과 C1INH 함유 제품 간에 상호작용 가능성이 있다고 한다. 따라서, 루코네스트주를 tPA와 동시에 투여하지 않도록 한다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

(1) 임부

Pregnancy Category B

사람의 권고용량 50IU/kg 의 12.5배에 달하는 용량을 투여한 생쥐와 토끼로 실시된 연구*에서 태아 발달에 대한 영향을 배제할 수 없었다. 그러나 임신부에 대한 직접하게 계획된 연구가 없다. 동물 생식 연구가 항상 사람의 인체 반응을 예측하는 것은 아니므로 루코네스트주는 영백색 필요하다고 판단될 때에만 임신 기간 중에 사용되어야 한다.

(*생쥐와 토끼에서의 태아 시험 : rhC1INH 625 U/kg 또는 대조액이 교미된 생쥐와 토끼에게 매일 1회 정맥 투여되었다. 생쥐의 경우, 루코네스트주 및 대조군 모두에서 기형의 태아가 없었다. 토끼의 경우, 태아 심혈관결손의 발생률이 증가(치료군 1.12% vs 대조군 0.03%)된 것이 루코네스트주가 투여된 동물에서 관찰되었다.)

(2) 수유부

루코네스트주가 사람의 모유로 배출되는 지는 알려져 있지 않다. 많은 약물이 모유로 배출되므로, 루코네스트주가 수유부에 투여될 때는 주의가 요구된다.

(3) 생식 (fertility)

루코네스트주가 여성 또는 남성의 생식기능에 영향을 준다는 자료가 없다.

7. 소아 및 청소년에 대한 투여

0-12세의 소아에 대한 루코네스트주의 안전성과 효능은 아직 확립되지 않았다. 청소년에 대한 루코네스트주의 안전성과 유효성은 52건의 급성 혈관부종 발작으로 치료받은 13-17 세 청소년 17명으로 평가되었다. 청소년 환자 17명 중 8명(47%)이 이상반응을 경험하였으나, 심각한 부작용은 보고되지 않았다. 가장 흔한 부작용(적어도 2명 이상에서 발생)은 복부통증, 두통 및 구인두 통증이었다.

8. 노인 (65세 이상)에 대한 투여

65세 이상 노인 환자 7명이 루코네스트주의 임상 연구에 포함되었다. 이 임상연구의 노인 환자수는 65세 이상 환자가 루코네스트주에 대해 젊은 환자군과 다르게 반응한다고 결론내리기에 부족하다.

9. 과량투여시의 처치

과량 투여에 대한 임상 정보가 없다.

10. 적응상의 주의

루코네스트주 각 바이알은 1회만 사용(single use only)하여야 하고, 용해 및 용액 혼합시 무균조작법으로 실시하여야 한다. (주사용수는 제품에 포함되어 있지 않다.)

(1) 투여전 용해방법 : 루코네스트주 각 바이알(2,100 U)은 14 ml 주사용수로 용해되어야 한다. 주사용수는 분말에 강한 충격을 피하도록 천천히 주입되어야 하고, 용액 거품이 형성되지 않도록 부드럽게 혼합한다. 용해된 용액은 150 U/ml 코네스타트 알파를 함유한 무색투명한 용액이다. 각 바이알의 용해된 용액은 용인도 인자성 물질이 생겼는지 변색이 되었는지 검열하여야 한다. 부유 입자나 변색이 나타난 용액은 사용하지서는 안 된다. 용해된 제제는 즉시 사용하도록 한다.

(2) 용해된 용액의 보관 : 5-25°C 보관시 48시간동안의 용해 후 안정성이 확인되었다. 그러나, 미생물학적 관점에서 볼 때, 용해된 의약품은 즉시 사용되어야 한다. 즉시 사용되지 않는다면 사용 전 보관시간 및 상태에 대해 사용자가 책임져야 하며, 일반적으로 2-8°C에서 8시간 이상 보관하지 않는다.

(3) 루코네스트주는 약 5분에 걸쳐 천천히 정맥으로 투여된다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

(1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관하도록 주의한다.

(2) 빛으로부터 보호하기 위해 원 포장에 보관하고, 25 °C 이상에서 보관하지 않는다.

(3) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고의 원인이 되거나 품질 유지 면에서 바람직하지 않으므로 주의한다.

(4) 2-25 °C에서 보관시 제조일로부터 48개월까지 유효하다.

(5) 냉동하지 않는다.

(6) 루코네스트주의 각 바이알은 일회용으로만 사용한다. 루코네스트주는 방부제를 포함하지 않는다. 용해된 제품은 즉시 또는 2-8 °C 보관시 8시간 내 사용되어야 한다. 투여 이후 부분적으로 남은 바이알은 폐기한다. 폐기에 대한 특별한 지시사항은 없다.

12. 기타

(1) 루코네스트주의 알려진 약리학과 부작용에 근거하여, 운전 및 기기사용 능력에 대한 영향은 예상되지 않는다. 루코네스트주 투여 이후 두통이나 어지러움이 보고된 바 있으나, 이는 HAE의 발작 결과로도 일어날 수 있다. 이전에 두통이나 어지러움을 경험한 환자들은 운전이나 기기 사용을 하지 않도록 권고된다.

(2) 배합에 관한 연구 자료가 없으므로, 이 약물은 다른 의약품과 혼합되어서는 안된다.

(3) 신장기능 부전환자 : 코네스타트 알파가 신장배설을 하지 않으므로 신장기능 부전환자에 대해 용량을 조절할 필요가 없다.

(4) 간기능 부전환자 : 간기능 부전환자에 루코네스트를 사용한 임상 경험이 없다. 간기능 부전환자는 코네스타트 알파의 혈장 반감기를 지연시킬 수 있으나, 임상적으로 고려할 문제로 평가되지 않는다.

[포장단위] 제조된 포장단위에 의한

[저장방법] 2-25°C에서 보관하며, 차광을 위해 원포장상태로 보관한다.

최초작성년월 : 2015년 12월 23일

* 본 의약품은 엄격한 품질관리를 펼친 제품입니다. 만약 유통과정 중 변질, 변태 또는 오손된 제품을 구입하셨을 때에는 구입한 약국, 도매상, 병의원을 통하여 즉시 교환하여 드립니다.

[제조회사]

Pharming Group N.V.
Darwinweg 24 NL-2333 CR, Leiden, 네덜란드

[제조사 (전공성)]

N.V. Organon
Kloosterstraat 6 5349 AB Oss, 네덜란드

[제조사 (일부공성)]

Sanofi-Chimie
Route d'Avignon Aramon 30390, 프랑스

[수입자]

협천두약(주)

서울특별시 관악구 관악로 122 평창빌딩 502호 (봉천동)
TEL : 02) 888-6030