

시나지스®주사액 100 밀리그램(팔리비주맙)

전문의약품

시나지스®주사액 50 밀리그램(팔리비주맙)

Synagis® (Palivizumab)

근육주사용

분류번호: [06290] 기타의 화학요법제

[성상]

투명 내지 약간의 유백색의 액이 무색투명한 바이알에 든 주사제

[원료약품 및 분량]

시나지스주 50 밀리그램: 1 바이알(0.5mL) 중

유효성분(주성분): 팔리비주맙(별규)50mg

첨가제(안정제): 글리신.....0.06mg

히스티딘.....1.94mg

기타 첨가제: 주사용수

시나지스주 100 밀리그램: 1 바이알(1mL) 중

유효성분(주성분): 팔리비주맙(별규)100mg

첨가제(안정제): 글리신.....0.12mg

히스티딘.....3.9mg

기타 첨가제: 주사용수

[효능효과]

RSV 질환에 대한 위험이 높은 소아에서 RSV(Respiratory Syncytial Virus)로 인해 입원이 필요한 심각한 하기도 질환의 예방

- 재태 기간 35 주 이하로 태어나고 RSV 계절 시작시점에 생후 6 개월 이하인 소아
- 최근 6 개월 이내에 기관지폐이형성증(bronchopulmonary dysplasia) 치료가 필요했던 만 2 세 이하의 소아
- 혈류역학적으로(haemodynamically) 유의한 선천성 심장 질환이 있는 만 2 세 이하의 소아

[용법용량]

권장용량

이 약의 권장용량은 체중 kg 당 15 mg 이며 지역사회에서 RSV 위험이 예상되는 기간 동안 한 달에 한 번 투여한다. 최초 투여는 RSV 계절이 시작되기 전에 이루어져야 하며 이후 투여는 RSV 계절 동안 매달 이루어져야 한다. RSV 계절 동안 이 약을 체중 kg 당 15 mg 미만의 용량으로 투여하거나 한 달에 한 번 투여보다 더 낮은 빈도로 투여했을 때의 유효성은 확립되지 않았다.

이 약을 투여한 주요한 3 상 임상시험을 포함하여 대부분의 사용 경험이 한 계절 동안 5 회 주사이었다. 5 회를 초과하여 투여한 자료는 제한적이므로, 5 회를 초과하여 투여한 후 예방 측면에서의 유효성은 확립되지 않았다.

재입원 위험을 줄이기 위해 이 약을 투여받는 동안 RSV 로 인해 입원한 소아는 RSV 계절 동안 이 약의 매달 투여를 지속하는 것이 권장된다.

심폐우회술(cardiac bypass)을 받는 소아의 경우, 이 약의 적절한 혈청 수준을 유지하기 위해 수술 후 안정화되자마자 이 약 15 mg/kg 을 주사하는 것을 권장한다. 계속해서 RSV 질환의 위험이 높은 소아에서는 나머지 RSV 계절 동안 매달 연속 투여해야 한다.

투여방법

이 약은 근육내 주사하며 주로 대퇴부의 전외측에 주사한다. 좌골신경 손상 위험이 있으므로 주사부위로 둔부 근육을 일상적으로 사용해서는 안 된다. 표준 무균기술을 이용하여 주사하며 주사용량이 1 mL 를 넘는 경우 분할투여해야 한다.

이 약은 다른 의약품이나, 멸균주사용수 이외의 다른 희석제와 함께 혼합해서는 안 된다.

이 약의 조제시 '적용상의 주의' 항을 참조한다.

[사용상의 주의사항]

1. 경고

- 1) 이 약 투여 후 매우 드물게 아나필락시스 및 아나필락시스 쇼크를 포함한 알레르기 반응이 보고되었다. 일부 경우에는 사망이 보고되었다.
- 2) 이 약 투여 후 아나필락시스 및 아나필락시스 쇼크를 포함한 중증 과민반응 발생 시 이를 치료하는 약물을 즉시 사용할 수 있어야 한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 이 약 또는 이 약의 성분(팔리비주맙, 글리신, 히스티딘)에 과민증이 있는 환자
- 2) 다른 인간화된 단일클론항체에 과민증이 있는 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 1) 중등증에서 중증의 급성 감염자 또는 열성 질환자

4. 이상사례

- 1) 소아 예방 임상시험에서 보고된 약물이상사례는 이 약과 위약 투여군에서 유사했다. 대부분의 약물이상사례는 일시적이며 경증 내지 중등증이었다.
- 2) 미숙아, 기관지폐이형성증이 있는 소아 및 선천성 심장질환이 있는 소아에 대한 임상시험에서 임상적 및 실험실적으로 이 약과 관련가능성이 있는 이상사례를 신체기관과 빈도에 따라 나열하면 다음과 같다(매우 흔함 : 1/10 이상, 흔함 : 1/100 이상 1/10 미만, 흔하지 않음 : 1/1,000 이상 1/100 미만, 드물게 : 1/10,000 이상, 1/1,000 미만).

IMpact-RSV 임상시험

미숙아와 기관지폐이형성증이 있는 소아에 대한 예방 임상시험에서 약물이상사례를 신체기관별 또는 소아의 임상적 카테고리, 성별, 연령, 재태기간, 국가, 종족/인종 또는 이 약의 4 분위(quartile) 혈청 농도에 따른 소집단으로 평가 시 의학적으로 중요한 차이는 관찰되지 않았다. 활동성 RSV 감염이 없는 소아와 RSV 로 입원한 소아 사이에 안전성 양상의 유의적인 차이가 관찰되지 않았다. 약물이상사례로 인한 이 약의 영구 중단은 드물었다(0.2%). 위약군과 이 약 투여군에서 사망례는 유사했고 약물과 관련되지 않았다.

CHD 임상시험

선천성 심장 질환 임상시험에서, 약물이상사례를 신체 기관별 또는 심장 카테고리(청색성 또는 비청색성)에 따른 소아 소집단에서 평가 시 의학적으로 중요한 차이는 관찰되지 않았다. 중대한 이상 사례의 발생률은 위약군에 비해 이 약 투여군에서 유의하게 더 낮았다. 이 약과 관련된 중대한 이상사례는 보고되지 않았다. 계획에 따른 수술, 계획보다 이른 수술

또는 긴급한 수술로 분류된 심장 수술의 발생률은 두 군에서 균형을 이루었다. RSV 감염과 관련된 사망은 이 약 투여군에서 2 명과 위약군에서 4 명 발생하였고 약물과 관련이 없었다.

표 1. 미숙아와 기관지폐이형성증 또는 선천성 심장질환이 있는 소아를 대상으로 한 임상시험에서의 약물이상사례 (IMpact-RSV, CHD 임상시험)		
신체기관	빈도	약물이상사례
피부 및 피하조직계 이상	매우 흔함	발진
전신이상 및 투여부위 상태	매우 흔함	발열
	흔함	주사부위반응

액상 제형 임상시험

액상 제형과 동결건조 제형을 직접 비교하기 위한 2 개 임상시험이 수행되었다. 첫 번째 시험에서, 전체 153 명의 미숙아로 태어난 신생아가 다른 순서로 2 개 제형 모두를 투여받았다. 두 번째 시험에서, 만성 폐질환이 있는 미숙아로 태어난 신생아 또는 소아 환자 211 명 및 202 명이 액상 제형 또는 동결건조 제형의 팔리비주맙을 각각 투여 받았다. 또한 2 개 추가 임상시험에서, 액상 제형이 활성 대조군(소아 시험대상자 3,918 명)으로 사용되어 기관지폐이형성 또는 혈액학적으로 중대한 선천성심장병이 있는 미숙아로 태어난 신생아 및 소아의 심각한 RSV 감염 예방요법제로서 평가되었다. 이상사례, 이상사례로 인한 시험약 투여 중단, 사망 건의 전체적인 발생률 및 패턴은 동결건조 제형의 임상 개발 과정에서 관찰된 것과 일치하였다. 팔리비주맙과 관련된 사망 건은 없었으며, 새롭게 확인된 약물이상사례도 없었다.

면역원성

IMpact-RSV 임상시험에서, 4 회 주사 후 항-팔리비주맙 항체의 발생률은 위약군에서 1.1 %, 이 약 투여군에서 0.7 %였다. 두 번째 계절 동안 이 약을 투여받은 소아환자 56 명 중 1 명이 일시적이며 낮은 역가반응성을 나타냈다. 이 반응성은 이상사례나 혈청 팔리비주맙 농도 변화와는 연관이 없었다. 면역원성은 CHD 임상시험에서는 평가되지 않았다.

항-팔리비주맙 항체는 4 개의 추가 임상시험에서 이 약을 투여받은 4,337 명의 환자(재태기간 35 주 이하의 미숙아, 생후 6 개월 이하의 소아, 또는 기관지폐이형성증이나 혈액학적으로 유의한 선천성 심장 질환이 있는 24 개월 미만의 소아)에서도 평가되었고,

서로 다른 시점에서 0 % ~ 1.5 %에서 관찰되었다. 항체의 존재와 이상사례 간의 연관성은 관찰되지 않았다. 그러므로, 항-약물 항체(ADA) 반응은 임상적 관련성이 없다.

3) 시판 후 경험 :

이 약의 사용에서 다음의 이상사례들이 보고되었다. 이 이상사례들은 불명확한 환자 수에서 자발적으로 보고되었기 때문에 빈도 또는 이 약과의 원인관계를 정확히 측정하는 것이 가능하지 않다.

혈액 및 림프계 이상	저혈소판증
면역계 이상	아나필락시스, 아나필락시스 쇼크(일부 경우에는 사망이 보고됨)
신경계 이상	경련
호흡기계 이상	무호흡
피부 및 피하조직계 이상	두드러기

1998년부터 2002년까지 4회의 RSV 계절에 이 약을 투여하는 동안 보고된 시판 후 중대한 자발적 이상사례를 평가하였다. 이 약을 지시에 따라 투여하고, 투여 기간이 한 계절 이내였을 때, 총 1,291 건의 중대한 보고가 있었다. 이들 보고 중 6 회 이상 투여한 후에 이상사례는 단지 22 건 발생하였다(6 회 투여 후 15 건, 7 회 투여 후 6 건, 8 회 투여 후 1 건). 이들 이상사례는 5 회 투여 후의 이상사례와 특성이 유사하였다.

1998년부터 2000년 사이에 환자 순응도 등록을 통해 추적조사한 약 20,000 명의 유아군에 대해 이 약의 투여 일정과 이상사례를 모니터링하였다. 이 군에서 1,250 명의 유아가 6 회 투여받았고, 183 명의 유아가 7 회, 27 명의 유아가 8 회 또는 9 회의 주사를 투여받았다. 6 회 이상 투여한 후 환자에게서 관찰된 이상사례는 5 회 투여 후와 그 특성 및 빈도에 있어서 유사하였다.

- . 혈액 및 림프계 이상사례 : 심각한 혈소판감소증(혈소판 수 < 50,000 / μ L)
- . 일반적인 이상사례 및 주사부위 상태 : 주사부위의 국소 반응
- . 면역계 이상사례 : 심각한 급성 과민반응 및 아나필락시스(호흡곤란, 청색증, 두드러기, 소양증, 혈관부종, 근육긴장저하, 불감응성 등을 포함)가 보고되었다. 보고된 과민반응 중 어느 것도 치명적이지 않았다. 이러한 반응과 이 약에 대한 항체 생성 간의 연관성은 알려지지 않았다.

4) 인간 항-인간 항체(human anti-human antibody, HAHA) 반응

IMpact-RSV 임상시험 중 첫 치료 과정 동안 약 1 %의 환자에서 이 약에 대한 항체가 관찰되었다. 이는 일시적이며 역가가 낮고 연속 사용(첫 번째 및 두 번째 계절)에도 불구하고 소실되었으며 두 번째 계절에는 56 명 중 55 명에서 검출되지 않았다(첫 번째 계절에 역가를 나타낸 2 명 포함). 따라서, HAHA 반응은 아직 임상적 관련성을 관찰하지 못하였다.

면역원성을 선천성 심장질환이 있는 소아에 대한 임상시험에서 시험하지 않았다.

5) 국내 시판 후 조사결과

국내에서 6 년 동안 617 명을 대상으로 실시한 시판 후 사용성적조사 결과, 이상사례 발현율은 20.42%(126 명/617 명, 213 건)이었고, 이 중 본 제와 인과관계를 배제할 수 없는 약물이상반응 발현율은 0.49%(3 명/617 명, 3 건)이며, 바이러스감염(RSV 감염) 0.49%(3 명/617 명, 3 건)이 보고되었다.

중대한 이상사례 발현율은 7.46%(46 명/617 명, 60 건)이며, 바이러스감염(RSV 감염) 1.78%(11 명/617 명, 11 건), 세기관지염 0.97%(6 명/617 명, 7 건), 폐렴, 발열이 각 0.65%(4 명/617 명, 4 건), 상태악화 0.49%(3 명/617 명, 3 건), 바이러스감염(리노바이러스감염) 0.32%(2 명/617 명, 3 건), 위장염, 바이러스감염(인플루엔자), 호흡기능상실(만성호흡부전), 망막병증(미숙아 망막병증), 심부전이 각 0.32%(2 명/617 명, 2 건), 아데노바이러스폐렴, 저나트륨혈증이 각 0.16%(1 명/617 명, 2 건), 아데노바이러스감염, 세균감염(균혈증), 기관지염, 바이러스감염(H1N1 인플루엔자), 바이러스감염(파라인플루엔자감염), 상기도감염, 요로감염(박테리아성 요로감염), 사망, 간대성경련, 경련, 수두증, 부정맥, 청색증, 신생아섭식장애가 각 0.16%(1 명/617 명, 1 건)이 보고되었다.

이 중 본제와 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응 발현율은 0.49%(3 명/617 명, 3 건)이며, 바이러스감염(RSV 감염) 0.49%(3 명/617 명, 3 건)이 보고되었다.

예상하지 못한 이상사례 발현율은 18.15%(112 명/617 명, 188 건)이었고, 상기도감염 5.19%(32 명/617 명, 43 건), 세기관지염 2.11%(13 명/617 명, 16 건), 바이러스감염(RSV 감염) 1.78%(11 명/617 명, 11 건), 설사 1.30%(8 명/617 명, 9 건), 비인두염 0.97%(6 명/617 명, 8 건), 폐렴 0.97%(6 명/617 명, 6 건), 비루 0.65%(4 명/617 명, 4 건), 기관지염, 위장염, 바이러스감염(인플루엔자), 구강칸디다증, 상태악화, 위식도역류, 구토, 기침, 망막병증(미숙아 망막병증), 갑상선 기능저하증이 각 0.49%(3 명/617 명, 3 건), 바이러스감염(리노바이러스감염), 패혈증이 각 0.32%(2 명/617 명, 3 건), 세균감염(균혈증), 위염, 혈변, 호흡기질환(기관지폐이형성증), 호흡기능상실(만성호흡부전), 눈분비물, 심부전, 피부염(기저귀피부염)이 각 0.32%(2 명/617 명, 2 건), 아데노바이러스폐렴, 저나트륨혈증이

각 0.16%(1 명/617 명, 2 건), 아데노바이러스감염, 피진(돌발성 발진), 바이러스감염(H1N1 인플루엔자), 감염(절개부위감염), 중이염(급성 중이염), 바이러스감염(파라인플루엔자감염), 요로감염, 요로감염(박테리아성 요로감염), 사망, 혈관밖유출, 서혜부탈장, 가래이상(습성 기침), 호흡기질환(상기도자극), 뇌부종, 뇌실확장, 열성경련, 수두증, 근육강직, 반사이상, 결막충혈, 눈부종, 부정맥, 전해질이상, 신생아섭식장애, 고칼륨혈증, 유당불내증, 빈혈, 림프절병증, 호중구감소, 간내담즙정체, 간염, 간비대, CRP 증가, 혈중산소감소, 상세불명의귀질환(이루)이 각 0.16%(1 명/617 명, 1 건)이 보고되었다. 이 중 본제와 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응은 0.49%(3 명/617 명, 3 건)이며, 바이러스감염(RSV 감염) 0.49%(3 명/617 명, 3 건)이 보고되었다.

중대하고 예상하지 못한 이상사례 발현율은 6.48%(40 명/617 명, 53 건)이었고, 바이러스감염(RSV 감염) 1.78%(11 명/617 명, 11 건), 세기관지염 0.97%(6 명/617 명, 7 건), 폐렴 0.65%(4 명/617 명, 4 건), 상태악화 0.49%(3 명/617 명, 3 건), 바이러스감염(리노바이러스감염) 0.32%(2 명/617 명, 3 건), 망막병증(미숙아망막병증), 바이러스감염(인플루엔자), 심부전, 위장염, 호흡기능상실(만성호흡부전)이 각 0.32%(2 명/617 명, 2 건), 아데노바이러스폐렴, 저나트륨혈증이 각 0.16%(1 명/617 명, 2 건), 기관지염, 바이러스감염(H1N1 인플루엔자), 바이러스감염(파라인플루엔자감염), 부정맥, 사망, 상기도감염, 세균감염(균혈증), 수두증, 신생아섭식장애, 아데노바이러스감염, 요로감염(박테리아성요로감염)이 각 0.16%(1 명/617 명, 1 건)이 보고되었다. 이 중 본제와 인과관계를 배제할 수 없는 중대하고 예상하지 못한 약물이상반응 발현율은 0.49%(3 명/617 명, 3 건)이며, 바이러스감염(RSV 감염) 0.49%(3 명/617 명, 3 건)이 보고되었다.

이 약에 대한 국내 재심사 이상사례 및 자발적 부작용 보고자료를 국내 시판 허가된 모든 의약품에 대상으로 보고된 이상사례 보고자료(1989-2017.8.31)와 재심사 종료시점에서 통합평가한 결과, 다른 모든 의약품에서 보고된 이상사례에 비해 이 약에서 통계적으로 유의하게 많이 보고된 이상사례 중 새로 확인된 것들은 다음과 같다. 다만, 이 결과가 해당성분과 다음의 이상사례 간에 인과관계를 입증된 것을 의미하는 것은 아니다.

- 호흡기계: 폐렴, 기관지염, 기침

5. 일반적 주의

- 1) 만일 의사가 이 약의 중단이 더 큰 위험을 수반하지 않는다고 판단한다면 중등증에서 중증의 급성 감염 또는 열성 질환 시 이 약의 사용을 보류한다. 경증 상기도 감염과 같은 경증 열성 질환은 일반적으로 이 약 투여를 연기하는 이유가 되지 않는다.

- 2) 다른 근육내 주사제와 마찬가지로 혈소판감소증이나 다른 응고 이상이 있는 환자에게 투여 시 주의한다.
- 3) 이 약을 한 RSV 계절 동안 투여 후 다음 RSV 계절에 이어서 투여 시 이 약의 유효성은 이를 목적으로 한 연구를 통해 공식적으로 조사되지 않았다. 이러한 환자에서 다음 RSV 계절 동안 RSV 감염 위험이 증가할 가능성에 대해서는 이러한 목적의 임상시험이 수행되지 않았으므로 결론 내릴 수 없다.

6. 상호작용

- 1) 공식적인 약물상호작용은 연구되지 않았으나 현재까지 아무 상호작용이 보고되지 않았다.
- 2) 미숙아와 기관지폐이형성증이 있는 소아에 대한 제 3 상 IMpact-RSV 시험에서 통상의 소아기 백신, 인플루엔자 백신, 기관지확장제나 코르티코스테로이드제를 투여받는 환자비율은 위약군과 이 약 투여군이 유사했고 이러한 약물을 투여받은 환자에서 이상사례의 증가가 관찰되지 않았다.
- 3) 단일클론항체는 RSV 에만 특이적이므로 이 약이 백신들에 대한 면역반응을 방해할 것으로 예상되지 않는다.
- 4) 이 약은 몇몇 항원 검출-기반 분석과 같은 면역-기반 RSV 진단 시험을 간섭할 수 있다. 또한 이 약은 세포 배양시 바이러스 복제를 억제하므로 바이러스 배양분석을 간섭할 수도 있다. 이 약은 역전사효소중합효소연쇄반응-기반 분석을 간섭하지 않는다. 분석 간섭은 거짓음성 RSV 진단 시험 결과를 유발할 수 있다. 그러므로 진단시험 결과가 나오면 임상 판단 지침에 따른 임상소견과 함께 사용되어야 한다.

7. 임부에 대한 투여

이 약은 성인에 대한 적응증이 없고 동물에 대한 생식시험을 실시하지 않았다. 또한 임부에 투여 시 태아에 유해한 영향을 유발하는지 또는 생식능력에 영향을 주는지 알려지지 않았다.

8. 발암성, 돌연변이성, 수정 장애

발암성, 돌연변이성과 생식독성은 연구되지 않았다.

9. 과량투여 시 처치

임상시험에서 3 명의 소아환자가 각각 20.25 mg/kg, 21.1 mg/kg 및 22.27 mg/kg 의 과용량을 투여받았고 아무 의학적 결과가 확인되지 않았다. 시판 후 조사결과에서 최대 85 mg/kg 의 과용량 투여가 보고된 바 있고, 몇 건에서 이상사례가 보고되었으나 이 약의 권장용량인 15

mg/kg 용량에서 관찰된 것과 다르지 않았다. 과량투여 시 이상사례 및 부작용의 징후 및 증상을 모니터링하고 즉시 대응 요법을 실시하도록 한다.

10. 적용상의 주의

- 1) 이 약과 팔리비주맙 동결건조 제형을 혼합하지 않는다.
- 2) 이 약은 희석하지 않는다.
- 3) 이 약 바이알을 흔들지 않는다.
- 4) 50 mg 또는 100 mg 을 정확히 취할 수 있도록 이 약의 바이알은 0.5 mL 또는 1 mL 보다 더 많은 양이 충전되어 있다.
- 5) 사용방법: 바이알 뚜껑의 탭 부분을 제거하고, 70% 에탄올 또는 이와 동등한 것으로 마개를 닦는다. 바이알 속으로 주사침을 넣고, 주사기로 적절한 양의 액을 취한다.
- 6) 이 약은 보존제를 함유하고 있지 않고, 단회 사용용이므로, 주사기에 약을 취한 후 즉시 투여하여야 한다.
- 7) 약을 취한 바이알은 다시 사용하지 않고 쓰고 남은 부분은 버린다.

[포장단위]

시나지스주 50 밀리그램 : (50mg/0.5mL) x 1 바이알

시나지스주 100 밀리그램 : (100mg/1mL) x 1 바이알

[저장방법] 밀봉용기, 냉장(2~8°C)보관

[사용기한] 제조일로부터 36 개월

[수입·판매원] 한국애브비(주), 서울특별시 강남구 영동대로 421 삼탄빌딩 6 층

전화: (02)3429-9300, www.abbvie.co.kr

본 의약품은 엄격한 품질관리를 필한 제품입니다. 만약 구입시 사용기한이 경과되었거나, 변질, 변패 또는 오손된 제품이 발견될 경우에는 구입한 경로를 통하여 교환하여 드립니다.

이 설명서 작성일자 이후 변경된 내용은 식품의약품안전처 의약품 전자민원창구(<http://ezdrug.mfds.go.kr>)의 "정보마당 > 의약품등정보 > 제품정보" 메뉴를 통해서도 검색하실 수 있습니다.

부작용 피해구제 신청: 한국의약품안전관리원(1644-6223)

작성일자: 2018 년 07 월 11 일