사용상의주의사항

1. 경고

1) 이 약의 투여로 뇌출혈에 의한 사망례가 보고되고 있기 때문에 경고, 금기 및 주의사항 등에 유의하여 환자의 선택을 신중히 하고 이 약 투여에 의한 뇌내 출혈 등의 출혈성 이상사례의 발현에 주의하여 경과를 관찰한다.

2) 급성허혈성뇌혈관 질환 환자에 사용하는 경우 심각한 두개내 출혈을 일으킬 위험성이 높으므로 다음의 기준에 적합한 상황에서 사용한다.

① 수시로 CT 또는 MRI 촬영이 가능한 의료시설이 있는 SCU, ICU 또는 이에 준하는 설비를 갖춘 시설

② 두개내 출혈이 발생하는 경우 긴급히 충분한 조치가 가능한 설비 및 체계를 갖춘 시설

③ 허혈성뇌혈관질환의 진단과 치료, CT 등 화상진단에 충분한 경험이 있는 의사의 지도아래 사용

3) 급성허혈성뇌혈관질환 환자에 사용하는 경우 흉부대동맥 해리의 악화 또는 흉부대동맥파열을 일으켜 사망에 이르는 사례가 보고되고 있으므로 흉통 또는 요통을 동반하거나 흉부X선에서 종격의 확대소견이 보여지는 등 흉부대동맥해리 또는 흉부대동맥류를 합병하고 있을 가능성이 있는 환자에게 이 약을 사용시 충분히 검토한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약 주성분인 알테플라제 또는 이 약의 구성성분에 과민반응이 있는 환자

2) 다음과 같이 출혈 위험이 큰 경우:

① 현재 혹은 지난 6개월간 유의한 출혈 질환이 있었던 환자, 알려져 있는 출혈 체질인 환자

② 경구용 항응고제 치료를 받아 임상적으로 유의한 활성이 있는 환자 (예. INR 〉 1.3인 와파린나트륨) (5. 일반적 주의, 4) 출혈 항 참조)

③ 분명한 출혈 또는 최근에 심각하거나 위험한 출혈이 있는 환자

④ 중추신경계 손상의 병력이 있는 환자(예. 종양, 동맥류, 두개내 또는 척수 내 수술)

⑤ 거미막하출혈을 포함하여, 두개내 출혈의 병력이 있거나 출혈의 증거가 있거나, 증상이 의심되는 환자

⑥ 출혈성 망막증 환자 (예. 출혈성 당뇨성 망막증 환자, 당뇨병이 있는 상태에서 시각 장애 증상은 출혈성 당뇨성 망막증일 가능성이 있음), 이외의 안과적 출혈 상태

⑦ 조절이 불가능한 중증 동맥성 고혈압 환자

⑧ 최근 3개월동안 대수술을 받았거나 급성심근경색과 관련된 모든 외상을 포함하여 유의한 외상이 있었던 환자, 최근에 머리뼈 혹은 머리에 외상이 있는 환자

⑨ 최근(10일 이내) 장기성 혹은 외상성심폐소생(>2분), 산부인과적 분만, 최근 비압축성혈관 천자(예. 쇄골 하정맥 또는 경정맥 천자)를 받은 환자

⑩ 간부전, 간경변, 문맥압항진증(식도성 정맥류), 활동성 간염을 포함한 중증의 간질환 환자

⑪ 세균성 심장내막염, 심장막염 환자

⑫ 급성 췌장염 환자

⑬ 최근 3개월간 궤양성 위장관계 질환, 식도정맥류, 동맥류, 동맥/정맥 기형의 기록이 확인되는 환자

⑭ 출혈의 위험도 증가와 관련된 종양 환자

3) 급성심근경색증에 투여하는 경우 추가 금기 사항

① 출혈성 뇌졸중 또는 원인을 알 수 없는 뇌졸중의 병력이 있는 환자

② 이전 6개월 동안 허혈성 뇌졸중 또는 일시적인 허혈성 발작(TIA)의 병력이 있는 환자 (4.5시간 이내의 급성허혈성뇌졸중은 제외)

4) 급성폐색전증에 투여하는 경우 추가 금기 사항

① 출혈성 뇌졸중 또는 원인을 알 수 없는 뇌졸중의 병력이 있는 환자

② 이전 6개월 동안 허혈성 뇌졸중 또는 일시적인 허혈성 발작(TIA)의 병력이 있는 환자 (4.5시간 이내의 급성허혈성뇌졸중은 제외)

5) 급성허혈성뇌졸중에 투여하는 경우 추가 금기 사항

① 이 약의 점적 주입 4.5시간 이전에 허혈성 발작 증상이 시작되었거나 증상 발현 시간이 확인되지 않는 환자

② 신경계 결손이 경미하거나 점적 주입을 시작하기 전에 증상이 빠른 속도로 회복을 보이는 환자

③ 임상적으로(예. NIHSS>25) 또는 적절한 영상 기법을 이용하여 평가하였을 때 중증의 뇌졸중 환자

④ 뇌졸중 발생시 발작이 수반된 환자

⑤ CT 스캔에서 두개내 출혈(ICH)의 소견을 보이는 환자

⑥ CT 스캔에서 정상으로 판정되었어도 거미막하출혈이 의심되는 증상을 나타내는 환자

⑦ 최근 3개월 이내 뇌졸중의 병력이 있거나 두부 외상이 있었던 환자

⑧ 뇌졸중 병력과 당뇨가 수반된 환자

⑨ 뇌졸중 발현 전 48시간 이내에 헤파린을 투여하였고 활성 부분 트롬보플라스틴 시간(aPTT)이 상승한 환자

⑩ 혈소판 수치가 100,000/mm^3 미만인 환자

⑪ 수축기 혈압 185 mmHg 초과 또는 확장기 혈압이 110 mmHg 초과인 환자 또는 이와 같은 경계값까지 혈압을 낮추기 위해 적극적 처치(정맥을 통한 약물투여)가 요구되는 환자

⑫ 혈당치가 50 mg/dL 미만이거나 400 mg/dL 초과인 환자 (2.8 mmol/L 미만이거나 22.2 mmol/L 초과)

⑬ 만16세 미만의 소아 (만16세 이상의 청소년은 5. 일반적 주의를 참조한다)

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.

1) 고령자에서는 두개내 출혈의 위험도가 증가하는 경향이 있으므로, 유익성과 위험성을 세심하게 평가하여 투여해야한다.

2) 최근에 생검, 주요 혈관 천자, 근육 주사, 심폐 소생술 같은 경미한 외상이 있는 환자

3) 출혈의 위험성이 증가되어 있는 상태의 환자

4) 활동성 결핵 환자

5) 이 약 또는 단백제제에 대한 과민증의 병력이 있는 환자

4. 약물이상반응

1) 이상사례

이 약과 관련된 가장 빈번하게 발생하는 이상사례는 여러 형태의 출혈로, 헤마토크리트치 및/또는 헤모글로빈치의 감소를 초래한다.

아래의 이상사례는 빈도 및 기관에 따라 분류되었다. 빈도는 다음 기준에 따라 정의되었다: 매우 흔하게(≥1/10), 흔하게(≥ 1/100이고 <1/10), 흔하지 않게(≥1/1,000이고 < 1/100), 드물게(≥ 1/10,000이고 < 1/1,000), 매우 드물게(< 1/10,000), 빈도 불명 (가용한 데이터로부터 추정 불가능함)

뇌졸중 치료시 나타나는 뇌내/두개내 출혈과 심근경색 치료시 나타나는 재관류에 의한 부정맥을 제외하고는 모든 효능효과간 이상사례 발현에 질적/양적 차이가 의학적으로 없다.

표 1 급성심근경색, 급성폐색전증 및 급성허혈성뇌졸중에서 발생한 이상사례

기관	이상사례
출혈	
매우 흔하게	급성허혈성뇌졸중 치료시 뇌내 출혈은 주된 이상사례이다 (전체 사망률의 증가가 없고 전체 사망률 및 중증 장애의 복합 (즉, mRS 5, 6점)에서도 관련 있는 증가 없이 환자의 15% 까지 발생) 혈관 손상에 의한 출혈(예, 혈종)
흔하게	급성심근경색 또는 급성폐색전증 치료시 뇌내 출혈 (예, 뇌출혈, 뇌혈종, 출혈성 뇌졸중, 뇌졸중의 출혈성 변화, 두개내 혈종, 거미막하출혈) 인두출혈 위장관 출혈 (예, 위출혈, 위궤양 출혈, 직장출혈, 토혈, 흑색변, 구강출혈, 잇몸출혈) 반상출혈 비뇨생식기 출혈 (예, 혈뇨, 요로출혈) 주사부위 출혈(예, 천자부위 출혈, 카테터 삽입부 혈종, 카테터 삽입부 출혈)
흔하지 않게	폐출혈 (예, 객혈, 혈흉, 기도출혈) 코피 귀 출혈
드물게	안구출혈 심장막출혈 복막뒤출혈(예, 복막뒤 혈종)
빈도 불명***	실질기관에서 출혈(예, 간출혈)
면역계 이상	
드물게	과민반응(예, 발진, 두드러기, 기관지연축, 혈관부종, 저혈압, 쇼크)*
매우 드물게	중대한 아나필락시스
신경계 이상	
매우 드물게	신경계와 관련된 이상사례 (예, 간질성 발작, 경련, 실어증, 언어장애, 섬망, 급성 뇌증후군, 초조, 착란, 우울증, 정신병)이 동시적 허혈성 또는 출혈성 뇌혈관 사건과 연관되어 종종 발생함
심장계 이상**	
매우 흔하게	재발성 허혈증/협심증, 저혈압 및 심부전/폐부종
흔하게	심인성 쇼크, 심장정지 및 재경색
흔하지 않게	재관류 부정맥(예, 부정맥, 주기외수축, 1도~완전 방실 차단, 심방세동/조동, 서맥, 빈맥, 심실성 부정맥, 심실성 빈맥/세동, 전기기계적 해리[EMD]) 승모판 역류, 폐색전, 기타 전신 색전/뇌색전, 심실중격결손
혈관계 이상	
드물게	색전 (해당 기관에 이로 인한 증상이 나타날 수 있음)
소화기계 이상	
드물게	오심
빈도 불명***	구토
검사수치 이상	
흔하지 않게	혈압 저하

빈도 불명***	체온 상승
상처, 중독 및 처치상 합병증	
빈도 불명***	지방 색전(콜레스테롤 결정색전) - 해당 기관에 이로 인한 증상이 나타날 수 있음
수술 및 의약 처치	
빈도 불명***	수혈(필요시)

* 5. 일반적 주의 및 6. 상호작용 참조

**심장계 이상

다른 혈전용해제와 같이, 위에 기술된 이상사례는 심근경색 및/또는 혈전 용해제 투여의 후유증으로 보고되었다. 이러한 심장 이상사례는 생명을 위협할 수 있고 사망에 이를 수 있다.

***빈도 계산

해당 이상사례는 시판 후 경험에서 관찰되었다. 95% 확실성으로 해당 빈도 카테고리는 '드물게'보다 크지 않고, 낮을 수 있다. 해당 이상사례가 환자 8299명의 임상시험 데이터베이스에서 발생하지 않았으므로 정밀한 빈도 추정은 가능하지 않다.

사망과 영구적인 장애가 뇌졸중(두개내 출혈을 포함) 및 다른 중대한 출혈 사례를 경험한 환자에서 보고되었다.

2) 국내 시판후 조사 결과: 국내에서 재심사를 위하여 4년 동안 급성 허혈성 뇌졸중 환자 395명을 대상으로 실시한 사용성적조사 결과 이상사례 발현율은 21.27%(84/395명, 112건)로 보고되었고, 이 중 이 약물과의 인과관계를 배제할 수 없는 약물이상반응은 61건으로 뇌출혈 39건, 위장관출혈 4건, 뇌부종, 잇몸출혈, 출혈 각 3건 등 이었다.

중대한 이상사례는 10.89%(43명/395명, 58건)로 뇌출혈 15건, 뇌혈관장애 14건, 뇌부종 7건, 뇌탈장, 심근경색 각 3건, 폐렴, 심정지, 위장관출혈, 호흡곤란 각 2건, 혼수, 토혈증, 흑색변, 췌장염, 심계항진, 심부전 각 1건 등이었다.

예상하지 못한 약물이상반응은 2.03%(8명/395명, 8건)로 뇌부종 3건, 심장정지, 심부전, 위궤양, 췌장염 각 1건이었다.

5. 일반적 주의

1) 혈전용해 요법은 적절한 관찰이 요구되므로 이 약은 혈전용해 요법에 경험이 많은 숙련된 의사에 의해, 환자를 관찰하기 위한 시설이 적절히 갖추어진 기관에서 투여해야 한다. 다른 혈전용해제와 마찬가지로 이 약을 투여할 때에는 표준소생기 및 약물이 모든 환경에서 이용 가능해야 한다.

2) 이 약의 투여 이력 추적 가능성을 위해, 환자 기록지에 투여된 제품명과 제조번호를 필요시 기록하는 것이 권장된다.

3) 과민반응

이 약의 투여와 관련된 면역-매개 과민반응이 주성분 알테플라제 또는 기타 첨가제(2. 다음 환자에게 투여하지 말 것 참조) 에 의해 유발될 수 있다.

재조합 인간 조직-유형 플라스미노겐 활성 분자 투여 후 이에 대해 지연성 항체 형성은 관찰된 바 없다. 이 약의 재투여에 대한 체계적인 경험은 아직 없다.

비면역 매커니즘을 통해 매개되는 과민반응의 위험 또한 존재한다.

이 약에서 보고된 가장 흔한 과민반응은 혈관부종으로, 이러한 위험은 급성허혈성뇌졸중 치료시 및/또는 ACE 억제제를 병용투여하는 경우(6. 상호작용 참조) 특히 높아질 수 있다. 이 약을 투여하는 동안 및 투여 후 24시간까지 혈관부종과 관련하여 모니터링해야 한다.

중증의 과민반응(예, 혈관부종)이 발생하는 경우 약물 투여를 중단하고 즉각적으로 적절한 처치를 시작하여야 한다. 경우에 따라 기관내삽관이 필요할 수 있다.

4) 출혈

이 약 투여 중 발생되는 가장 빈번한 합병증은 출혈이다. 응고 또는 혈소판 기능에 영향을 미치는 다른 활성물질의 병용투여 때문일 수도 있다. 이 약 투여 중 피브린이 용해되기 때문에 최근 천자부위에서 출혈이 나타날 수 있다. 따라서 혈전용해치료 시에서는 출혈이 가능한 모든 부위(카테터삽입부위, 동맥/정맥 천자 부위, 바늘천자부위)를 주의하여 관찰하여야 한다. 이 약 투여 시 단단한 카테터의 사용이나, 근육주사 혹은 환자에 대한 불필요한 취급은 하지 말아야 한다.

중대한 출혈, 특히 뇌출혈이 발생한 경우 피브린 용해치료를 중단해야 하며, 병용투여하는 헤파린 투여도 즉시 중단해야 한다. 출혈이 시작되기 전 4시간 이내에 헤파린이 투여되었다면 프로타민의 투여를 고려해야 한다. 이러한 전통적 처치에 반응이 없는 소수의 환자에 대해서는 적절한 주입액의 투여가 필요할 수 있다.

매 투여 후 임상적, 실험실적 재평가를 하면서 동결침전제제, 신선동결혈장, 혈소판의 수혈을 고려해야 한다. 동결침전제제 수혈 시에는 목표 피브리노겐치를 1g/L로 하는 것이 바람직하다. 항피브린용해제는 마지막 수단으로 고려하여야 한다.

급성심근경색과 폐색전증에 이 약 100 mg을 초과하여 투여하거나 급성허혈성뇌졸중에 이 약 90 mg을 초과하여 투여할 경우 두개내 출혈이 증가되므로 초과투여하지 않는다.

모든 혈전용해제와 마찬가지로, 다음 상황 하에서 출혈의 잠재적인 위험성과 기대되는 유익성 사이에 균형을 맞추기 위하여 이 약 사용에 대해 세심히 평가하여야 한다.

① 최근에 근육주사를 한 경우, 생검, 주혈관 천자, 소생을 위한 심장마사지와 같이 최근에 작은 외상이 있는 경우

② 투여금기에 해당되지는 않지만 출혈의 위험이 높은 상태

③ 경구용 항응고제 치료를 받고 있는 환자의 경우 해당 의약품에 대한 적절한 항응고 활성시험을 통해 임상적으로 유의한 활성이 없을 경우 이 약의 투여를 고려할 수 있다.

5) 급성심근경색 및 급성폐색전증에 투여하는 경우 추가적으로 다음사항에 주의한다:

① 두개내 출혈의 위험성과 관련되어 있으므로 알테플라제로서 100 mg을 초과하여 투여하지 않도록 한다.

② 수축기 혈압이 160 mmHg를 초과하는 환자들의 경우 특히 잠재된 위험성에 대한 유익성을 신중히 평가하여 투여해야 한다.

③ 당단백 IIb/IIIa 수용체 길항제의 병용투여시 출혈의 위험이 증가한다.

6) 급성심근경색에 투여하는 경우 추가적으로 다음 사항에 주의한다:

① 관상동맥 조영에 의해 혈전을 확인한 후 투여를 개시하는 것이 바람직하나, 관상동맥 조영실시가 곤란한 경우는 심한 흉통이 수반되고 심전도상의 명확한 ST 상승이 인정되는 동시에 관상혈관 확장제 투여에 의해서도 흉통이 완화되지 않는 환자에 대해서 투여하도록 한다.

② 투여는 CCU 또는 이에 준하는 시설에서 실시하고, 계속하여 심전도를 모니터링하는 등 환자의 상태를 충분히 관찰하고 바람직하지 않은 변화가 나타나는 경우에는 적절히 조치하도록 한다.

③ 부정맥

관상동맥내 혈전 용해로 혈류가 재관류하게 되면 부정맥이 나타날 수 있다. 재관류로 인한 부정맥은 생명을 위협할 수 있는 심장마비로 이어질 수 있으며, 대증적인 항부정맥 치료제의 사용이 필요할 수 있다. 따라서 이 약의 처치시 환자를 주의 깊게 관찰하고 이러한 증상이 나타나는 경우에는 적절히 조치한다.

④ 좌심혈전(예: 승모판 협착, 심방세동) 환자에게 혈전용해제를 사용할 경우 혈전/색전발생의 위험이 높아질 수 있다.

7) 급성허혈성뇌졸중에 투여하는 경우 추가적으로 다음 사항에 주의한다:

① 신경계 치료에 숙련된 경험이 많은 의사의 책임 하에 치료가 수행되어야 한다. 치료 적응증을 확인하기 위해, 별도의 진단 조치가 적절히 고려될 수 있다 (효능 효과, 3. 급성허혈성뇌졸중 참조).

② 출혈

뇌내 출혈은 주요 이상사례이다 (환자의 약 15%까지 발생). 그러나 이로 인해 전체 이환율 또는 사망률이 증가하지는 않았다.

경색부위에서 주로 출혈이 일어나기 때문에 급성허혈성뇌졸중에 이 약을 투여하는 경우 다른 적응증에 투여할 때보다 두개내 출혈의 위험이 유의하게 증가하는 경향이 나타났다. 이는 다음의 경우 특히 그러하다:

- 투여금기에 있는 모든 환자 및 출혈 위험이 높은 일반적 상황에 있는 모든 환자

- 지연된 치료 개시

- 아세틸살리실산(ASA)으로 전처치 받은 환자에서 위험도가 증가할 수 있으며 특히 이 약의 처치가 지연될수록 위험도가 증가한다. 뇌내 출혈 위험도가 증가할 수 있으므로 알테플라제 체중 kg당 0.9 mg(최대 90 mg) 이상으로 투여해서는 안된다.

- 젊은 환자와 비교하였을 때, 고령자 (80세 초과)는 처치와 관계없이 예후가 다소 좋지 않을 수 있다. 또한 고령자는 혈전용해 시 발생하는 경증 뇌졸중이나 혈전용해하지 않은 환자와 비교했을 때, 혈전용해 시 뇌내 출혈의 절대적 위험이 더 높은 중증 뇌졸중이 더 많이 발병할 수 있다. 현재까지의 자료에서 80세 초과 환자에서 이 약의 순 유익성이 젊은 환자에 비해서는 적지만, 이 약은 환자 개별의 유익성-위험성을 기반으로 80세 초과 환자에서 사용될 수 있다. 이 약을 투여할 고령자는 전반적인 건강 및 신경학적 상태 모두를 신중히 고려하여 선정되어야 한다.

③ 다음과 같이 유익 대비하여 위험이 증가하므로 뇌졸중 발생 후 4.5시간 이상 늦게 이 약을 개시해서는 안 된다:

- 증상 발생 후 시간의 경과에 따라 치료효과가 감소

- 아세틸살리실산으로 전처치 받은 환자에서는 사망률이 증가

- 증후성 출혈의 위험이 증가

④ 혈압 모니터링

이 약을 투여하는 동안과 투여 후 24시간까지는 혈압을 관찰하는 것이 타당하고, 수축기 혈압이 180 mmHg 초과하거나 확장기 혈압이 105 mmHg을 초과하는 경우 정맥투여를 통한 항고혈압 치료를 할 것이 권장된다.

⑤ 위험성 대비 유익성이 감소된 특정 환자군

이전에 뇌졸중의 경험이 있거나(2. 다음 환자에게 투여하지 말 것 참조) 현재 조절되지 않는 당뇨가 있는 환자에서는 이 약의 치료효과가 감소한다. 치료상의 위험성에 대한 유익성의 비율이 다소 감소할 것으로 사료되나 여전히 유익성이 큰 것으로 간주된다.

광범위한 경색이 있는 환자에서는 심각한 출혈 및 사망 등의 부정적 예후가 발생할 위험도가 더 증가되므로 유익성/위험성 비율을 심사숙고하여 결정해야 한다.

증상 발현 후 치료가 지연될수록, 환자의 연령이 증가할수록, 뇌졸중 정도가 심할수록, 입원시 혈당 수치가 높을수록, 이 약의 투여와 무관하게 심각한 장애, 사망 및 증상을 보이는 두개내 출혈 경향이 증가하므로 호의적인 예후가 나타날 가능성이 낮아진다.

⑥ 뇌부종

허혈성 부위의 재관류로 인해 경색 부위에 뇌부종이 유도될 수 있다.

⑦ 소아 환자

소아에 대한 이 약의 사용 경험은 아직 제한적이다.

16세 이상의 청소년에서의 유익성-위험성 평가는 환자 개별로 신중하게 평가되어야 한다.

16세 이상의 청소년은 혈전색전성 동맥허혈성뇌졸중이 확진된 이후 ('유사뇌졸중(stroke mimics)'을 배제한 이후) 성인 환자의 치료 지침에 따라 치료하여야 한다.

6. 상호작용

1) 일반적으로 급성심근경색에 처방되는 다른 약제들과 이 약과의 상호작용에 대해, 정식으로 실시된 상호작용에 대한 연구는 없다.

2) 혈액응고/혈소판 기능에 영향을 미치는 약물: 혈액응고에 영향을 미치거나 혈소판의 기능을 바꾸는 약물(예: 쿠마린 유도체, 경구용 항응고제, 혈소판 응집 저해제, 비분할 헤파린이나 저분자 헤파린 혹은 기타 응고 저해제)은 이 약을 투여하기 전이나, 도중, 투여 후 출혈의 위험도를 증가시킬 수 있으므로, 급성허혈성뇌졸중 치료 후 처음 24시간 동안은 피해야 한다 (2. 다음 환자에서 투여하지 말 것 참조).

3) ACE 저해제: ACE 저해제의 병용투여가 과민 반응의 위험을 높일 수 있다 (5. 일반적 주의 참조).

4) 당단백 IIb/IIIa 수용체 길항제의 병용투여시 출혈의 위험이 증가한다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부: 임부에게 이 약을 투여한 자료는 제한적이다. 인체 투여용량보다 고용량에서 수행된 비임상시험에서 이 약의 추가적인 약리학적 활성으로 미숙태아 및/또는 배아독성이 나타났다. 이 약은 최기형성은 관찰되지 않았다. 급성의 생명을 위협하는 질환일 경우 잠재적 위험성에 대한 유익성을 면밀히 검토해야 한다.

2) 수유부: 이 약이 사람의 모유로 이행되는지 여부는 알려져 있지 않다. 수유부에게 이 약을 투여할 경우 주의를 기울여야 하며, 이 약 투여 후 처음 24시간 이내에 모유 수유를 하고자 하는 경우 유익성이 위해성을 상회하는 경우에만 모유 수유를 해야 한다.

3) 수태능: 이 약의 수태능에 대한 임상자료는 없다. 비임상시험에서 수태능에 대해 유해한 영향은 없었다.

8. 고령자에 대한 투여

1) 고령 환자에서는 뇌내 출혈의 위험이 증가하므로 위험성에 대한 유익성을 세심히 평가하여야 한다.

2) 심각한 출혈이 발생하는 경우 신선한 전혈 또는 혈장을 수혈하고 필요하다면 항섬유소용해제를 투여한다.

9. 과량투여시의 처치

1) 증상

최대 권장 용량을 초과하여 투여하는 경우, 두개내 출혈의 위험이 증가한다.

상대적으로 피브린에 특이성이 있음에도 불구하고, 이 약의 과량투여시 임상적으로 피브리노겐 및 기타 혈액응고성분이 현저히 감소할 수 있다.

2) 처치

대부분의 경우 이 약의 투여가 끝난 후 이러한 혈액응고인자들의 생리적 재생을 기다리는 것으로 충분하다. 그러나 만일 심각한 출혈이 초래되었다면, 신선한 냉동 혈장이나 신선한 혈액을 수혈할 것이 권장되고 필요하다면 합성 항섬유소용해제를 투여할 수 있다.

10. 적용상의 주의

1) 이 약은 다른 의약품(헤파린 포함)과 혼합해서는 안 된다(다른 의약품과 동일한 주사 바이알 또는 동일한 정맥 라인서 혼합 사용하는 것도 불가함).

2) 이 약을 용해할 때 완전히 용해될 때까지 충분히 흔든다. 거품이 생기는 것을 막기 위해 강하게 흔드는 것은 피한다.

3) 이 약은 용해시 무색 또는 연한 노란색의 투명한 액체이다. 투여 전 육안으로 이물 여부 및 색깔을 확인한다.

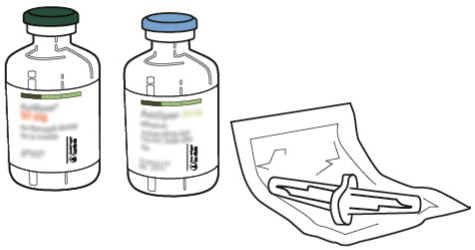
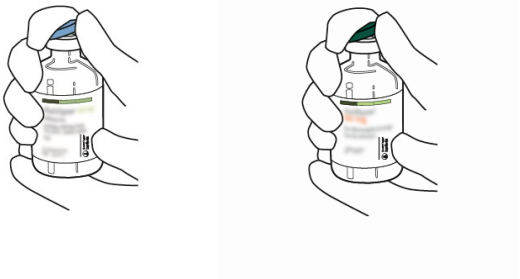
4) 멸균 생리식염주사액(염화나트륨용액 9 mg/mL(0.9%))으로 최소 농도 0.2 mg/mL까지 추가 희석할 수 있다.

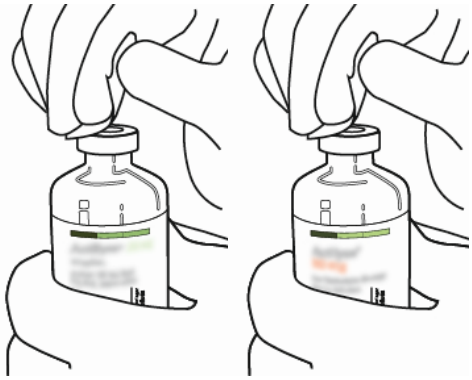
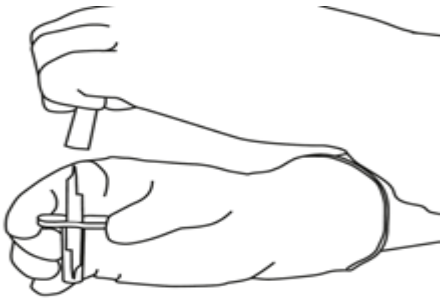
5) 이 약은 조제 후 2~8°C에서는 24시간까지, 25°C를 넘지 않는 온도에서는 8시간까지 저장될 수 있다. 그러나 미생물학적 관점에서 이 약은 조제 후 즉시 사용해야 한다.

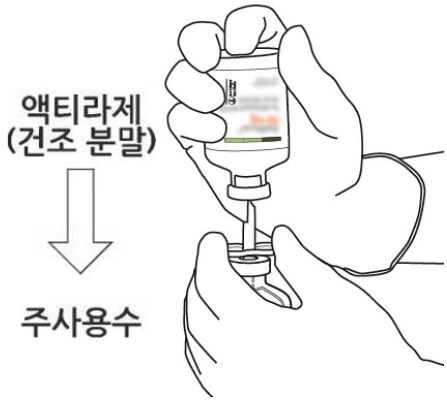
11. 보관 및 취급상의 주의사항

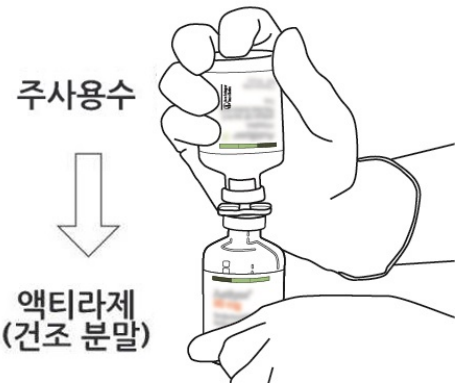
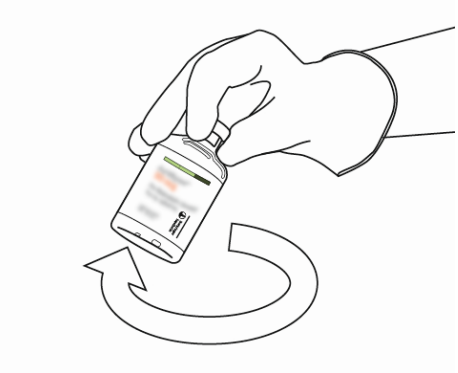
이 약은 1-25℃에서 빛을 피하여 보관한다 (원래의 포장 내에서 보관해야 한다).

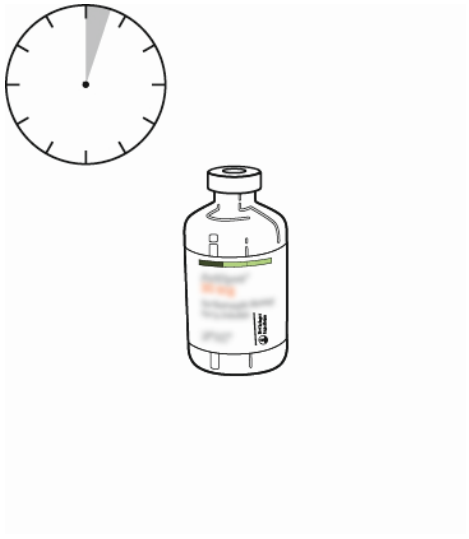
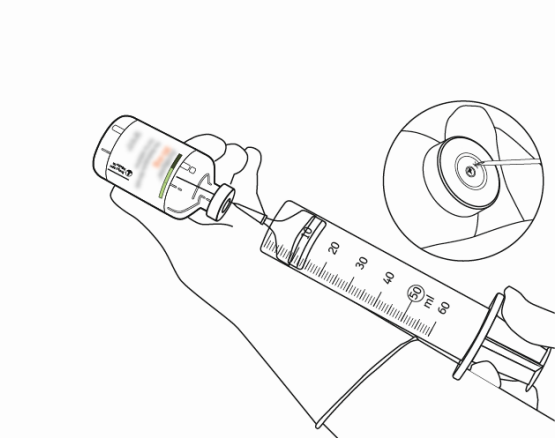
12. 조제 방법

1	사용 직전에 조제한다.	
2	주사용수 바이알 및 액티라제 건조분말 바이알의 보호캡을 엄지손가락으로 제거한다.	
3	알코올솜으로 각 바이알의 고무마개를 닦는다.	

		
4	트랜스퍼 캐뉼라*의 커버를 벗긴다. 트랜스퍼 캐뉼라는 멸균된 상태이므로, 이를 소독하거나 멸균하지 않는다. 한 쪽 뚜껑을 연다. (*트랜스퍼 캐뉼라는 제품 포장에 포함되어 있다. 주사기와 바늘을 이용하여 조제하는 것도 가능하다.)	
5	주사용수가 든 바이알을 편평한 표면 위에 똑바로 세운다. 고무마개 정중앙의 바로 위에서 수직으로 트랜스퍼 캐뉼라를 꽂는다. 이 때 뒤틀림 없이 확실하게 눌러서 꽂는다.	
6	양쪽 플랩을 이용하여 주사용수가 든 바이알과 트랜스퍼 캐뉼라를 한손으로 잡은 후, 다른 손으로 트랜스퍼 캐뉼라의 남은 뚜껑을 제거한다.	

		
7	양쪽 플랩을 사용하여 주사용수가 든 바이알과 트랜스퍼 캐뉼라를 한손으로 잡은 상태에서, 다른 손으로 액티라제 건조 분말 바이알을 수직으로 잡고 트랜스퍼 캐뉼라의 끝이 액티라제 건조분말 바이알 고무마개의 정중앙에 위치하도록 한 다음, 바로 위에서 액티라제 건조분말 바이알을 트랜스퍼 캐뉼라로 눌러서 고무마개를 정확하게 수직으로 뚫는다. 이 때 뒤틀림이 없어야 한다.	 

8	두 바이알을 뒤집어서 내부의 주사용수가 액티라제 건조 분말로 완전히 떨어지도록 한다.	 
9	빈 주사용수 바이알과 트랜스퍼 캐뉼라를 빼서 폐기한다,	
	용해된 액티라제가 든 바이알을 둥글게 돌려서 남아 있는 분말이 용해되도록 한다. 이때, 세게 흔들면 거품이 생기므로 세게 흔들지 않도록 한다.	

10	내부에 공기방울이 있는 경우, 공기방울이 사라지도록 바이알을 수 분 동안 가만히 세워 둔다.	
11	조제된 용액은 액티라제® 1 mg/mL으로, 무색 또는 연한 노란색의 투명한 액체로, 어떤 입자도 없어야 한다.	
12	주사기 및 주사 바늘을 이용하여 필요한 용량만을 빼낸다. 이 때 새는 것을 막기 위해, 트랜스퍼 캐뉼라가 뚫은 자리를 피해서 주사 바늘로 뚫는다.	
13	즉시 사용하고, 남은 용액은 폐기한다.	