사용상의주의사항

1. 경고

1) 우울장애: 이전 혹은 현재 우울장애가 있는 경우, 특히 이전에 자살관념이 있었던 환자에게는 주의하여 사용한다. 우울장애와 자살관념은 다발성경화증 환자에서 높은 빈도로 나타나며 인터페론 사용과 영향이 있다. 우울증의 어떠한 증상 및/또는 자살관념에 대해서 처방의에게 즉시 보고하도록 환자에게 권고해야 한다. 우울장애 및 자살관념을 나타내는 환자들을 면밀히 모니터링하고 적절히 치료하며 치료의 중지를 고려하여야 한다.

2) 간손상: 혈장 간효소 증가, 간염, 자가면역 간염, 간부전을 포함한 간손상이 인터페론베타의 시판후 조사에서 보고되었다. 몇몇의 경우 이러한 이상사례는 간손상과 관련이 있는 다른 약물과 병용시 일어났다. 다제약물 사용 또는 기타 간독성 물질 (예: 알코올)로 인한 상가작용의 가능성은 확정되지 않았다. 간손상의 징후는 주기적으로 모니터링 되어야하며, 기타 간손상과 관련이 있는 의약품과 인터페론을 병용투여하는 경우 주의를 기울여야 한다.

3) 혈전미세혈관병증 : 인터페론베타 제제를 투여 시, 혈전성혈소판감소성자반증(TTP : Thrombotic thrombocytopenic purpura) 또는 용혈성요독증후군(HUS : Hemolytic uremic syndrome)을 포함한 혈전미세혈관병증이 치명적인 경우를 포함하여 보고되었다. 사례는 치료기간 중 다양한 시점에서 보고되었으며, 인터페론베타 제제를 투여 시작 후 몇 주 내지 몇 년 후에도 발생될 수 있다. 초기 임상적 특징으로는 혈소판 감소증, 새로운 고혈압의 발병, 발열, 중추 신경계 증상(예 : 혼동, 불완전마비), 신기능 부전 등이 있다. 혈전미세혈관병증을 나타내는 실험실 검사 결과로는 혈소판 수치 감소, 용혈로 인한 혈청 내 젖산탈수소효소(LDH) 농도 증가와 혈액도말검사 상 분열 적혈구(적혈구 분절화) 등이 있다. 그러므로, 혈전미세혈관병증의 임상적 특징이 관찰되는 경우에는, 혈중 혈소판 농도, 혈청 내 젖산탈수소효소 농도, 혈액도말검사, 신장 기능에 대한 추가 검사가 권장된다. 혈전미세혈관병증으로 진단된 경우, 즉각적인 치료(혈장 교환 고려)가 필요하며, 즉시 이 약 투여를 중지하는 것이 권장된다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 본제의 성분 또는 다른 인터페론 제제 및 첨가제에 대하여 과민증의 병력이 있는 환자

2) 현재 중증의 우울장애가 있으며/있거나 자살관념이 있는 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 중증의 신장애 환자

2) 중증의 간장애 환자

3) 중증의 골수억제 환자

4) 협심증, 울혈성심부전, 부정맥 등의 심질환 환자

4. 약물이상반응

1) 일반적인 사항

이 약으로 치료한 환자에게 가장 높은 비율로 나타나는 이상사례는 전형적인 독감 증후군이다. 독감유사증상 중 가장 일반적으로 나타나는 증상은 근육통, 발열, 오한, 발한, 무력증, 두통, 오심이다. 치료 시작 시, 이 약의 적정(3주에 걸친 1/4 용량 증감)은 독감유사증상의 중증도 및 발생의 감소함이 입증되었다. 독감 증후군은 초기 치료시에 가장 뚜렷하게 나타나며 치료가 지속되면서 그 발생빈도는 감소한다.

2) 주사후 다발성 경화증의 악화와 유사한 일과성 신경계 증상이 나타날 수 있다. 자발적인 보행을 방해하는 과다근육긴장증과/혹은 중증의 근무력증의 일과성증상은 치료기간 중에 어느 때나 나타날 수 있다. 이러한 증상은 제한된 기간에 나타나며, 주사와 연관이 있고 이후의 투여에서 재발할 수 있다. 몇몇 경우에서 이러한 증상은 독감증후군처럼 보일 수도 있다.

3) 이상사례 빈도

이상사례는 아래의 분류에 따라서 연간 이상사례가 나타난 환자수(인-년: patient-years)로 표현되었다.

매우 흔하게 (≥1/10 인-년)

흔하게 (≥1/100, <1/10 인-년)

흔하지 않게 (≥1/1,000, <1/100 인-년)

드물게 (≥1/10,000, <1/1,000 인-년)

매우 드물게 (<1/10,000 인-년)

알려지지 않은(가능한 데이터에서 측정할 수 없음)

환자-시간(patient-time)은 연구에 참여한 환자가 이상사례를 경험하기 전까지 이 약에 노출된 개개인의 시간 단위의 합이다. 예를 들어, 100 인-년은 1년 동안 치료받은 100명의 환자 또는 반년 동안 치료받은 200명의 환자에서 관찰될 수 있다.

연구(관찰기간이 2년 내지 6년인 임상시험과 관찰연구)에서 확인된 이상사례와 시장에서의 자발적 보고를 통해 확인된 다른 이상사례 및 빈도가 알려지지 않은 이상사례는 아래의 표에 기재되었다.

각 빈도 군에서, 의도되지 않은 효과는 중대성이 감소하는 순으로 나타내었다.

시험치	
림프구 수 감소, 백혈구 수 감소, 호중구 수 감소, 헤마토크릿치 감소, 혈중 칼륨증가, BUN 증가	흔하게
혈소판 수 감소	흔하지 않게
체중감소, 체중 증가, 간기능 검사 이상	알려지지 않은
심장	
심근병증, 울혈성심부전('일반적 주의'항 참조), 심계항진, 부정맥, 빈맥	알려지지 않은
혈액과 림프계	
범혈구 감소증, 저혈소판증	알려지지 않은
혈전성혈소판감소성자반증/용혈성 요독증후군*을 포함한 혈전성미세혈관병증	드물게
신경계	
두통[2)]	매우 흔하게
근육 경직, 감각저하	흔하게
신경계 증상, 실신[3)], 과다근육긴장, 현기증, 지각착오, 발작, 편두통	알려지지 않은
호흡기계	
콧물	흔하게
호흡곤란	드물게
폐동맥 고혈압	알려지지 않은
위장관계	
구토, 설사, 구역[2)]	흔하게
피부 및 피하조직계	
발진, 발한증가, 타박상	흔하게
탈모	흔하지 않게
혈관신경부종, 가려움, 소포성발진, 두드러기, 건선악화	알려지지 않은
근골격계	
근육경련, 경부통, 근육통[2)], 관절통, 사지통증, 요통, 근육경직, 근골격계 경직	흔하게
전신홍반성루프스, 근육 약화, 관절염	알려지지 않은
신장 및 방광이상	
신장증후군, 사구체경화증('일반적 주의'항 참조)	드물게

내분비계	
갑상선 기능 저하증, 갑상선 기능 항진증	알려지지 않은
대사 및 영양관계	
식욕부진	흔하게
감염	
주사부위 농양[1)]	알려지지 않은
혈관계	
홍조	흔하게
혈관확장	알려지지 않은
일반 및 주사부위	
독감 증후군, 발열[2)], 오한[2)], 발한[2)]	매우 흔하게
주사부위 통증, 주사부위 홍반, 주사부위 타박상, 무력증[2)], 통증, 피로[2)], 권태감, 야간 발한	흔하게
주사부위 작열	흔하지 않게
주사부위 반응, 주사부위 염증, 주사부위 연조직염[1)], 주사부위 괴사, 주사부위 출혈, 흉통	알려지지 않은
면역계	
아나필락틱 반응, 아나필락틱 쇼크, 과민반응(혈관부종, 호흡곤란, 두드러기, 발진, 소양성 발진)	알려지지 않은
간장	
간부전('일반적 주의'항 참조), 간염, 자가면역 간염	알려지지 않은
생식기계	
자궁출혈, 월경과다	흔하지 않게
정신계	
우울증('경고'항 참조), 불면증	흔하게
자살, 정신병, 불안, 착란, 감정적 불안정성	알려지지 않은
* 인터페론베타 제품의 계열 정보('경고'항 참조) ┼인터페론 제품의 계열 정보, 아래의 “폐동맥 고혈압” 항 참고 1) 주사부위에 나타나는 반응(통증, 염증과 매우 드물게 농양 및 연조직염)은 외과적 시술이 필요한 것으로 보고되었다. 2) 발생빈도는 치료 시작 시 더 높다. 3) 이 약 투여 후 나타나는 실신은 일회적인 것으로 시험시작시에 나타났으며 이후 투여에서는 다시 나타나지 않았다.	

4) 폐동맥 고혈압: 인터페론베타제제 투여 시 폐동맥 고혈압이 보고되었다. 인터페론베타제제 투여 시작 후 몇 년 후까지 다양한 시기에 해당 이상사례가 보고되었다.

5) 소아 환자

제한적인 문헌, 임상시험 및 시판 후 경험 자료에 따르면, 10세부터 18세 미만의 어린이 및 청소년에게 이 약 30마이크로그램을 주 1회 근육주사로 투여했을 때 성인과 유사한 안전성 프로파일을 보였다.

10세 이상 18세 미만의 소아 재발-완화 다발성 경화증 환자(전체 환자 중 13세 미만은 10%)를 대상으로 한 96주 공개, 무작위 배정 임상시험에서 이 약을 활성 대조군으로 사용하여 얻은 안전성 정보에 따르면, 이 약을 투여 받은 그룹(n = 72)에서 성인 환자에서 흔하게 발생하는 다음과 같은 이상사례가 소아 환자에서 매우 흔하게 보고되었다: 근육통, 사지 통증, 피로, 관절통.

5. 일반적 주의

1) 독감유사증후군을 포함하여 인터페론 베타 투여와 관련한 일반적인 부작용에 대해 환자에게 반드시 알려야 한다. 이런 증상은 치료의 초기에 가장 현저히 나타나며 치료를 계속함에 따라 빈도와 정도가 경감된다. 주사전 및 매 주사후 24시간동안, 이 약 투여와 연관이 있는 독감증후군을 감소시키기 위해 해열진통제를 사용할 수 있다. 이러한 증상은 치료초기 몇 개월간 지속될 수 있다.

2) 이 약은 특히 항전간제로서 충분히 조절되지 않는 발작의 이력을 가진 환자 및 항전간제를 복용 중인 환자에 대해 주의하여 투여한다.

3) 협심증, 울혈성심부전, 부정맥과 같은 심장질환이 있는 환자는 이 약으로 치료하는 동안 임상증상이 악화되는지를 면밀히 관찰해야 한다. 이 약과 관련된 독감유사증후군은 심장의 상태를 악화시킬 수가 있다.

4) 주사 부위 괴사의 사례가 보고되었다('4. 약물이상반응'항 참조).

주사 부위 반응의 위험을 최소화하기 위해, 환자로 하여금 무균 주사 기법을 사용하고 투여할 때마다 주사 부위를 매번 변경할 것을 주지시킨다.

자가 투여 방법을 주기적으로 점검해야 하며 주사 부위 반응이 발생한 경우에는 특히 점검하도록 한다. 주사 부위 부기 또는 삼출물의 누출이 동반되는 피부 손상을 경험한 환자는 이를 반드시 의사와 상담하도록 한다. 괴사가 한 부위에서만 발생한 경우, 괴사의 정도에 따라 치료 중단의 여부를 결정한다. 주사 부위 괴사가 발생한 후에도 이 약의 투여를 계속하는 환자는 해당 부위가 완전히 치유될 때까지 이 약을 해당 부위에 투여하지 않도록 한다. 다수의 병변이 발생하는 경우, 치유될 때까지 치료를 중단해야 하며 그러지 못할 경우 주사 부위를 변경하여야 한다.

5) 신장 질환 및 비뇨기계 질환 - 신장증후군(Nephrotic syndrome)

인터페론베타 제제의 투여기간 중, 허탈성 국소 분절 사구체경화증(FSGS : Collapsing focal segmental glomerulosclerosis), 미세변화 사구체신염(MCD : minimal change disease), 막 증식성 사구체신염

(MPGN : membranoproliferative glomerulonephritis), 막사구체병증(MGN : membranous glomerulopathy) 등을 포함하여 다른 기저 신장 질환을 동반한 신장증후군 증례가 보고된 바 있다. 투여기간 중 다양한 시점에서 이상사례가 보고되었고, 인터페론베타 제제를 투여한 지 수년 후 이상사례가 발생할 수도 있다. 부종, 단백뇨, 신기능 부전 등과 같은 조기 징후 또는 증상에 대한 정기적 모니터링이 권장되며, 특히 신질환 고위험군 환자들의 경우, 더욱 그러하다. 이러한 경우, 신장증후군에 대한 신속한 치료가 요구되며, 이 약의 투여 중지를 고려하여야 한다.

6) 실험실적 검사 이상은 인터페론의 사용과 관련이 있다.

그러므로 이 약 투여기간 중에 다발성 경화증 환자들의 모니터링을 위해 일반적으로 요구되는 실험실적 검사에 추가적으로 전체 혈구 수 및 백혈구 감별 계수, 혈소판 수, 그리고 간기능 검사를 포함한 혈액화학검사도 권장된다. 특히 골수억제환자들은 완전 및 분화된 백혈구세포수와 혈소판 수치에 대해서 집중적인 모니터링이 필요하다.

7) 중증의 신장 및 간 부전 환자와 중증의 골수억제 환자에 대해서는 이 약 투여시 주의를 요하며 면밀히 모니터해야 한다.

8) 이 약 투여 후 환자들에게 항체가 생길 수 있다. 이러한 환자들에게 생긴 중화항체는 인터페론 베타-1a의 활성도를 감소시킨다. 중화항체는 in vivo 시험 결과 이 약의 생물학적 활성의 감소와 영향이 있고 이는 잠재적으로 임상효과면에서 감소와 관련이 있을 것으로 추정된다. 치료 시작 12개월 후 중화항체의 발생은 정체되는 것으로 추정된다. 최근의 임상시험결과 이 약을 3년간 투여받은 환자들의 중화항체는 약 5~8% 상승하는 것으로 알려졌다.

9) 이 약의 사용이 운전이나 기계조작에 미치는 영향에 대한 연구는 행해지지 않았다. 중추신경계 관련 이상사례는 민감한 환자들에게 운전이나 기계조작 능력에 약간의 영향을 미칠 수도 있으므로, 이 약 투여 중 자동차 운전 등 위험한 기계조작을 하지 않도록 주의한다.

6. 상호작용

1) 사람에 대하여 이 약의 약물상호작용에 대한 연구는 수행되지 않았다.

2) 이 약과 당질대사부신피질호르몬과 부신피질자극호르몬(ACTH)과의 상호작용은 전신적으로 연구된 바 없다. 임상시험 결과 다발성 경화증 환자들은 재발기간 동안 이 약과 당질대사부신피질호르몬 또는 부신피질자극호르몬(ACTH)을 투여할 수 있다는 것을 보여주었다.

3) 인터페론은 사람과 동물에서 간 cytochromeP450 의존효소의 활성을 저하시킨다고 보고되어 왔다. 원숭이를 이용한 연구에서 P450의존 대사에 고용량 이 약 투여 효과를 측정한 결과 간대사 능력에서 어떠한 변화도 관찰되지 않았다. 치료계수가 좁은 약물이나 일부 계열의 항전간제와 항우울제와 같이 배설시 간 cytochromeP450에 많이 의존하는 약물과 병용투여할 때는 주의해야 한다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임신

유럽의 레지스트리 및 시판 후 경험으로부터 얻어진 대규모 자료(1,000건 이상의 임신 결과)를 분석한 결과, 대부분의 환자들이 임신 전 또는 임신 1기 중 노출이 되었다. 인터페론 베타의 임신 중 투여가 금기일 때 수집되었고, 임신을 알게 되었거나 확인된 경우 치료가 중지되었을 수 있기 때문에, 임신 1기 동안의 노출 기간은 확실하지 않다. 임신 2기 및 3기 동안의 노출 경험은 매우 제한적이다.

다발성 경화증 여성을 대상으로 인터페론 베타의 노출에 의한 위험도를 평가한 결과, 인터페론 베타에 노출되지 않은 경우와 비교시 선천성 기형, 자연유산율, 사산 등의 위험이 증가하지 않았다.

비임상 안전성 시험 결과에 근거하면, 고농도의 인터페론에 노출되어있을 경우 자연유산에 대한 위험이 증가될 수 있다.

이 약은 치료적 유익성이 약물 사용시 잠재적 위해성을 상회하거나 명확한 임상적 사유가 있어야 임신 중에 사용할 수 있다.

2) 수유

인터페론 베타-1a의 유즙 이행에 대한 정보는 제한적이나, 이 약의 특성을 고려하였을 때 인터페론 베타-1a가 유즙으로 이행되는 양은 매우 적을 것이다.

유아에 대한 잠재적 위해성 및 모체에 대한 치료적 유익성을 고려하여 수유 중단 또는 인터페론 베타-1a 치료 중지 여부를 결정해야 한다.

8. 소아에 대한 투여

10세부터 18세 소아에서 안전성 및 유효성은 아직 완전히 확립되지 않았다. 현재 사용 가능한 자료는 '4.약물이상반응' 항목과 '12.기타- 1)약력학적 성질' 항목에 설명되어 있다. 정해진 권장 용법용량은 없다.

10세 미만 어린이에서의 이 약의 안전성 및 유효성은 아직 확립되지 않았으며, 사용 가능한 자료가 없다.

9. 고령자에 대한 투여

만 65세 이상의 고령자와 낮은 연령의 환자들 비교시, 약물에 대해서 다르게 반응하는지를 결정할 정도의 투여 경험은 충분하지 않다. 하지만 활성 성분의 청소율에 근거하여, 고령자에 대해서 용량조절이 필요하다는 이론적 근거는 없다.

현재까지 치료기간에 대해서는 알려진 바 없다. 이 약으로 치료를 시작한 2년후 환자를 평가하고 장기간 치료 여부는 담당 의사에 의해 개인별로 결정되어야 한다. 만성 진행성 다발성 경화증이 발생한 환자는 이 약의 투여를 중지한다.

10. 과량투여시의 처치

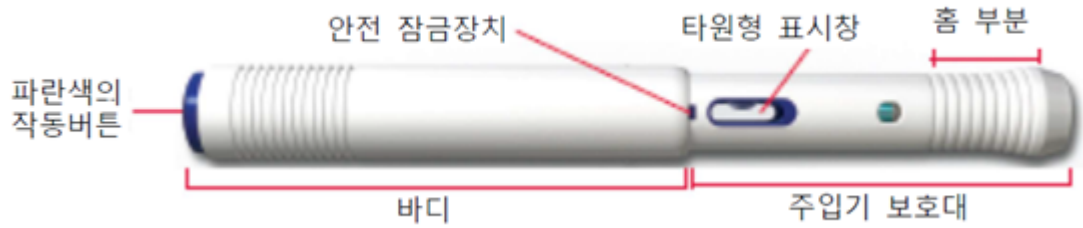
과량투여에 대해 보고된 적은 없으나 과량 투여시 관찰을 위해 입원하고 적절한 치료를 받아야 한다.

11. 적용상의 주의

1) 아보넥스펜주의 구성 - 아보넥스 펜, 주사침 및 펜 커버



① 주사 전의 아보넥스 펜



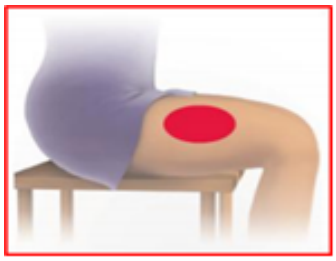
② 주사 후(폐기를 위한 준비)의 아보넥스 펜



아보넥스 펜을 사용하는 방법에 대해 교육받아야 한다.

이 내용을 상기시켜야 하고, 만약 확실하지 않거나 문제가 있는 경우, 의사 및 약사에게 확인한다.

2) 주사위치

	① 아보넥스펜주 투여의 권장 부위는 상부 바깥쪽 허벅지 근육이며, 엉덩이에 아보넥스펜주를 주사하는 것은 권장하지 않는다. ② 왼쪽과 오른쪽 허벅지를 바꿔가며 투여한다. ③ 주사부위를 매주 바꾸어 가며 투여한다. 이는 피부와 근육의 염증 위험을 감소시킨다. ④ 멍이 들고 아프거나 감염된 부위에는 사용하지 않는다.

3) 주사 전 준비사항

① 냉장고에서 아보넥스 펜 하나를 꺼낸다.

- 상자의 유효기간을 확인하여 유효기간이 지난 약물은 사용하지 않는다.

- 상자에 아보넥스 펜1개, 주사바늘 1개, 펜 커버 1개가 있는 지 확인한다.

- 아보넥스 펜을 흔들지 않는다.

② 아보넥스 펜을 따뜻하게 한다.

: 펜을 냉장고에서 꺼낸 후 약 30분 간 실온에 방치한다. 냉장고에서 꺼낸 후 바로 주사하는 것보다 이렇게 주사할 경우 주사가 더 편하다, 이때 펜을 따뜻하게 하기 위해 뜨거운 물을 넣는 등 외부의 열을 가해서는 안 된다.

③ 비누를 이용하여 손을 깨끗이 씻고 말린다.

④ 필요한 경우 , 알코올 솜과 반창고를 준비하고, 주사에 필요한 것들을 깨끗하고 단단한 곳에 둔다.

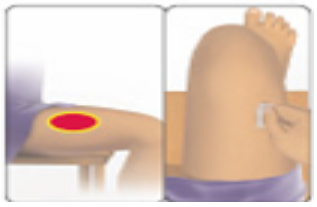
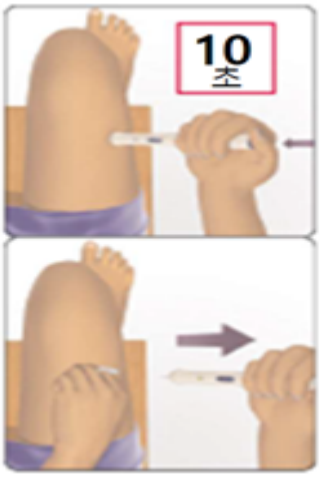
4) 주사 준비

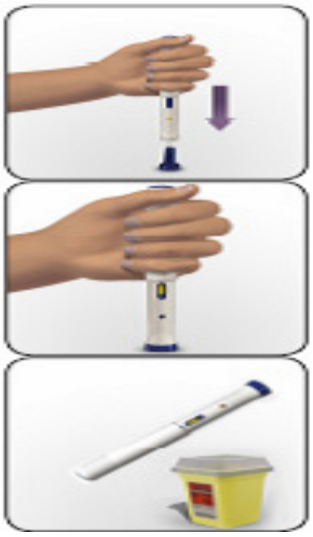
		단계1: 백색 보호캡을 제거한다.

①		● 백색 보호캡이 손상되지 않았고 열려있지 않음을 확인한다. ● 만약 백색 보호캡이 열려있다면 사용하지 않는다. ● 백색 보호캡이 위로 향하도록 아보넥스 펜을 잡는다. ● 캡이 빠질 때까지 오른쪽방향으로 캡을 구부린다. ● 노출 된 유리팁은 만지지 않는다. ※ 단계2를 시작하기 전에 아보넥스 펜을 탁자 위에 둔다.
②		단계2: 주사바늘을 끼운다. ● 아보넥스 펜은 포함된 주사바늘에만 작동하도록 설계되었다. ● 주사바늘 커버에서 주사바늘 보호막을 벗겨낸다. ● 유리 펜 팁 위에 주사바늘을 눌러서 끼운다. 펜을 세워서 끼운다. ● 주사바늘 커버를 제거하지 않는다. ● 주사바늘이 꽉 조여질 때까지 부드럽게, 시계방향으로 돌려 끼운다. 그렇지 않은 경우 바늘이 노출될 수도 있다. 그럴 경우, 주사액이 새어서 전체 투여량을 투여할 수 없다. ※ 주사바늘 커버는 아래의 단계3 중에 자동으로 제거된다.
③		단계3: 주입기 보호대를 잡아당긴다. ● 한 손으로 아보넥스 펜의 바디를 단단히 잡는다. 다른 손이나 다른 사람의 손으로 주사바늘 커버를 잡는다. ● 다른 손을 사용하여 빠르게 주입기 보호대(홈 부분)를 주사바늘이 완전히 덮일 때까지 올린다. ● 플라스틱 주사바늘 커버가 '뻥' 소리와 함께 제거된다. ※ 파란색의 작동버튼을 동시에 누르지 않는다.
④		단계4: 주입기 보호대가 바르게 당겨졌는지 확인한다. ● 주입기 보호대가 완전히 당겨졌는지 확인한다. 작은 직사각형 영역은 타원형 표시창 옆에 표시되며, 이것은 안전 잠금 장치이다.
		단계5: 주사액을 확인한다

⑤		● 타원형 표시창을 통해 확인한다. ● 주사액은 무색 투명이어야 한다. 주사액 색깔이 흐리거나 부동 입자가 포함된 경우에는 아보넥스 펜을 사용하지 않는다. ● 기포가 있는 것은 정상이다.

5) 주사하는 방법

①		단계1: 주사부위를 깨끗하게 한다. ● 필요한 경우, 알코올 솜으로 주사부위를 닦은 후 피부를 건조시킨다. ※ 가장 좋은 주사부위는 상부, 바깥쪽 허벅지이다.
②		단계2: 아보넥스 펜을 피부주사부위 위에 놓는다. ● 한손으로 주사부위에 아보넥스 펜을 똑바로 세워 펜의 바디를 잡는다. ● 펜의 창(window)이 보이도록 한다. ※ 작동버튼이 너무 일찍 눌러지지 않도록 주의한다. ● 안전 잠금장치(safety lock)가 해제되도록 피부위에 펜의 아래부분을 꽉 누른다. ● 안전잠금장치가 해제되었는지 확인한다. 이는 작은 직사각형의 창 부분에 나타날 것이며 아보넥스 펜은 주사준비가 완료된 상태다. ※ 피부 위에 펜을 단단히 잡고 있는다.
③		단계3: 주사한다. ● 주사를 시작하기 위해 엄지손가락으로 파란색의 작동버튼을 누른다. 이때 주사가 시작되고 있음을 알리는 '클릭' 소리를 들을 수 있다. 펜을 피부로부터 들어 올리지 않는다. ● 총 10초 간 천천히 숫자를 세고 펜을 잡고 있는다. ● 10초 후에 주사부위로부터 주사바늘을 제거하기 위해 펜을 똑바로 당겨 뺀다. ● 수 초간 주사부위를 눌러준다. 만약 피가 날 경우 닦아낸다.
④		단계4: 주사액의 주입상태를 확인한다. ● 둥근 표시창을 확인한다. 총 용량이 주사되었을 때 노랑색이 표시될 것이다. ● 아보넥스 펜은 1회용이므로 재사용하지 않는다.
		단계5: 폐기한다.

⑤		● 펜 커버를 편평하고 단단한 표면에 놓는다. ※ 주사바늘에 상처를 입을 수 있으므로 펜 커버를 잡지 않는다. ● 바늘을 바로 펜 커버에 넣는다. ● 바늘이 봉인되도록 '클릭' 소리가 들릴 때까지 꾹 누른다. 양손을 이용해야 할 수도 있다. 펜이 봉인되면 부상의 위험이 없다. ● 쓰레기를 제대로 폐기한다. 의사, 간호사 또는 약사는 아보넥스 펜 사용후 폐기하는 방법에 대한 설명(예를 들어 뾰족한 통 같은)을 제공해야 한다. 항상 지침을 따른다.

12. 기타

1) 약력학적 성질

인터페론은 바이러스 감염이나 다른 생물학적 유도체에 반응하여 진핵세포에 의해 생산되는 자연단백질의 일종이다. 인터페론은 항바이러스, 항증식, 면역조절능력을 매개하는 cytokine이다. 인터페론은 α, β, χ의 3 가지 형태가 있다. 인터페론 α와 β는 type 1 인터페론으로 분류되고 인터페론 χ는 type II 인터페론으로 분류된다. 이러한 인터페론은 중복되나 생물학적 활성에서는 명확히 구분된다. 이들은 또한 합성되는 세포내 장소에 따라서 달라질 수 있다.

인터페론 베타는 섬유모세포와 대식세포를 포함한 다양한 세포 종류에 의해서 만들어진다. 자연적인 인터페론 β와 이 약(인터페론 베타-1a)은 당화되었으며, 단일의 N-linked complex carbohydrate moiety를 가지고 있다. 다른 단백질의 당화는 그 안정성 활성도, 생체 분포와 혈액에서의 반감기에 영향을 미치는 것으로 알려져 있다. 하지만 당화에 의존하는 인터페론 베타의 효과는 아직 완전히 정의되지 않았다.

작용기전

이 약은 인간세포 표면의 특정 수용체에 결합하여 생물학적 효과를 나타낸다. 이러한 결합은 다양한 인터페론 유발 유전자 물질과 표지를 표현하는 세포내 작용의 cascade를 유발한다. 이러한 것들이 바로 MHC Class I, Mx protein, 2'/5'-oligoadenylate synthetase, β2-microglobulin, neopterin이다. 이러한 것들중의 일부는 이 약을 투여한 환자들에게서 채집한 혈액의 세포 분획과 혈장에서 측정된다. 이 약을 1회 근육주사한 후에 이러한 물질들의 혈장 농도는 적어도 4일에서 일주일까지 상승이 유지되었다.

다발성경화증에 있어서 이 약의 작용기전은 위에서 언급한 생물학적 효과와 같은 방식으로 매개되는지는 확실하지 않다. 그 이유는 다발성경화증의 병태생리학이 완전히 알려지지 않았기 때문이다.

다발성 경화증 치료에 동결건조된 이 약의 효과는 재발성 다발성 경화증 환자 301명(이 약 투여군: 158명, 위약투여군: 143명)을 대상으로 한 위약 대조군 시험에서 확인할 수 있다. 시험 디자인으로 인해 환자들은 각기 다른 기간 동안 약물을 투여받았다. 1년간의 치료를 끝낸 환자는 150명, 2년간의 치료를 끝낸 환자는 85명이었다. 2년의 투여가 끝날 즈음에 장애의 진행정도를 평가한 결과 위약군은 35%, 이 약 투여군은 22%가 더 심해진 것으로 판단되었다. 장애의 진행정도는 최소 6개월간 1.0점의 EDSS(Expanded Disability Status Scale)의 상승에 의해 평가되었다. 또한 연간 재발율은 약 1/3정도 감소하였다.

802명의 재발성 다발성 경화증 환자를 대상으로 한 이중 맹검 시험(이 약 30μg 투여군: 402명, 이 약 60μg 투여군: 400명)에서 이 약 30μg와 60μg 사이에 임상적 및 일반적 MRI 요소의 차이는, 통계학적 유의성이 없었다.

최소한 뇌에 MRI 병변 2개가 있는 일회성 탈수초성 증상을 나타내는 383명 환자(이 약 투여군: 193명, 위약군: 190명)를 대상으로 이 약 효과를 알아보기 위하여 무작위, 이중맹검 시험을 실시하였다. 이 약 투여군에서 두 번째 탈수초성 증상이 나타날 위험이 감소하였다. 위약군에서 두 번째 증상이 나타날 위험이 3년간 50%, 2년간 39%였으며, 이 약 투여군에서는 3년간 35%, 2년간 21%로 나타났다. 이후 분석에서 최소 1개의 가돌리늄 증강(Gd-enhancing) 병변과 9개의 T2 병변을 가진 환자들이 2년동안 2번째 증상을 경험할 확률은 위약군에서 56%이며 이 약 투여군에서 21%로 나타났다.

하지만 이 약을 이용한 초기 치료의 효과는 본 시험의 고위험군에서도 나타나지 않았다. 그 이유는 본 시험은 질환이 장기간 발병되는 과정을 보는 것이 아니라 두 번째 증상이 나타나는데 걸리는 시간을 측정하도록 디자인 되었기 때문이다. 게다가, 비록 최초 스캔에서 최소 9개의 T2 hyperintense 병변을 가진 환자와 최소 1개의 새로운 T2 병변을 가진 경우, 혹은 최초 스캔 이후 최소 3달 이후의 스캔에서 새로운 Gd-enhancing 병변이 나타난 경우에는 보존 치료가 허용되기는 하나, 얼마동안은 고위험군 환자에 대한 정의도 제대로 세워지지 않았다. 어떤 경우에라도 치료는 고위험으로 분류된 환자를 위해서 고려되어야 한다.

적정(Titration): 이 약의 적정하지 않은 군과 용량 적정군(3주간 1/4 용량 증감)의 비교 임상시험 결과, 적정군에서 독감 증후군의 중증도 및 발생이 통계적으로 유의하게 감소하였다. 적정의 효과는 첫 주에 관찰되어 시험의 8주에 걸쳐 지속되었다.

소아와 청소년: 주 1회 이 약 15마이크로그램 근육투여(n=8)와 투여하지 않은 군(n=8)과 4년동안 추적관찰 하여 비교하였을 때, 이 약의 제한된 유효성/안전성의 결과는 비록 4년에 걸쳐 투여군에서 EDSS 점수가 증가하여 질병이 진행되었음을 보였더라도 성인에서와 같게 나타났다. 현재 성인의 권장 용량과의 직접적인 비교는 가능하지 않다.

이 약은 재발-완화 다발성 경화증을 가진 10세 이상 18세 미만의 소아환자를 대상으로 한 2개의 대조 임상시험에서 활성대조약으로써 연구되었다('8. 소아에 대한 투여'항 참조).

공개, 무작위 활성 대조 임상시험에서 150명의 참여자가 1:1 비율로 무작위 배정되어, 240 mg의 디메틸푸마르산염을 하루 두번 경구 투여 받거나 이 약 30 μg을 주 1회 근육주사로 투여 받으며 96주간 치료를 받았다. ITT(Intention to Treat)군에서, 디메틸푸마르산염 치료는 이 약의 치료 대비 기준선에 비해 96주 후 새로운 또는 새롭게 확대된 T2 고강도 병변이 없는 환자 비율이 더 높은 것으로 나타났다(각각 12.8%, 2.8%).

이중맹검, 이중위약, 활성 대조 임상시험에서, 215명의 참여자가 최대 24개월간 핀골리모드를 경구 투여(1일 1회 0.5 mg 또는 체중이 ≤40 kg인 환자는 1일 1회 0.25mg)받거나 이 약 30 μg을 주 1회 근육주사로 투여 받도록 무작위 배정 되었다. 일차평가변수인 96주 후 조정된 연간 재발율(ARR)은 핀골리모드 경구 투여(1일 1회 0.5 mg 또는 체중이 ≤40 kg인 환자는 1일 1회 0.25 mg)를 받은 그룹(0.122)에서 이 약을 투여 받은 그룹(0.675)에서보다 유의하게 낮았다. 즉, ARR이 상대적으로 81.9% 감소(p <0.001)하였다.

전반적으로, 두 임상시험에서 이 약을 투여 받은 환자들의 안전성 프로파일은 이전 에 성인 환자에서 관찰된 결과와 정성적으로 일치했다.

2) 약물동태학적 성질

이 약의 약물동태학적 성질은 인터페론의 항바이러스 활성도 측정에 의해서 간접적으로 연구되었다. 이러한 분석은 인터페론에 대해서는 민감하나 인터페론 베타에 대한 특이성은 부족한 한계가 있다.

이 약 근육주사 5시간 및 15시간 후 혈청의 항바이러스 활성도는 최고를 나타냈으며, 반감기는 대략 10시간 정도였다. 주사부위의 흡수율을 적절히 조정한 결과, 생체이용율은 약 40%로 계산되었다. 이러한 조정이 없을 경우 생체이용율은 더 높게 계산되었다. 근육주사 대신 피하주사를 할 수는 없다.

3) 전임상 안전성 정보

발암성: 인터페론 베타-1a를 이용한 동물 및 사람 대상 시험에서 어떠한 발암성도 나타나지 않았다.

만성 독성: rhesus 원숭이에서 근육주사로 매주 1회 이 약과 anti CD40 ligand monoclonal antibody인 다른 면역조절제를 같이 투여한 26주간의 반복독성 시험 결과, 인터페론 베타-1a에 대한 어떠한 면역반응이나 독성의 증상은 나타나지 않았다.

국소 내성: 근육 자극은 같은 주사부위에 반복투여한 동물에서 평가되지 않았다.

돌연변이: 제한적이지만 관련이 있는 돌연변이 시험이 행해졌으며, 그 결과는 음성이었다.

생식 이상: rhesus 원숭이를 이용한 생식 및 발달 시험은 인터페론 베타-1a의 관련된 형태를 이용하여 행해졌다. 매우 고용량에서 시험동물들의 무배란과 낙태가 나타났다. 용량과 관련있는 생식계에 대한 영향은 인터페론 알파와 베타의 다른 형태를 이용하여 행해졌다. 최기형성이나 태아 발달에 어떠한 영향도 나타나지 않았으나, 인터페론 베타-1a의 영향에 대해 사용가능한 정보들은 출생전후와 출생후 기간에만 한정되어 있다.

인터베론 베타-1a가 남성 생식에 영향을 미친다는 정보는 없다.