

[전문의약품]

오렌시아주250mg(아바타셉트)

[원료약품 및 그 분량]

1바이알 중

주성분 : 아바타셉트(별규).....262.5mg

안정화제 말토스 (별규)525.0mg

완충제 : 인산이수소나트륨일수화물

등장화제 : 염화나트륨

PH조정제 : 수산화나트륨, 염산

첨부물 : 실리콘 무함유 주사기 1개

[성상]

백색 내지 회백색의 덩어리 또는 조각난 케익 모양이 들어 있는 바이알이고, 물을 넣어 녹일 때 맑은 유백 색 내지 연황색의 용액으로 눈에 보이는 미립자가 없다.

[저장방법] 밀봉용기, 냉장보관(2-8℃), 차광보관을 위해 원포장을 유지할 것

[사용기간] 제조일로부터 36개월

[포장단위] 1바이알/상자(바이알(250mg)) 1첨부물(실리콘 무함유 시린지)

※ 의사 또는 약사의 지시에 따라 사용하십시오.

※ 본 의약품은 엄격한 품질관리를 필한 제품입니다. 만약 구입시 유효기한 또는 사용기한이 경과되었 거나 변질, 변패 또는 오염되었거나 손상된 의약품은 구입한 병원/약국을 통하여 교환해 드립니다.

※ 이 첨부문서의 개정년월일 이후 변경된 내용은 식품의약품안전처 의약품통합정보시스템 의약품 안전나라 (<https://nedrug.mfds.go.kr>)에서 확인하실 수 있습니다.

※ 의약품 용어 설명 및 기타 자세한 의약품에 대한 문의는 02)3404-1300으로 연락하십시오.

수입자	(유)한국비엠에스제약 서울특별시 강남구 테헤란로 504 12층(대치동, 해성1빌딩) Tel. 02-3404-1300
제조의뢰자	Bristol-Myers Squibb Company Princeton, NJ 08542, 미국
제조자	Bristol-Myers Squibb Holdings Pharma Ltd. Liability Company Road 686, KM 2.3, Bo. Tierras Nuevas, Manati, Puerto Rico 00674, 미국
제조자 (포장)	Catalent Anagni S.R.L. Localita' Fontana del Ceraso SNC, Strada Provinciale Casilina, 41, Anagni(FR), 03012, 이탈리아
제조자 (포장)	Millmount Healthcare Limited Block 7, City North Business Campus, Stamullen, K32 YD60, 아일랜드
제조자 (원료의약품)	Bristol-Myers Squibb Company 38 Jackson Road Devens, Massachusetts 01434, 미국

개정연월일: 2026년 2월 10일

효능효과

1. 성인 류마티스 관절염

중등증 ~ 중증의 활동성 류마티스 관절염을 가진 성인 환자

2. 소아 특발성 관절염

중등증 ~ 중증의 활동성 류마티스 관절염을 가진 6세 이상의 소아 환자

용법용량

1. 성인 류마티스 관절염

오렌시아는 표 1에 제시한 체중 범위별 투여량을 참고하여 30분간 정맥내 주입으로 투여해야한다. 첫 투여 이후에, 오렌시아는 첫 주입 이후 2주 및 4주 후, 그리고 그 이후에는 매 4주마다 투여해야 한다. 오렌시아는 단독치료제로 사용하거나 또는 TNF 길항제를 제외한 DMARDs와 병용으로 투여할 수 있다.

소아 특발성 관절염 환자에는, 각 환자의 체중을 기준으로 계산 용량을 사용한다.

표 1. 오렌시아 용량

환자 체중	용량	바이알 개수 ^a
< 60 kg	500 mg	2
60 내지 100 kg	750 mg	3
> 100 kg	1 g	4

^a 각 바이알에는 아바타셉트 250mg이 들어있다.

2. 소아 특발성 관절염

75 kg 미만의 체중인 6 내지 17세의 소아 특발성 관절염 환자에는 오렌시아의 권장용량은 매 투여시 환자의 체중을 기초로 10 mg/kg을 투여한다. 75 kg 이상의 체중인 소아 환자에게는 성인의 권장 용량을 따라 오렌시아를 투여해야하며, 최고 1000 mg을 초과하지 않는다. 오렌시아는 30분간의 정맥 주입으로 투여해야한다. 첫 투여 이후에, 오렌시아는 첫 투여후 2주 및 4주 후에 투여하고 그 이후 매 4주마다 투여한다. 오렌시아는 단독요법 또는 메토트렉세이트 (MTX)와 병용하여 사용할 수 있다.

사용상의주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

이 약은 주성분(아바타셉트)이나 또는 이외의 구성 성분에 과민반응을 나타내는 것으로 알려진 환자에게 투여해서는 안 된다.

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) Tumor Necrosis Factor (TNF) 저해제와 병용 투여

성인 류마티스 관절염 환자에서의 위약 대조 임상시험 결과 이 약과 TNF 저해제를 동시에 투여한 시험대상자들에서 TNF 저해제만 투여받은 환자들에 비하여 감염(TNF 저해제 병용 63% : TNF 저해제 단독 43%) 및 중증 감염(TNF 저해제 병용 4.4% : TNF 저해제 단독 0.8%) 발생이 더 많았다. 또한 이 임상시험에서 이 약과 TNF 저해제와의 병용 투여 시 이 약 단독 투여에 비해 현저한 효력 증가를 입증하는 데에 실패하였다. 그러므로 아바타셉트와 TNF 저해제와의 병용 투여는 권장되지 않는다. TNF 저해제 치료에서 아바타셉트 치료로 전환하는 동안에는 환자들에게 감염 증상이 나타나지 않는지 면밀하게 관찰해야 한다.

2) 과민반응

이 약에 대한 류마티스 관절염 시험대상자 4,149명의 이중 눈가림 및 연장 공개라벨 임상시험 결과 아나필락시스와 아나필락시양 반응은 드물었으나($<0.1\%$) 치명적일 수 있다. 아나필락시스와 아나필락시양 반응은 첫 점적주입 이후 발생할 수 있다. 이 약의 시판 후 조사에서 이 약으로 첫 점적주입 이후 치명적인 아나필락시스가 한 건 보고되었다. 아나필락시스 또는 다른 심각한 알레르기 반응이 발생할 경우 아바타셉트의 정맥 또는 피하 투여는 적절한 치료법으로의 변경과 함께 신속히 중단되어야 하고 아바타셉트의 사용은 영구적으로 중단되어야 한다.

그 외 이 약으로 점적주입 후 24시간 이내에 발생하는 저혈압, 두드러기와 호흡곤란과 같은 약물 과민반응과 관련된 반응은 흔하지 않게($<1\%$) 발생하였다. 임상시험에서 이 약으로 치료 받은 소아 특발성 관절염 시험대상자 190명 중 한례의 약물 과민반응(0.5%)이 나타났다. 약물 과민반응이 나타날 경우 이에 대한 적절한 의학적 처치 방법이 즉시 사용될 수 있어야 한다.

3) 감염

아바타셉트를 투여받은 환자에서 패혈증과 폐렴을 포함하여 중증의 감염증이 보고되었다. 이러한 감염증의 일부는 치명적이었다. 대부분의 이러한 중증 감염증은 그 기저질환 뿐만 아니라, 감염이 발생되기 쉬운 면역억제치료를 병행하는 환자들에게서 발생하였다. 아바타셉트를 다음의 환자에게 사용하고자 할 때에는 특히 주의를 기울여야 한다.

- 재발성 감염 병력 환자
- 감염이 발생되기 쉬운 기저 상태
- 만성, 지연성 혹은 국소 감염.

아바타셉트를 투여하는 중에 새로운 감염이 발생하는 환자는 면밀하게 관찰해야 한다. 만일 환자에게 중증의 감염이 발생할 경우에는 아바타셉트 투여를 중단해야 한다. TNF 저해제와 아바타셉트를 병용 투여하는 환자에서 중증 감염 발생률이 높았다.

아바타셉트를 포함하여, 면역조절 치료를 개시하기 이전에 환자들은 투베르쿨린 피부 반응 검사로 결핵 잠복 감염 검사를 해야 한다. 아바타셉트를 결핵 반응 양성 환자에게 투여한 경험은 없으며, 잠복기 결핵 환자에서 아바타셉트의 안전성은 밝혀지지 않았다. 결핵 선별검사서 양성을 나타낸 환자는 아바타셉트로 치료를 수행하기 전에 표준 치료법으로 치료를 받아야 한다.

항 류마티스 치료는 B형 간염 재활성화와 관련이 있다. 그러므로 아바타셉트로 치료를 시작하기 전에 공인된 가이드라인에 따라서 간염 바이러스 검사를 수행해야 한다. 간염에 양성을 나타낸 환자들은 아바타셉트의 임상시험에서 제외되었다.

4) 예방접종

생백신은 아바타셉트와 동시에 또는 아바타셉트 투여 중단 후 3개월 이내에 투여해서는 안 된다. 아바타셉트를 투여받는 환자에게 생백신을 투여했을 때 감염의 2차 전염에 관한 자료는 없다. 작용 기전을 고려했을 때, 아바타셉트는 일부 예방접종의 효력을 무디게 할 수 있다.

폐렴구균 백신에 대한 아바타셉트의 영향을 분석하기 위해 23가 폐렴구균 백신을 건강한 시험대상자 80명 및 류마티스 관절염 시험대상자 112명에게 투여한 결과 이 약을 투여한 건강한 시험대상자의 경우 오렌시아를 투여하지 않은 대조군과 비교했을 때 항체 역가가 2배 이상 상승한 시험대상자의 비율에는 유의성 있는 차이가 없었으나 이 약 투여 2주 후 예방접종을 실시한 시험대상자가 일반적으로 낮은 평균 역가를 보였다. 류마티스 관절염 시험대상자의 경우 폐렴구균 예방접종 후 오렌시아를 피하 투여한 시험대상자 중 기저치에서 방어 항체가 있었던 시험대상자의 42.4%(28/66), 기저치에서 방어 항체가 없었던 시험대상자의 73.9%(34/46)에서 항체 역가가 최소 2배 이상 상승하는 면역 반응을 보였다.

소아 특발성 관절염 환자는 아바타셉트 치료를 시작하기 전에 현행 예방접종 가이드라인에 따라서 모든 예방접종에 대한 최신 정보를 얻을 것을 권장한다.

5) 만성 폐쇄성 폐질환(COPD) 환자에서의 투여

아바타셉트를 투여받은 성인 만성 폐쇄성 폐질환 환자는 위약에 비교하여 만성 폐쇄성 폐질환의 악화, 기침, 건성 수포음 및 호흡곤란을 비롯한 이상사례가 더 자주 나타났다. 류마티스 관절염과 만성 폐쇄성 폐질환 환자에서의 아바타셉트의 사용은 주의를 기울여야 하고, 환자들의 호흡기계 상태가 악화되지 않는지를 면밀히 관찰하여야 한다.

6) 면역억제

T세포가 세포 면역 반응을 매개하기 때문에, 아바타셉트를 포함한 T세포 활성을 저해하는 약물들은 감염과 악성종양에 대한 숙주 방어 기작에 영향을 미칠 가능성이 존재한다. 성인 류마티스 관절염 환자를 대상으로 하는 임상시험에서 아바타셉트 투여군 시험대상자는 위약 투여 시험대상자에 비하여 높은 빈도의 감염 발생이 관찰되었다. 악성 종양의 발생과 진행에 대한 아바타셉트 치료의 영향은 완전히 밝혀지지 않았다. 아바타셉트를 투여한 환자에서 비흑색종 피부암이 보고되었다. 특히 피부암의 위험 요소를 가진 환자에게는 정기적인 피부 검진을 권장한다.

3. 약물이상반응

1) 이 약을 투여한 성인 류마티스 관절염 시험대상자에 대한 임상 연구 경험

여기에 서술된 자료는 위약 대조 임상시험에서 활동성 류마티스 관절염 환자에 대해 이 약을 투여했을 때의 노출을 나타낸다(이 약 투여 1,955명, 위약 989명).

본 임상 연구에서는 6개월(이 약 투여 258명, 위약 133명) 또는 1년(이 약 투여 1,697명, 위약 856명)의 이중 눈가림, 위약 대조 기간을 두었다. 이 환자들 중 일부는 TNF 저해제와 같은 생물학적 DMARDs 치료를 병행하였다(이 약 투여와 생물학적 DMARDs 병용 204명, 위약과 생물학적 DMARDs 병용 134명).

류마티스 관절염 임상시험에서 시험대상자의 대부분은 이 약 투여와 함께 한 개 이상의 다음 약물을 병용 투여하였다.

- MTX, NSAIDs, 코르티코스테로이드, TNF 저해제, 아자티오프린, 클로로퀸, 금, 히드록시클로로퀸, 레프루노미드, 설파살라진 및 아나킨라

가장 중증의 이상사례는 중증 감염 및 악성종양이었다.

가장 빈번하게 보고된 이상사례는(이 약 투여 환자의 10% 이상에서 발생) 두통이었다.

임상적 개입(이 약 투여 중지 또는 중단)을 초래한 가장 빈번한 이상사례는 감염으로 인한 것이었다. 투여 일시 중지를 초래한 감염은 상기도 감염(1.0%), 기관지염(0.7%), 대상포진(0.7%) 순이었다. 치료를 중단하게 한 이상사례는 폐렴(0.2%), 국소 감염(0.2%) 그리고 기관지염(0.1%) 순이었다.

① 감염

위약 대조 임상시험에서 감염은 이 약 투여 시험대상자의 54% 및 위약 투여 시험대상자의 48%에서 보고되었다. 가장 빈번하게 보고된 감염은(시험대상자의 5 - 13%) 상기도 감염, 비인두염, 부비동염, 요로 감염, 인플루엔자 및 기관지염이었다. 위약 투여 시험대상자에 비하여 이 약 투여 시험대상자에게서 높

은 빈도(0.5% 이상)로 나타난 감염 중 전체 시험대상자의 5% 미만에서 발생한 감염은 비염, 단순포진 그리고 폐렴이었다.

이 약 투여 시험대상자의 3.0% 및 위약 투여 시험대상자의 1.9%에서 심각한 감염이 보고되었으며 이 중 이 약 투여 시험대상자에서 가장 흔하게 발생한 것은 폐렴, 연조직염, 요로 감염, 기관지염, 게실염 및 급성 신우신염이었다.

11,584 환자-년 노출 동안 4,149명의 시험대상자가 이 약을 투여받은 이 중 눈가림 및 연장 공개라벨 임상시험에서 심각한 감염의 발생률은 100환자-년 당 2.87이었고 연간으로 환산한 발생률은 변화가 없었다.

② 악성종양

위약 대조 임상시험에서(이 약 투여 1,955명 - 투여 기간의 중앙값 12개월), 악성종양의 전반적인 발생 빈도는 이 약 투여 및 위약 투여 시험대상자에서 유사하였다(각각 1.3% 및 1.1%). 하지만, 위약 투여 시험대상자에 비하여(0명) 이 약을 투여한 시험대상자에서 더 많은 폐암 증례(4명, 0.2%)가 관찰되었다.

11,932 환자-년(5년 이상 아바타셉트로 치료 받은 1,000명 이상 중) 동안 4,149명의 시험대상자에게 이 약을 투여한 이 중 눈가림 시험 및 연장 공개라벨 임상시험에서 악성종양 발생률은 100환자-년 당 1.42였고 연간으로 환산한 발생률은 변화가 없었다. 100환자-년 당 발생률은 비흑색종 피부암은 0.73, 고형 악성종양은 0.59, 혈액학적 악성종양은 0.13이었다. 가장 빈번하게 보고되는 암은 폐암(100환자-년 당 0.15)이었고, 가장 흔한 혈액학적 악성종양은 림프종(100환자-년 당 0.07)이었다.

공개 연장시험을 포함한 이 중 눈가림 시험에서 주요 암종(비흑색종 피부암, 고형암, 혈액학적 악성종양) 또는 개별적 종양에 대해서 이 중 눈가림기에 비해 전체 기간의 악성종양의 발생률이 증가하지 않았다. 임상시험의 오픈라벨 기간 동안 보고된 악성종양의 종류와 형태는 이 중 눈가림기에 보고된 것과 유사하였다. 임상시험 동안 관찰된 악성종양의 발생률은 나이와 성별이 일치하는 류마티스 관절염 인구에서 예상되는 것과 일치하였다.

아바타셉트를 투여한 류마티스 관절염 시험대상자들은 Surveillance, Epidemiology 및 End Results (SEER, 미국 암 관련 통계 프로그램) Database를 근거로 한 나이와 성별이 일치하는 일반인 집단에 비해 림프종 발생률이 약 2.49배 정도 높았다. 류마티스 관절염 환자, 특히 상당히 활동성인 질환인 경우 림프종 발생에 대해 고위험군이다.

아바타셉트를 투여한 류마티스 관절염 시험대상자에게 발생한 기타 악성종양에는 피부, 유방, 방광, 자궁경부, 대장, 자궁내막, 위, 혈액, 흑색종, 골수형성 이상 증후군, 난소암, 전립선암, 신장암, 갑상선암 및 자궁암 등이 포함되었다.

사람에서 악성종양 발생에 대한 아바타셉트의 잠재적인 역할은 아직 알려져 있지 않다.

③ 주입과 관련된 반응 및 과민반응

활동성 류마티스 관절염으로 진단된 18세 이상의 환자에 대한 임상연구들에서 약물 주입 관련 급성 반응(주입 시작 후 1시간 이내에 보고된)은 위약군의 시험대상자보다 이 약 투여 시험대상자에서 더욱 흔하게 나타났다(이 약 투여군 9%, 위약군 6%). 가장 빈번하게 보고된(1-2%) 반응은 어지러움, 두통, 고혈압이었다.

저혈압과, 혈압 감소, 혈압 증가, 호흡곤란과 같은 심폐 증상 및 기타 오심, 홍조, 두드러기, 기침, 과민증, 소양증, 발진, 천명을 포함한 증상을 포함하여, 약물 주입 관련 급성 반응은 이 약 투여군의 0.1% 초과, 1% 이하의 시험대상자에서 보고되었다. 대부분의 이와 같은 반응은 경증이거나 중등도였다. 이 약 투여 시험대상자 중 1% 미만이 주입 관련 급성 반응으로 임상시험을 중단하였다. 대조군 임상시험에서, 주입 관련 급성 반응으로 시험 치료를 중단한 시험대상자는 위약 투여군에서는 2명이었으나 이 약 투여군에서는 6명이었다.

임상시험에서 이 약을 투여한 시험대상자 2,688명 중 두 건의 ана필락시스 또는 ана필락시양 반응이 나타났다. 저혈압, 두드러기, 호흡부전과 같이 약물 과민증과 잠재적으로 관련이 있는 기타 반응은 이 약을 투여한 시험대상자 중 각각 0.9% 미만에서 발생하였으며 전반적으로 이 약 주입 24시간 이내에 발생하였다. 과민반응이 나타날 경우 치료를 위한 적절한 의학적 처치 방법이 즉시 사용될 수 있어야 한다.

④ 만성 폐쇄성 폐질환(COPD) 환자에서 약물이상반응

활동성 류마티스 관절염으로 진단된 18세 이상의 시험대상자에 대한 임상 연구의 일부로서, 이 약을 투여한 37명의 COPD 시험대상자 및 위약을 투여한 17명의 COPD 시험대상자가 포함되었다. 이 약을 투여한 COPD 시험대상자는 위약을 투여받은 시험대상자보다 더 빈번하게 약물이상반응이 나타났다(각각 97% 대 88%). 이 약을 투여한 시험대상자가 위약 투여 시험대상자보다 호흡 이상이 더 빈번하게 발생했다(각각 43% 대 24%). 이것은 COPD 악화, 기침, 건성 수포음과 호흡곤란을 포함한다. 위약을 투여한 COPD 시험대상자보다 이 약을 투여한 COPD 시험대상자에서 더 높은 비율로 COPD 악화(37명의 시험대상자 중에 3명[8%])와 폐렴(37명의 시험대상자 중 1명[3%])을 포함하여 중증의 약물이상반응이 나타났다(27% 대 6%).

⑤ 기타 이상사례

위약 대조 류마티스 관절염 임상시험에서 이 약을 투여한 시험대상자들 가운데 3% 이상에서 발생했으며 이 약 투여군에서 최소 1% 이상 빈번히 발생한 이상사례를 다음의 표 1에 요약하였다.

표 1. 위약 대조 류마티스 관절염 임상시험에서 이 약을 투여한 시험대상자들 가운데 3% 이상에서 발생했으며 이 약 투여군에서 최소 1% 이상 빈번히 발생한 이상사례

이상사례	이 약 (n=1,955) ^a (%)	위약 (n=989) ^b (%)
두통	18	13
비인두염	12	9
어지러움	9	7
기침	8	7
요통	7	6
고혈압	7	4
소화불량	6	4
요로감염	6	5
발진	4	3
팔다리 통증	3	2

^a 생물학적 DMARDs 요법을 병용한 시험대상자 204명 포함(아달리무맙, 아나킨라, 에타너셉트 또는 인플릭시맙)

^b 생물학적 DMARDs 요법을 병용한 시험대상자 134명 포함(아달리무맙, 아나킨라, 에타너셉트 또는 인플릭시맙)

위약 대조 류마티스 관절염에 대한 임상시험 중 3% 이상의 시험대상자에서 발생되었으며 이 약을 투여한 시험대상자에서 위약보다 좀 더 빈번하게 발생하였으나 그 차이는 1% 미만인 이상사례는 설사(이 약 투여군 3.7%, 위약군 3.3%)와 피로(이 약 투여군 3.5%, 위약군 3.2%)이다.

‘2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것’ 또는 위의 이상사례에 언급되지 않은 이상사례로서 시험대상자에게서 3% 미만으로 발생하고 이 약을 투여한 시험대상자에서 위약보다 0.2% 초과로 좀 더 많이 발생한 기타 빈번하지 않은 이상사례는 아래와 같다.

- 감염 : 하기도 감염(기관지염 포함), 단순포진, 상기도 감염(기관염 포함), 비염, 치아 감염, 감염성 피부 궤양, 손발톱진균증

- 양성, 악성, 정의되지 않은(낭종, 용종 포함) 종양 : 기저세포암종

- 혈액, 림프계 질환 : 백혈병, 혈소판감소증

- 정신과 질환 : 우울증, 불안

- 신경계 질환 : 감각이상
- 안과 질환 : 결막염, 시력 감퇴
- 귀와 내이 질환 : 어지럼증
- 심장 질환 : 심계항진, 빈맥, 서맥
- 혈관 질환 : 홍조, 저혈압, 안면홍조
- 위장관 질환 : 복통, 설사, 오심, 위염, 입궤양형성, 아프타구내염
- 피부와 피하조직 질환 : 탈모, 피부건조, 다한증, 홍반, 잦은 멍, 발진(알레르기성 피부염 포함)
- 근골격, 연결조직과 뼈 질환 : 관절통
- 생식계, 유방 질환 : 무월경, 월경과다
- 일반적 질환과 주사 부위 상태 : 무력증, 인플루엔자 유사 증상, 피로
- 기타 : 혈압 상승, 혈압 증가, 체중 증가

의학적으로 관련이 있는 것으로 판단되나 이 약 투여 시험대상자와 위약 투여 시험대상자간의 발생빈도 차이가 0.2% 미만인 이상사례는 수면 장애(불면증 포함)와 간 기능 검사이상(간 효소 상승 포함)이다.

⑥ 면역원성

이약을 2년까지 투여한 류마티스 관절염 환자에서 아바타셉트에 대한 항체를 ELISA법으로 평가한 결과 1,993명의 환자 중 34명(1.7%)에서 아바타셉트에 대한 결합 항체가 생성되었다.

아바타셉트의 작용 부위인 CTLA-4에 결합 활성이 확인된 검체에서 세포를 기반으로 한 luciferase reporter assay로 중화 항체의 존재를 평가한 결과 9명의 평가 가능한 환자 중 6명(67%)이 중화 항체를 갖고 있었다.

아바타셉트의 간섭을 배제하기 위하여 이 약 투여를 56일 이상 중단한 154명을 하위 분석한 결과 9명(5.8%)의 환자에서 아바타셉트에 대한 항체가 생겼다.

항체 생성과 임상 반응 또는 약물이상반응과의 상관관계는 관찰되지 않았다.

2) 오렌시아를 피하 투여한 성인 류마티스 관절염 시험대상자에 대한 임상 연구 경험

① 주사부위 반응

성인 류마티스 관절염 환자 중 메토트렉세이트를 기본 약물로 치료 받았으나 메토트렉세이트에 불충분한 반응을 경험한 1,457명의 시험대상자를 대상으로 한 이 약과 오렌시아 피하 투여 시 유효성과 안전성을 비교하는 무작위배정, 이중 눈가림, 이중 위약, 비열등성 시험 결과, 주사 부위 반응의 전반적인 빈도는 이 약 투여군과 오렌시아 피하 투여군(정맥 투여 위약군)에서 각각 2.5%(18/721)와 2.6%(19/736)였다. 모든 주사 부위 반응(혈종, 소양증, 홍반 포함)은 심한 정도에 따라 경증(83%)에서 중증(17%)이었고, 약물 중단이 필요하지 않았다.

② 면역원성

메토트렉세이트를 기본 약물로 치료 받았으나 메토트렉세이트에 불충분한 반응을 경험한 성인 류마티스 관절염 시험대상자에서 이 약과 오렌시아 피하 투여의 면역원성을 비교한 결과, 아바타셉트에 대한 면역원성의 전반적인 빈도는 이 약 투여군과 오렌시아 피하 투여군에서 각각 2.3%(16/710)와 1.1%(8/725)였다. 이 비율은 이전의 경험과 일치하였으며 약물동력학, 안전성 또는 유효성에 대한 영향과 면역원성은 상관관계가 없었다.

③ 이 약의 부하 용량 없이 오렌시아 피하 투여를 단독 투여하였을 때의 면역원성 및 안전성

이전에 아바타셉트나 다른 CTLA4Ig를 투여받은 적이 없는 100명의 류마티스 관절염 시험대상자를 대상으로 이 약의 부하 용량 없이 단독으로 오렌시아를 피하 투여한 임상시험에서 메토트렉세이트 병용 또는 오렌시아 피하 투여 단독군에서 4개월 후 아바타셉트에 대한 항체의 생성은 관찰되지 않았다.

④ 오렌시아 피하 투여 중단 및 재투여에 대한 면역원성 및 안전성

메토트렉세이트를 병용 투여하는 류마티스 관절염 환자를 대상으로 오렌시아 피하 투여 중단(3개월)과 재시작이 면역원성에 미치는 영향을 조사한 결과 오렌시아 피하 투여를 계속 투여받은 시험대상자들은 항 아바타셉트 항체가 관찰되지 않았고(0/38명) 투약을 중단한 시험대상자들은 9.6%(7/73)에서 항 아바타셉트 항체가 생성되었다. 다시 오렌시아를 피하 투여했을 때 면역원성이 발생한 비율은 오렌시아 피하 투여를 지속적으로 투여한 군은 2.6%(1/38), 투약 중단기에 위약을 투여한 군에서는 2.7%(2/73)였다. 재투여 요법에 따른 주사 부위 반응은 없었고 3개월 동안 오렌시아 피하 투여를 중단한 시험대상자에서의 치료 반응은 오렌시아 피하 투여를 유지한 시험대상자와 비교할 때 이 약의 부하 투여 여부에 상관없이 차이가 없었다. 이 연구에서 관찰된 안전성은 다른 연구에서 관찰된 것과 일치하였다.

3) 오렌시아를 정맥 또는 피하 투여한 성인 류마티스 관절염 시험대상자에 대한 임상 연구 경험

9개의 위약 대조 활동성 류마티스 관절염 임상시험에서 오렌시아를 정맥 또는 피하 투여한 시험대상자들에(오렌시아 2653명, 위약 1485명) 대한 자료를 다음의 표 2에 요약하였다.

표 2. 위약 대조 류마티스 관절염 임상시험에서 이 약을 투여한 시험대상자들 가운데 3% 이상에서 발생했으며 오렌시아 투여군에서 최소 1% 이상 빈번히 발생한 이상사례

이상사례	이 약 (n=2653)(%)	위약 (n=1485)(%)
두통	16	12
비인두염	12	10
어지러움	8	6
고혈압	6	5
소화불량	6	4

아래 정리된 이상사례는 같은 9개의 위약대조 류마티스 관절염 임상시험에서 위약에서보다 오렌시아로 치료받은 환자에서 더 자주 발생한(0.2% 초과 차이) 것이다. 또한 정리된 이상사례는 이 임상시험에서 최소한 오렌시아와 인과관계가 있을 것으로 보이는 것이다.

목록은 빈도에 따라 다음의 분류를 사용하여 제시하였다 :

1% 이상 : 상기도감염(기관염, 비인두염, 부비동염 포함), 하기도감염(기관지염 포함), 요로감염, 포진감염(단순포진, 구강포진, 대상포진 포함), 폐렴, 기침, 복통, 설사, 오심, 입 궤양형성, 아프타구내염, 발진(피부염 포함), 피로, 무력증, 국소 주사부위 반응(피하 투여만), 혈압 상승, 간 기능 검사이상(트랜스아미나제 상승 포함)

0.1% 이상 1% 미만 : 치아 감염, 감염성 피부 궤양, 손발톱진균증, 비염, 귀감염, 신우신염, 기저세포암종, 백혈구감소증, 혈소판감소증, 과민반응, 우울증, 불안, 수면 장애(불면증 포함), 감각이상, 결막염, 시력 저하, 어지럼증, 빈맥, 서맥, 심계항진, 저혈압, 안면 홍조, 홍조, 만성 폐쇄성 폐질환 악화, 위염, 잦은 멍, 피부건조, 다한증, 홍반, 여드름, 탈모, 관절통, 팔다리 통증, 무월경, 월경과다, 인플루엔자 유사 증상, 혈압 감소, 체중 증가

4) 시판 후 사용 경험

아바타셉트의 허가 후 사용기간 동안 약물이상반응이 보고되어 왔다. 이 반응들은 불명확한 크기의 환자군에서 자발적으로 보고되었기 때문에 그 빈도를 신뢰성 있게 예측할 수 있거나 아바타셉트에 대한 인과 관계를 정립하기는 어렵다. 시판 후 조사 중 보고된 오렌시아 정맥 투여 후 전신 주입 반응은 치명적인 아나필락시스 한례를 제외하고는 오렌시아 정맥 투여 임상시험에서 관찰된 이상사례와 유사하였다. 시판 후 조사 보고 중 오렌시아 피하 투여 후에 전신 주사 반응(예 : 소양증, 목 긴장감, 호흡곤란)이 보고되었다. 성인 류마티스 관절염 환자에서 아바타셉트의 시판 후 사용 경험을 기반으로 하여, 아바타셉트의 허가 후 사용기간 동안 다음의 추가적인 약물이상반응이 확인되었다.

- 혈관염(피부혈관염과 백혈구파괴성혈관염 포함)
- 건선의 발생 또는 악화

● 비흑색종피부암(기저세포암종과 편평세포암종)

5) 소아 특발성 관절염에서 임상시험 경험

일반적으로 소아 시험대상자의 약물이상반응은 성인 시험대상자에서 관찰되는 것과 양상과 빈도에 있어 유사했다.

이 약은 190명의 다발성 소아 특발성 관절염이 있는 6세 ~ 17세의 시험대상자에서 연구를 수행했다. 연구의 공개표지 도입기, 4개월간에 나타난 이상사례의 전체 빈도는 70%이었다. 감염증은 36% 빈도로 발생하였다. 가장 빈번하게 발생한 감염은 상기도 감염 및 비인두염이었다. 감염은 후유증 없이 치유되었고 감염 형태는 외래 소아 환자에서 흔히 관찰된 것들과 일치했다. 적어도 5%의 발병률을 나타낸 이상사례는 두통, 오심, 설사, 기침, 발열 및 복통 등이었다. 총 6례의 중증 이상사례가(급성 림프성 백혈병, 난소낭, 수두 감염, 질환 발현 및 관절 마모) 이 약 투여 초기 4개월 동안에 보고되었다.

본 연구에서 이 약을 투여받은 소아 특발성 관절염 시험대상자 190명 중에 1례의 과민증이 발생하였다(0.5%). 기간 A(도입기, 공개시험), 기간 B(기간 A에서 유효성이 확인된 시험대상자를 대상으로 한 이중 눈가림 시험), 기간 C(공개 연장시험) 동안 약물 주입과 관련된 급성 반응은 각각 4%, 2%, 3%의 빈도로 발생하였고 성인에서 보고된 이상사례와 유형이 일치했다.

공개 연장 기간에 계속된 치료에서 이상사례의 유형은 공개 치료동안 다발성 경화증으로 진단받은 1명의 환자를 제외하고 성인에서 관찰된 빈도와 유형 면에서 동일했다.

① 소아 특발성 관절염에서 면역원성

공개 기간 동안 이 약의 반복 투여 후 소아 특발성 관절염 시험대상자에서 아바타셉트에 대한 항체를 ELISA 법으로 평가했다. 이중 눈가림 기간 동안 6개월까지 치료를 철회한 시험대상자들 중 아바타셉트의 작용 부위인 CTLA-4에 대한 항체 형성률은 41% (22/54)이었으며 치료를 지속한 사람들 중에서는 13% (7/54)이었다.

일반적으로 항체는 일시적으로 존재했고 낮은 역가를 나타냈다. 항체의 존재는 이상사례, 효력의 변화 또는 혈청 아바타셉트 농도와 관련이 있지 않았다. 6개월까지의 이중 눈가림 기간 동안 이 약 투여를 중단한 시험대상자 중에 이 약의 재투여에 의한 주입 관련 중증의 급성 반응은 없었다.

6) 국내 시판 후 조사결과

국내에서 6년 동안 636명(성인 류마티스 관절염 626명, 소아 특발성 관절염 10명)을 대상으로 실시한 시판 후 사용성적조사 결과, 이상사례 발현율은 18.24%(116명/636명, 186건)이었고, 이 중 본 제와 인과관계를 배제할 수 없는 약물이상반응 발현율은 7.70%(49명/636명, 86건)이며, 효과부족 10건, 가려움증 8건, 편두통, 발진, 감기 각 6건, 상기도감염 5건, 두드러기 4건, 구강궤양형성, 두통, 기침 각 3건, 두근거림, 가슴불편함, 전신부종, 가래증가, 천식, 폐렴 각 2건, 단순포진, 대상포진, 생식기궤양, 소장염, 아프타성구강궤양, 오심, 다리부종, 무력증, 피로, 불면증, 불안, 어지러움, 류마티스관절염 악화, 땀증가, 접촉성 피부염, 간질성폐질환, 비염, 비인두염, 인두염, 특발성폐섬유증 각 1건이 보고되었다.

중대한 이상사례는 3.62%(23명/636명, 26건)이 보고되었다. 이 중 본 제와 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응 발현율은 0.94%(6명/636명, 6건)으로 폐렴 2건, 효과 부족, 류마티스관절염 악화, 간질성 폐질환, 특발성 폐섬유증 각 1건이었다.

예상하지 못한 약물이상반응은 7.86%(50명/636명, 69건)으로 편두통 7건, 고지혈증, 다리부종, 가래증가, 천식 각 3건, 가슴쓰림, 가슴불편함, 전신부종 각 2건, 골관절염, 골다공증, 근막통증후군, 근섬유통, 고관절성형, 대퇴골경부골절, 수술적중재, 척추압박골절, 피부열상, 고콜레스테롤혈증, 당뇨병, 이상지질혈증, 단백뇨, 방광결석, 사구체신염, 야간뇨, 질소혈증, 혈뇨, 생식기궤양, 망막병증, 유리체부유물, 양성 침샘신생물, 변비, 소장염, 역류성식도염, 위궤양, 빈혈, 철결핍성빈혈, 가슴통증, 얼굴부종, 오한, 정신신체장애, 당뇨병성신경병증, 의식저하, 척추관협착, 땀증가, 백반증, 뇌경색, 대동맥류파열, 간질성폐질환, 객혈, 기관지확장증, 콧물, 특발성폐섬유증 각 1건이 보고되었다. 이 중 본 제와 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응 발현율은 2.04%(13명/636명, 20건)으로 편두통 6건, 가슴불편함, 전신부종, 가래증가, 천식 각 2건, 생식기궤양, 소장염, 다리부종, 땀증가, 간질성폐질환, 특발성폐섬유증 각 1건이었다.

중대하고 예상하지 못한 이상사례 발현율은 1.89%(12명/636명, 14건)으로 객혈, 사구체신염, 대동맥류파열, 척추압박골절, 다리부종, 가슴통증, 척추관협착, 고관절성형, 방광결석, 수술적중재, 특발성폐섬유증, 뇌경색, 대퇴골경부골절, 간질성폐질환 각 1건이 보고되었다. 이 중 본 제와 인과관계를 배제할 수 없는 중대하고 예상하지 못한 약물이상반응 발현율은 0.31%(2명/636명, 2건)으로 특발성폐섬유증, 간질성폐질환 각 1건이 보고되었다.

이 약에 대한 국내 재심사 이상사례 및 자발적 부작용 보고자료를 국내 시판 허가된 모든 의약품을 대상으로 보고된 이상사례 보고자료(1989-2016.8.)와 재심사 종료시점에서 통합평가한 결과, 다른 모든 의약품에서 보고된 이상사례에 비해 이 약에서 통계적으로 유의하게 많이 보고된 이상사례 중 새로 확인된 것들은 없었다.

4. 약물상호작용

1) TNF 저해제

아바타셉트와 TNF 저해제 병용 투여는 중증 감염 위험을 증가시키는 것과 관련이 있었으며, TNF 저해제 단독으로 투여하는 것에 비하여 추가적인 유의한 효과는 없었다. 아바타셉트와 TNF 저해제와의 병용 투여는 권장되지 않는다.

2) 기타 생물학적 류마티스 관절염 치료제

아나킨라와 같은 기타 생물학적 류마티스 관절염 치료제와 아바타셉트를 병용 투여하는 것에 대한 안전성과 유효성을 평가할 만큼의 충분한 경험이 없기 때문에 이러한 병용은 권장되지 않는다.

3) 기타 상호작용(혈당 검사)

GDH-PQQ (glucose dehydrogenase pyrroloquinolinequinone)에 기반을 둔 혈당 측정 시스템은 이 약에 존재하는 말토스와 반응하여 혈당 기록치에 영향을 미치므로 약물 주입 당일 혈액 내 혈당 검사치를 실제 수치보다 높게 나타나게 한다. 아바타셉트를 투여하는 환자로서 혈당 검사를 필요로 하는 환자들에게는 GDH-NAD(glucose dehydrogenase nicotine adenine dinucleotide), 글루코스 산화효소, 또는 글루코스 헥소키나아제 검사법 등과 같은 말토스와 반응하지 않는 검사법을 사용하도록 권고해야 한다.

5. 특정 모집단에서의 사용

1) 임부에 대한 투여

임부에 대한 아바타셉트 사용에 있어서 적절하고 잘 계획된 임상시험은 없었다.

아바타셉트는 동물에서 태반을 통과하는 것으로 나타났으며, 동물에서의 생식발생 연구에서 면역 기능 변형이 발생했다. 아바타셉트는 임부에 대해 잠재적인 이득이 태아에 대한 잠재적인 위험을 정당화할 수 있는 경우에만 임신 기간 동안 사용해야 하며, 이 약이 명백히 필요한 경우가 아니면 임부에서 사용되어서는 안 된다. 임신 가능성이 있는 여성은 이 약으로 치료 받는 동안(마지막으로 아바타셉트 치료를 받은 후 14 주까지) 효과적인 피임법을 사용해야 한다.

아바타셉트를 AUC 기준으로 사람에 대한 최고 권장 용량(MRHD, maximum recommended human dose, 10 mg/kg)의 약 29배가량인 300 mg/kg까지를 임신한 마우스에게, 200 mg/kg까지를 임신한 랫드와 토끼에게 투여하였을 때 최기형성은 관찰되지 않았다.

아바타셉트를 임신 초기와 수유기에 걸쳐서 매 3일마다 암컷 랫드에게 투여하였을 때, AUC 기준으로 MRHD(10 mg/kg)의 3배가량인 45 mg/kg 용량까지 자손에서 이상사례가 나타나지 않았다. 하지만, MRHD에 비해 11배 높은 200 mg/kg 용량에서 암컷 새끼들에서 T세포에 의존적인 항체 반응의 9배 증가 및 암컷 새끼 한 마리에서 갑상선 염증을 포함한 면역 기능의 변형이 관찰되었다. 이러한 소견이 아바타셉트가 사람의 자궁 내에 노출되어 자가면역 질환 발생의 위험이 있는지에 대해서는 밝혀지지 않았다. 사람의 태아 면역계 상태를 더 잘 대표할 수 있는 새끼 랫드에 대한 아바타셉트 노출에서 갑상선과 췌장의 감염을 포함한 면역계 이상이 발생했다.

아바타셉트는 태반을 통과하여 임신 중 이 약으로 치료 받은 여성에게서 태어난 영아의 혈청에서 검출될 수 있다. 그 결과, 영아는 감염의 위험성이 증가할 수 있다. 자궁에서 아바타셉트에 노출된 영아에게 생백신 투여의 안전성은 알려지지 않았다. 자궁에서 아바타셉트에 노출된 영아에게 생백신 투여는 임부가 아바타셉트를 마지막 투여 받은 후 14주 동안은 권장되지 않는다.

2) 수유부에 대한 투여

아바타셉트가 모유로 배설되는지 또는 모유를 먹는 아기에게 전신적으로 흡수되는지에 대해서는 알려져 있지 않다. 하지만 아바타셉트는 랫드의 유즙으로 배설되었다. 많은 약물들이 모유로 배설되고 모유를 먹는 아기들이 아바타셉트로 인한 중증 이상사례를 나타낼 가능성이 있기 때문에 모체에 약물을 투여했을 때의 이득과 위험을 고려하여 약물 투여를 중단하든지 수유를 중단하든지 결정을 해야 한다.

3) 소아에 대한 투여

이 약은 중등도에서 중증의 6세 이상의 활동성 다관절 소아 특발성 관절염 환자에서 단독 치료제로 사용하거나 MTX와 병용하여 사용할 수 있다.

면역계가 성숙되기 전의 새끼 랫드에 아바타셉트를 노출시킨 연구에서 갑상선 및 췌장 감염과 사망에 이르게 하는 감염 발생의 증가를 포함하는 면역계 이상이 관찰되었다. 성숙한 마우스와 원숭이에 대한 연구에서도 비슷한 소견이 나타났다. 랫드의 면역계는 출생 후 첫 몇 주 안에 발달되지 않기 때문에 이러한 결과와 6세 이상(면역계가 대부분 발달이 된 연령)의 사람에서의 관련성은 알 수 없다.

6세 미만의 소아 환자에게 아바타셉트 사용 시의 안전성과 유효성은 아직 확립되지 않았다. 그러므로 아바타셉트는 6세 미만의 환자에게 사용이 권장되지 않는다.

4) 고령자への 투여

75세 이상의 시험대상자 53명을 포함하여 65세 이상의 시험대상자 총 323명이 임상시험에서 아바타셉트를 투여받았다. 이들 고령자와 젊은 시험대상자들 간에 안전성이나 유효성 면에서 전반적인 차이는 관찰되지 않았지만 차이를 배제하기에는 이들 시험대상자 수가 너무 적다. 65세 이상의 아바타셉트 투여 시험대상자들 가운데 중증 감염과 악성종양 빈도는 65세 미만보다 높았다. 일반적으로 고령자에게서 감염과 악성 종양의 발생률이 높기 때문에, 고령자 치료를 할 때에 주의를 기울여야 한다.

6. 과량 투여 시의 처치

아바타셉트는 정맥 내 주입으로 최대 50 mg/kg 용량까지는 분명한 독성 반응 없이 투여되었다. 과량 투여 시 이상사례의 증상 및 징후가 나타나는지 환자를 관찰하고 적절한 대증 치료를 할 것을 권장한다.

7. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 이 약은 실리콘으로 처리된 주사기를 사용해서는 안 된다.

2) 냉장고에서 2℃ - 8℃로 보관한다. 사용기한이 지나면 사용하지 않는다. 바이알은 개봉 시까지 원래의 포장상태로 보관하여 차광 보관한다.

8. 적용상의 주의

이 약은 보존제가 없이 1회용 바이알로 공급되는 동결건조물이다. 이 약 각각의 바이알은 아바타셉트 250 mg 씩 투여할 수 있도록 제공되고 있다. 각 바이알 안의 이 약 분말은 무균 주사용수 10 mL로 용해시켜야 하는데, 18 - 21 게이지 주사침과 함께 제공된 실리콘 무함유 1회용 주사기만을 사용하여야 한다. 용해시킨 후 바이알 안의 아바타셉트 농도는 25 mg/mL가 된다. 만일 실수로 실리콘 함유 주사기를 사용해서 이 약의 분말을 녹인 경우에는 이 용액에 약간의 반투명 입자가 생길 수도 있다. 실리콘 함유 주사기를 사용해 조제된 용액은 폐기해야 한다.

만일 실리콘 무함유 1회용 주사기가 떨어지거나 오염된 경우에는 새로운 실리콘 무함유 1회용 주사기를 사용해야 한다.

용해 중 이 약 용액에서 거품이 생기는 것을 최소화하기 위해, 바이알을 내용물이 완전히 녹을 때까지 부드럽게 돌려주어야 한다. 장시간 또는 격렬한 교반동작은 피하여야 하며 흔들지 말아야 한다. 동결건조물이 완전히 녹으면 주사침을 사용하여 있을 수 있는 거품을 제거하도록 공기를 배출시켜야 한다. 이 용액은 맑은 무색에서 옅은 노란색이어야 한다. 만일 불투명한 입자, 변색, 또는 다른 이물질이 있으면 사용하지 말아야 한다.

1) 이 약의 분말을 녹이기 위해 바이알의 뚜껑을 밀어 올려 제거하고 알코올 솜으로 바이알 상단을 닦아낸다. 주사기 바늘을 고무전 중앙부위에 찔러 넣고 무균 주사용수가 바이알 유리벽을 향할 수 있도록 한다. 만일 바이알이 진공상태가 아니라면 그 바이알을 사용하지 말아야 한다. 내용물이 완전히 녹을 때까지 부드럽게 돌려주어야 한다.

2) 동결건조물이 완전히 녹으면 주사기를 이용해서 이 바이알에 남아 있을 수 있는 거품을 제거한다. 동결건조물을 다시 용해시키면 이 용액 1 mL은 25 mg을 함유하게 된다(250 mg/10 mL).

3) 재용해시킨 이 약 용액은 다음과 같이 희석시켜 100 mL가 되도록 해야 한다. 100 mL 투여용 백이나 병에서 0.9% 생리식염수 주사용액에서 환자 용량에 필요한 재용해된 이 약 용액과 동일한 양을 빼낸다. 재용해된 이 약 용액을 각 바이알과 함께 제공된 동일한 무실리콘 1회용 주사기를 이용해서 투여용 백이나 병 안으로 천천히 첨가한다. 부드럽게 섞는다. 백이나 병을 흔들지 않는다. 백 또는 병 안의 아바타셉트 최종농도는 첨가된 약의 양에 좌우되게 되지만, 10 mg/mL를 초과하지는 않게 된다. 바이알에 남아있는 사용하지 않은 분량은 즉시 폐기해야 한다.

4) 투여 전에 이 약 용액은 이물이 있거나 변색되었는지 육안으로 검사해야 한다. 만일 이물이나 변색이 있는 경우, 이 용액은 폐기해야 한다.

5) 완전히 희석된 이 약 용액은 30분간에 걸쳐 투여되어야 하며, 투여세트와 무균, 무발열성, 저단백질 필터(필터 구멍직경 0.2 μm - 1.2 μm)를 이용해서 투여되어야만 한다.

6) 완전히 희석된 이 약 용액의 투여는 이 약의 바이알을 재용해 시킨 후 24시간 이내에 완료해야만 한다. 완전히 용해시킨 이 약 용액은 사용 전에 실온이나 2°C - 8°C의 냉장조건에서 보관할 수 있다.

7) 이 약은 동일한 정맥 투여선을 이용해서 다른 약제와 함께 동시 투여하지 말아야 한다. 이 약과 다른 약제와의 동시투여를 평가하기 위한 물리학적 또는 생화학적 배합연구가 수행된 바 없다.