

바비스모®주(파리시맵)



전문의약품

원료약품 및 그 분량

이 약 1 바이알(0.24 밀리리터) 중
 유효성분: 파리시맵(별규) 28.80mg
 첨가제(안정화제): L-메티오닌 250.6µg
 기타 첨가제: 백당, 아세트산 30%, 염화나트륨, 주사용수, 폴리소르베이트 20, L-히스티딘
 첨부물: 일회용여과기부착침

성상

무색 내지 황갈색 용액이 무색투명한 바이알에 충전된 주사제

효능·효과

신생혈관성 (습성) 연령관련 황반변성의 치료
 당뇨병성 황반부종에 의한 시력 손상의 치료

용법·용량

이 약은 유리체내 주사로 투여되어야 한다. 이 약은 유리체 내 주사의 경험이 있는 자격을 갖춘 의사에 의해 투여되어야 한다. 하나의 바이알은 한쪽 눈의 치료에만 사용해야 한다.

신생혈관성 (습성) 연령관련 황반변성의 치료

이 약의 권장 용량인 6 mg(0.05mL)을 첫 4 회 투여시 4 주마다(매월) 유리체 내 주사로 투여한다.
 이후 치료가 개별화 될 수 있도록 치료 시작 20 주 및/또는 24 주 후에 해부학적 및/또는 시력 검사 결과에 근거한 질병 활성도 평가가 권장된다.
 질병 활성이 없는 환자의 경우 16 주(4 개월)마다 이 약을 투여한다. 질병 활성이 있는 환자의 경우, 매 8 주(2 개월) 또는 12 주(3 개월) 마다 투여한다. 8 주 미만의 투여 간격에 대한 안전성 자료는 제한적이다. 투약 방문 사이의 모니터링은 환자의 상태와 의사의 판단에 근거하여 결정되어야 하지만, 투여 사이에 매월 모니터링을 할 필요는 없다.

당뇨병성 황반부종에 의한 시력 손상의 치료

이 약의 권장 용량인 6 mg(0.05mL)을 첫 4 회 투여시 4 주마다(매월) 유리체 내 주사로 투여한다.
 이후 치료는 치료 및 연장 접근법(treat-and-extend approach)을 사용하여 개별화된다. 환자의 해부학적 및/또는 시력 검사 결과에 대한 의사의 판단에 따라, 투여 간격을 4 주 단위로 증가하여 최대 16 주(4 개월)까지 연장할 수 있다. 해부학적 및/또는 시력 검사 결과가 변경되면 그에 따라 치료 간격을 조정해야 하며, 해부학적 및/또는 시력 검사 결과가 악화되는 경우 간격을 축소해야 한다. 4 주 미만의 치료 간격은 연구되지 않았다. 투약 방문 사이의 모니터링은 환자의 상태와 의사의 판단에 근거하여 결정되어야 하지만, 투여 사이에 매월 모니터링을 할 필요는 없다.

투여방법

유리체 내 주사 직후에 환자의 안압 증가를 모니터링해야 한다. 적절한 모니터링은 시신경 유두의 관류 검사 또는 안압 측정으로 이루어질 수 있다. 필요시 무균 천자술 도구를 사용할 수 있어야 한다.
 유리체 내 주사 후 환자에게 안구내염을 암시하는 모든 증상(예: 시력 상실, 눈 통증, 눈 충혈, 광선 공포증, 시야 흐림)이 있을 때 지체없이 보고하도록 안내하여야 한다.

치료기간

이 약은 장기 치료용이다. 해부학적 및/또는 시력 검사 결과에서 환자가 지속적인 치료로 이익을 얻지 못할 경우 이 약 치료를 중단해야 한다.

투약이 지연되거나 놓친 경우

투약이 지연되거나 놓친 경우, 환자는 다음 번의 가능한 일정에 의사를 방문하여 평가를 받아야 하며, 의사의 판단에 따라 투여를 계속해야 한다.

용량조절

이 약의 용량 조절은 권장되지 않는다.

사용상의주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 안구 또는 안구 주변 감염 환자
- 활동성 안구 내 염증이 있는 환자
- 이 약 또는 이 약의 구성 성분에 과민성이 있는 환자. 과민성은 발진, 소양증, 두드러기, 홍반 또는 종종 안구 내 염증으로 나타날 수 있다.

2. 약물이상반응

1) 안전성 프로파일 요약

4 건의 3 상 임상시험에서 총 3,213 명의 환자를 대상으로 안전성 군이 구성되었다(이 중, 1,926 명의 환자가 이 약을 치료 받았다; nAMD 664 명, DME 1,262 명).

가장 중대한 이상반응은 포도막염(0.5%), 안구내염(0.3%), 유리체염(0.3%), 망막 열상(0.2%) 그리고 열공 망막 박리(<0.1%)였다.

이 약으로 치료받은 환자에서 가장 빈번하게 보고되는 이상 반응은 백내장(11%), 결막 출혈(7%), 안압 상승(4%), 유리체 부유물(4%), 눈 통증(3%) 그리고 망막 색소 상피 열상(신생혈관성 (습성) 연령관련 황반변성에만 해당)(3%)이었다.

2) 임상시험에서의 약물이상반응에 대한 요약표

임상시험에서 보고된 약물이상반응을 MedDRA 시스템 기관 분류 및 다음의 기준에 따라 빈도를 결정하였다: 매우 흔하게(1/10 이상), 흔하게(1/100~1/10), 흔하지 않게(1/1,000~1/100), 드물게(1/10,000~1/1,000).

표 1. 약물이상반응 빈도

이상반응	빈도분류
눈장애	
백내장	매우 흔하게

결막 출혈	흔하게
안압 증가	흔하게
유리체 부유물	흔하게
망막색소상피 열상 (신생혈관성 (습성) 연령관련 황반변성에만 해당)	흔하게
눈 통증	흔하게
눈물 분비 증가	흔하게
안 불편감	흔하지 않게
눈 자극	흔하지 않게
눈 소양증	흔하지 않게
각막 찰과상	흔하지 않게
안 충혈	흔하지 않게
시아 흐림	흔하지 않게
포도막염	흔하지 않게
시력 감소	흔하지 않게
홍채 섬모체염	흔하지 않게
홍채염	흔하지 않게
이물감	흔하지 않게
유리체 출혈	흔하지 않게
안구내염	흔하지 않게
유리체염	흔하지 않게
결막 출혈	흔하지 않게
망막 열상	흔하지 않게
열공 망막 박리	드물게
일시적 시력 저하	드물게

3) 임상시험에서의 특정 약물이상반응에 대한 기술

혈관 내피 성장 인자(VEGF) 억제제의 유리체 내 사용 후 뇌졸중 및 심근 경색을 포함한 동맥 혈전 색전증 사례의 이론적 위험이 있다.

신생혈관성 (습성) 연령관련 황반변성 및 당뇨병성 황반부종 환자를 대상으로 한 이 약의 임상시험에서 동맥 혈전 색전증 사례의 낮은 발생률이 관찰되었다(3. 일반적 주의 2) 전신 효과 참조). 적응증 전반에 걸쳐 이 약 치료군과 비교군 사이에 눈에 띄는 차이는 관찰되지 않았다.

4) 면역원성

면역원성 분석 결과는 분석 민감도 및 특이도, 분석 방법론, 샘플 처리, 샘플 채취 시기, 병용 약물 및 기저 질환을 포함한 여러 인자에 매우 의존하기 때문에, 이 약에 대한 항체 발생률을 다른 제품에 대한 항체 발생률과 비교하는 것은 오해의 소지가 있을 수 있다.

신생혈관성 (습성) 연령관련 황반변성 및 당뇨병성 황반부종 연구에서, 항-파리시맙 항체의 치료 전 발생률은 각각 약 1.8% 및 0.8%이었다.

투여를 시작한 후 항-파리시맙 항체는 시험 및 치료군 전체에 걸쳐 이 약으로 치료를 받은 신생혈관성 (습성) 연령관련 황반변성 및 당뇨병성 황반부종 환자에서 각각 약 10.4% 및 9.6% 검출되었다. 모든 치료용 단백질 약물처럼 이 약은 잠재적인 면역원성이 있다.

3. 일반적 주의

1) 유리체 내 투여 관련 반응

이 약을 포함하여 유리체 내 주사는 안구내염, 안구 내 염증, 열공 망막 박리 및 망막 열상과 관련이 있다. 이 약의 투여시에는 항상 적절한 무균 주사 기술을 이용해야 한다. 신속하고 적절한 관리를 위해 환자에게 통증, 시력 상실, 광선 공포증, 시야 흐림, 부유물 또는 발적 증상이 나타나거나, 안구내염을 암시하거나, 또는 위에서 언급한 이상반응이 나타나는 경우 이를 지체없이 보고하도록 안내하여야 한다.

2) 안압 증가

이 약을 포함하여 유리체 내 주사 후 60 분 이내에 안압(IOP)의 일시적 증가가 관찰되었다. 조절이 잘 되지 않는 녹내장 환자에게는 특별한 예방 조치가 필요하다(IOP 가 30mmHg 이상일 때는 이 약을 주사하지 않는다). 모든 경우에 안압과 시신경 유두 관류 및/또는 시력을 적절하게 모니터링하고 관리하여야 한다.

3) 전신 효과

VEGF 억제제의 유리체 내 투여 후 동맥 혈전 색전증 사례를 포함한 전신 이상 사례가 보고되었으며 이는 VEGF 억제제와 관련될 수 있는 이론적 위험이 있다. 신생혈관성 (습성) 연령관련 황반변성 및 당뇨병성 황반부종 환자를 대상으로 한 임상 연구에서 동맥 혈전 색전증 사례가 낮은 발생률이 관찰되었다. 고혈압($\geq 140/90$ mmHg) 및 혈관 질환이 있는 당뇨병성 황반부종 환자 및 85 세 이상의 신생혈관성 (습성) 연령관련 황반변성 환자에서 이 약에 대한 안전성 자료는 제한적이다.

4) 면역원성

모든 치료용 단백질과 마찬가지로 이 약에 대한 잠재적인 면역원성이 있다. 이 약에 대한 과민증으로 인한 임상 징후일 수 있는 시력 상실, 눈 통증, 빛에 대한 민감성 증가, 부유물 또는 눈 충혈 악화와 같은 안구 내 염증의 징후 또는 증상이 나타나는 경우, 이를 보고하도록 환자에게 안내하여야 한다.

5) 양안 치료

이 약을 양쪽 눈에 동시 투여하는 경우에 대한 안전성과 유효성은 연구되지 않았다. 양안 치료는 양측 안구 이상 반응을 일으킬 수 있으며 또는 잠재적으로 전신 노출을 증가시켜 전신 이상 반응의 위험을 증가시킬 수 있다. 양안 사용에 대한 자료가 이용 가능할 때까지 양안 치료에 대한 이 약의 이론적 위험이 있다.

6) 다른 항-VEGF 의 병용 사용

같은 눈에서의 항-VEGF 제제와 이 약의 병용 사용에 대한 이용 가능한 자료는 없다. 이 약은 다른 항-VEGF 제제(전신 또는 안과용)와 병용하여 투여하여서는 안 된다.

7) 치료의 보류

다음 환자에서 치료는 보류되어야 한다:

- 열공 망막 박리, 3, 4 기의 황반 원공, 망막 열공; 적절하게 복구될 때까지 치료를 재개해서는 안된다.
- 최근 시력 평가와 비교 시 치료와 관련하여 30 글자 이상의 최대 교정 시력(BCVA) 감소; 다음 예정된 치료보다 일찍 치료를 재개해서는 안된다.
- 30mmHg 이상의 안압 상승
- 중심약을 포함하는 망막하 출혈, 또는 출혈의 크기가 전체 병변 면적의 50% 이상인 경우
- 이전 또는 이후 28 일 내에 안구 내 수술을 수행하였거나 계획한 경우; 다음 예정된 치료보다 일찍 치료를 재개해서는 안된다.

8) 망막 색소 상피 열상

신생혈관성 (습성) 연령관련 황반변성의 항-VEGF 치료 후 망막 색소 상피 열상의 발생과 관련된 위험인자에는 큰 그리고/또는 높은 색소 상피 박리가 포함된다. 이 약의 치료를 시작할 때, 이러한 망막 색소 상피 열상에 대한 위험 인자가 있는 환자는 주의해야 한다. 망막 색소 상피

열상은 신생혈관성 (습성) 연령관련 황반변성 환자에서의 색소 상피 박리 합병증이다. 망막 색소 상피 열상은 이 약을 포함한 유리체 내 항-VEGF 제제로 치료받은 색소 상피 박리가 있는 신생혈관성 (습성) 연령관련 황반변성 환자에서 흔하게 나타난다. 망막 색소 상피 열상의 비율이 애플리버셉트 치료군(1.4%) 대비 이 약 치료군(2.9%)에서 높았다. 대부분의 사례는 초기에 발생했으며, 경증에서 중등증이었으며 시력에 영향을 미치지 않았다.

9) 한정된 자료의 환자군

HbA1c가 10% 이상인 당뇨병성 황반부종 환자, 고위험 증식성 당뇨병 망막 병증 환자, 고혈압($\geq 140/90$ mmHg) 및 혈관 질환, 또는 활동성 전신 감염이 있는 신생혈관성 (습성) 연령관련 황반변성 및 당뇨병성 황반부종 환자의 치료 경험은 제한적이다. 또한 조절되지 않는 고혈압을 가진 당뇨병 환자에서 이 약의 치료 경험은 없다. 의사는 이러한 환자를 치료할 때 정보가 부족함을 고려해야 한다.

10) 약물 남용과 의존성

이 약이 약물 남용 및 의존 가능성이 있다는 근거는 없다.

11) 운전 및 기계조작

이 약은 유리체 내 주사 및 관련 눈 검사 후 일시적인 시각 장애로 인해 운전 및 기계 사용 능력에 경미한 영향을 미칠 수 있다. 환자는 시각 기능이 충분히 회복될 때까지 운전하거나 기계를 사용해서는 안 된다.

4. 상호작용

이 약에 대한 약물-약물 상호작용 연구는 수행되지 않았다.

5. 임부, 수유부, 가임여성에 대한 투여

1) 수태능

생식 또는 수태능 연구는 수행되지 않았다. 작용기전에 근거하였을 때 이 약은 생식 능력에 잠재적 위험이 있다.

2) 가임여성

임신 가능성이 있는 여성 환자는 이 약의 치료 기간 및 이 약의 마지막 투여 후 최소 3개월까지 효과적인 피임법을 사용해야 한다.

3) 임부

이 약을 임부에 사용된 자료는 없다. 안구 투여 후 전신 노출은 낮지만, 작용기전(즉, VEGF 억제제)에 근거했을 때 이 약은 최기형성 및 배·태자 독성이 있는 것으로 여겨져야 한다.

잠재적 유익성이 태아에 대한 잠재적 위험을 초과하지 않는다면 임신 중 이 약을 투여해서는 안 된다.

4) 수유부

이 약의 모유 내 존재, 모유수유 아동에 대한 약물의 영향 또는 모유 생성에 대한 약물의 영향과 관련된 정보는 없다. 많은 약물이 모유로 이동하며 모유수유 아동에서 흡수와 이상반응의 잠재성이 있다.

모유수유의 발달 및 건강상의 이점은 모체의 이 약에 대한 임상적 필요성 및 이 약이 모유수유 아동에게 미치는 잠재적인 부작용과 함께 고려되어야 한다.

6. 소아에 대한 투여

이 약의 소아에 대한 안전성 및 유효성은 연구되지 않았다.

7. 고령자에 대한 투여

4건의 3상 임상시험에서, 이 약으로 치료하도록 무작위 배정된 환자의 약 60%(1,149/1,929)는 65세 이상이었다. 집단 약동학 분석에서 연령에 따라 이 약의 안구 약동학에 영향이 있음이 관찰되었다. 영향은 임상적으로 의미가 없는 것으로 간주되었다. 65세 이상의 환자에서 용량 조절은 필요하지 않다.

8. 신장에 환자에 대한 투여

이 약의 신장에 환자에 대한 특정 연구는 수행되지 않았다. 신장에 환자가 64% 포함(경증 38%, 중등도 24% 및 중증 2%)된 4건의 3상 임상시험 내 환자의 약동학적 분석에서 이 약의 유리체 내 투여 후 파리시말 전신 약동학에 있어서 차이가 없는 것으로 나타났다.

신장에 환자에서 용량 조절은 필요하지 않다.

9. 간장에 환자에 대한 투여

이 약의 간장에 환자에 대한 특정 연구는 수행되지 않았다. 그러나 대사는 단백질 가수분해를 통해 일어나고 간 기능에 의존하지 않기 때문에 이 환자군에서 특별한 고려는 필요하지 않다.

간장에 환자에 대한 이 약의 안전성 유효성 연구는 진행되지 않았으며, 간장에 환자에서 용량 조절은 필요하지 않다.

10. 기타 특수 환자군에 대한 투여

이 약의 전신 약동학은 인종의 영향을 받지 않는다. 성별은 이 약의 전신 약동학에 임상적으로 의미 있는 영향을 나타내지 않았다. 용량 조절은 필요하지 않다.

11. 과량 투여

권장 용량보다 높은 용량에 대해서는 연구되지 않았다. 권장 주입량보다 많은 양을 과량 투여시 안압이 증가할 수 있다.

과량 투여된 경우 안압(IOP)을 모니터링하고, 치료하는 의사가 필요하다고 판단하는 경우 적절한 치료를 시작해야 한다.

12. 적용상의 주의

1) 투여 준비

이 약 한 개의 포장(키트)은 유리 바이알 및 일회용여과기부착침을 포함한다. 유리 바이알 및 일회용여과기부착침은 무균 상태이며 일회용이다.

이 약은 2~8°C에서 냉장 보관한다. 얼리지 않는다. 흔들지 않는다.

투여 준비에 앞서, 이 약의 바이알이 실온(20~25°C)에 도달하도록 한다. 차광을 위하여 바이알을 원래의 상자에 보관한다.

사용하기 전에, 이 약의 개봉하지 않은 바이알은 20~25°C의 실온에서, 최대 24시간 동안 보관할 수 있다.

이 약은 냉장고에서 꺼낸 후 투여 전에 육안으로 검사해야 한다.

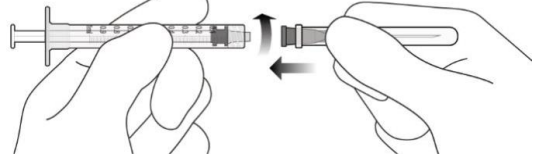
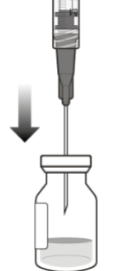
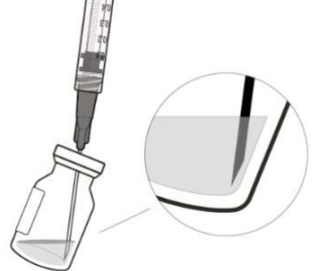
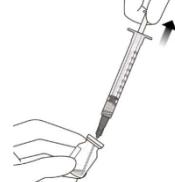
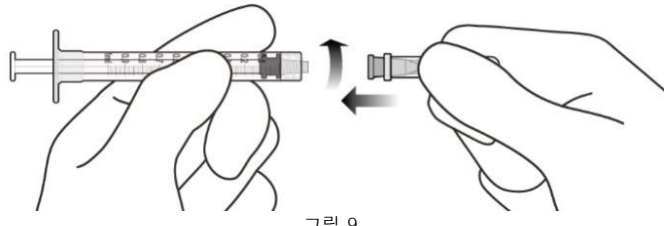
이 약은 무균이고, 보존제가 없으며, 투명하거나 유백광을 띠는, 무색 내지 황갈색의 용액이다. 만약 미립자, 흐림 또는 변색이 보이는 경우 그 바이알을 사용하지 않는다. 포장, 바이알 및/또는 일회용여과기부착침이 파손, 손상되었거나 사용기한이 지난 경우 사용하지 않는다.

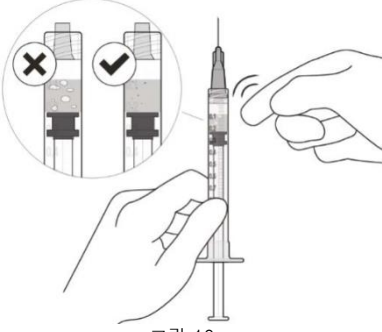
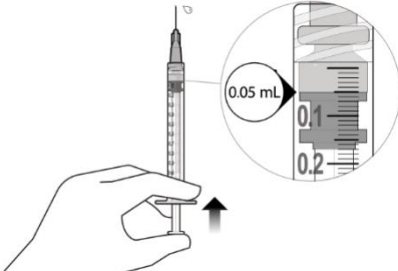
유리체 내 주사 준비는 무균 상태에서 실시되어야 한다.

바이알에는 권장 용량인 6mg(0.05mL)보다 많은 양이 들어있다. 바이알의 총전량(0.24mL) 전체를 사용하지 않는다.

2) 투여 방법

1	<p>투여를 위해 다음을 필요로 한다.</p> <ul style="list-style-type: none"> 이 약 바이알 1개(키트에 포함됨) 18G x 1½ 인치, 5µm 무균 일회용여과기부착침 1개(키트에 포함됨) 0.05mL 용량 표시가 있는 1 mL 무균 투여용 주사기 1개(키트에 포함되지 않음) 무균 주사침 30G x ½ 인치 1개(키트에 포함되지 않음)
---	---

	<p>• 알콜솜(키트에 포함되지 않음)</p>
2	<p>포장을 제거한 후 모든 용액이 바이알의 바닥에 위치하도록 바이알을 평평한 표면에 약 1 분간 바로 세운다(그림 1). 용액이 바이알의 위쪽에 붙어 있을 수 있으므로 손가락으로 바이알을 부드럽게 두드린다(그림 2).</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;">  <p>그림 1</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>그림 2</p> </div> </div>
3	<p>바이알에서 플립 오프 캡을 제거하고(그림 3) 알콜솜으로 바이알 격막을 닦는다(그림 4).</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;">  <p>그림 3</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>그림 4</p> </div> </div>
4	<p>1 mL 루어락 주사기에 18G x 1½ 인치 일회용여과기부착침을 무균 상태로 단단하게 끼운다(그림 5).</p> <div style="text-align: center;">  <p>그림 5</p> </div>
5	<p>무균조작법을 이용하여 일회용여과기부착침을 바이알 격막의 중앙에 꽂아(그림 6), 끝까지 밀어 넣고, 바늘이 바이알 바닥의 가장자리에 닿도록 바이알을 약간 기울인다(그림 7).</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;">  <p>그림 6</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>그림 7</p> </div> </div>
6	<p>바이알을 약간 기울이고 천천히 바이알에서 모든 용액을 취한다(그림 8). 공기의 유입을 막기 위해 일회용여과기부착침의 바늘 끝 사면이 용액 속에 잠기도록 한다.</p> <div style="text-align: center;">  <p>그림 8</p> </div>
7	<p>일회용여과기부착침을 완전히 비우기 위해 바이알을 취할 때 플런저 로드와 충분히 뒤로 당겨졌는지 확인한다.</p>
8	<p>주사기에서 일회용여과기부착침을 분리하고 의료폐기물 폐기 절차에 따라 처리한다. 일회용여과기부착침을 유리체 내 주사에 사용하지 않는다.</p>
9	<p>루어락 주사기에 30G x ½ 인치 주사침을 무균 상태로 단단하게 끼운다(그림 9).</p> <div style="text-align: center;">  <p>그림 9</p> </div>
10	<p>플라스틱 바늘 보호덮개를 똑바로 당겨서 바늘로부터 조심스럽게 제거한다.</p>

11	<p>기포를 확인하기 위하여 바늘이 위로 향하도록 주사기를 잡는다. 기포가 있다면 거품이 위로 올라올 때까지 손가락으로 주사기를 가볍게 두드린다(그림 10).</p>  <p style="text-align: center;">그림 10</p>
12	<p>주사기와 바늘에서 조심스럽게 공기를 빼고 플런저를 천천히 눌러 고무 마개 끝을 0.05 mL 용량 표시에 맞추어 주입 준비를 한다(그림 11). 투여 준비 후 즉시 주사해야 한다.</p>  <p style="text-align: center;">그림 11</p>
13	<p>고무 스톱퍼가 주사기 끝에 도달할 때까지 천천히 주사하여 0.05 mL의 용량을 주입한다. 고무 스톱퍼가 주사기 배럴 끝에 도달했는지 확인하여 전체 용량의 주입을 확인한다. 주사기는 절대 재사용하면 안 된다. 폐기물 및 사용하지 않은 의약품은 반드시 폐기 절차에 따라 처리한다.</p>

3) 배합적합성

적합성 연구가 없는 경우, 이 약을 다른 의약품과 혼합해서는 안 된다.

13. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 이 약은 2~8 °C에서 냉장 보관한다. 얼리지 않는다. 흔들지 않는다.
- 2) 차광을 위하여 바이알을 원래의 상자에 보관한다.
- 3) 사용하기 전에, 이 약의 개봉하지 않은 바이알은 20~25°C의 실온에서, 최대 24 시간 동안 보관할 수 있다.
- 4) 주사기는 절대 재사용하면 안 된다.
- 5) 주사 후 사용하지 않은 의약품은 반드시 폐기한다.

14. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용

이 약은 Ang-2 및 혈관내피성장인자 A(VEGF-A) 모두를 중화함으로써 두가지 다른 경로의 억제제를 통해 작용하는 인간화 이중 특이성 면역글로불린 G1(IgG1) 항체이다.

Ang-2는 내피의 불안정화, 혈관주위세포 소실, 그리고 병리학적 혈관형성을 촉진하여 혈관의 불안정을 일으키고 따라서 혈관의 누출 및 염증을 강화한다. 이는 VEGF-A의 활성화에 대해 혈관을 민감하게 하여 추가적인 혈관의 불안정화를 초래하기도 한다. Ang-2 및 VEGF-A는 상승적으로 혈관의 투과도를 높이고 신생 혈관 증식을 자극한다.

Ang-2 및 VEGF-A에 대한 이중 억제제로 이 약은 혈관의 투과도 및 염증을 줄이고 병리학적 혈관형성을 억제하며 혈관의 안정성을 복원한다.

약력학:

4건의 3상 임상시험에서 (대부분의 환자에 있어) 7 일째부터 안구의 유리형 Ang-2 및 유리형 VEGF-A 농도가 베이스라인 대비 감소한 것으로 관찰되었다.

신생혈관성(습성) 연령관련 황반변성 환자를 대상으로 한 3상 시험(TENAYA, LUCERNE)에서 질환 활성 평가 시점(20주째 및 24주째)에서의 치료 결정을 위해 객관적이고 미리 명시한 시각적 및 해부학적 기준과 치료하는 의사의 임상적 평가를 사용하였다.

이 약의 베이스라인 대비 48주째에서 평균 중심영역두께(CST)의 감소가 관찰되었으며 이는 애플리버셉트로 관찰된 것과 비슷하였다.

베이스라인부터 1차 평가변수 방문까지의 평균 CST 감소(40~48주째에 평균을 냄)는 각각 TENAYA 및 LUCERNE에서 매 16주(Q16W)까지 투여한 이 약의 경우 -137µm 와 -137µm 였고, 애플리버셉트의 경우 -129µm 및 -131µm 였다.

망막내액(IRF), 망막하액(SRF), 그리고 색소상피박리(PED)의 감소에 대한 이 약 및 애플리버셉트의 효과는 비슷하였다.

48주째에 치료군 전반에서 베이스라인 대비 총 CNV 병변 영역의 변화와 CNV 누출 영역의 감소는 비슷하였다.

당뇨병성 황반부종 환자를 대상으로 한 3상 시험(YOSEMITE 및 RHINE)에서 황반부종과 관련된 해부학적 매개변수가 치료 결정을 이끄는 질환 활성 평가의 일환이었다.

베이스라인부터 1차 평가변수 방문까지 CST의 평균 감소(48~56주째에 평균을 냄)는 YOSEMITE에서 이 약의 Q8W 및 Q16W까지 조절 가능한 이 약 투여로 치료를 받은 환자에서 -207µm 및 -197µm 였던 데 비해 애플리버셉트 Q8W 환자에서는 -170µm 였으며 RHINE에서의 결과는 각각 -196µm, -188µm 및 -170µm 였다. 이러한 평균 CST 감소는 2년간 유지되었다.

시험 2건 모두에서 2년간 애플리버셉트 군과 비교시 두 가지의 이 약 치료군에서 더 큰 환자 비율의 IRF의 부재 및 당뇨병성 황반부종의 부재(325µm 미만의 CST에 이르는 것이라고 정의함)를 나타냈다.

2) 약동학적 정보

(1) 흡수

이 약은 눈에서 국소적인 효과를 발휘하기 위해 유리체 내(IVT) 투여한다. 다른 투여 경로로 수행한 임상시험은 없었다.

집단 약동학적 분석(신생혈관성 (습성) 연령관련 황반변성 및 당뇨병성 황반부종 포함, 2,246 명)을 근거로 최고 유리형(VEGF-A 및 Ang-2 에 결합하지 않은) 파리시탐 혈장 농도(Cmax)는 투여한 지 2 일가량 후에 나타날 것으로 추정된다. 평균(±표준편차) 혈장 Cmax 는 신생혈관성 (습성) 연령관련 황반변성 및 당뇨병성 황반부종/당뇨병성 망막병증 환자에서 각각 0.23(0.07)µg/mL 및 0.22(0.07)µg/mL 로 추정된다. 반복 투여한 후 평균 혈장 유리형 파리시탐 최저 농도는 8 주간격(Q8W) 투여의 경우에서 0.002~0.003µg/mL 일 것으로 예측된다.

이 약은 0.5mg~6mg 의 용량 범위에 걸쳐 용량 비례적인 약동학(Cmax 및 AUC 에 근거함)을 보였다. 월 1 회 투여한 이후 유리체 또는 혈장에서 이 약의 측정은 명백하지 않았다.

(2) 분포

최고 혈장 유리형 파리시탐 농도는 방수 및 유리체액보다 각각 약 600 배 및 6,000 배 더 낮을 것으로 예상된다. 따라서 전신적인 약력학적 효과 가능성은 낮으며, 이는 임상시험에서 이 약의 치료로 혈장의 유리형 VEGF 및 Ang-2 농도가 유의하게 달라지지 않는 것에 의해 더 뒷받침된다. 집단 약동학적 분석을 통해 이 약의 안구 또는 전신 약동학 각각에 미치는 나이 및 체중의 영향이 나타난 바 있다. 2 가지 영향 모두 임상적으로 의미 있지 않다고 여겨졌으며 용량 조절은 필요하지 않다.

(3) 대사

단클론 항체는 주로 분해 대사에 의해 청소되기 때문에, 이 약의 대사는 직접적으로 연구되지 않았다.

(4) 제거

이 약의 추정된 평균 결보기 전신 반감기는 유리체 내(IVT) 투여한 후 7.5 일이다.

3) 임상시험 정보

신생혈관성 (습성) 연령관련 황반변성의 치료

이 약의 안전성 및 유효성은 신생혈관성 (습성) 연령관련 황반변성 환자를 대상으로 한 무작위배정, 다기관, 이중 눈가림, 활성 대조약 대조 시험 2 건 TENAYA 및 LUCERNE 에서 평가하였다. 총 1,329 명의 환자가 이 시험에 등록되었고, 1,326 명의 환자가 적어도 한 번의 투여를 받았다(이 약의 경우 664 명). 환자 나이의 범위는 50 세부터 99 세까지였으며, 평균은 75.9 세였다.

시험 2 건 모두에서 환자는 다음과 같은 2 가지 치료군 중 한 개의 군에 1:1 의 비로 무작위 배정되었다:

- 초기 월 1 회 투여 4 번 후에 16 주간격(Q16W)까지의 이 약 6mg
- 초기 월 1 회 투여 3 번 후에 8 주간격(Q8W)의 애플리버셉트 2mg

첫 4 번의 월 1 회 투여(0 주째, 4 주째, 8 주째 및 12 주째) 후 이 약 치료군에 무작위 배정된 환자는 객관적이고 미리 명시된 시각적 및 해부학적 기준과 치료하는 의사의 임상적 평가를 이용한 20 주째 및 24 주째의 질한 활성 평가를 근거로 Q16W, 12 주간격(Q12W) 또는 Q8W 의 투여를 받았다. 환자는 보조요법 없이 60 주째까지 이러한 고정 투여 간격을 유지했다.

일차 유효성 평가변수는 초기 치료 당뇨병성 망막병증 연구(ETDRS) 글자 점수로 측정되는 40 주째, 44 주째, 그리고 48 주째의 평균에 근거한 베이스라인 대비 최대 교정시력(BCVA)의 변화였다. 시험 2 건 모두에서 이 약으로 Q16W 까지의 치료를 받은 환자는 애플리버셉트 Q8W 로 치료를 받은 환자와 비교하여 비열등한 베이스라인 대비 BCVA 의 평균 변화를 나타냈다.

TENAYA 및 LUCERNE 에서 48 주째에 각기 다른 치료 간격의 환자 비율은 다음과 같았다:

- Q16W: 46%, 45%
- Q12W: 34%, 33%
- Q8W: 20%, 22%

표 2. TENAYA 및 LUCERNE 에서 일차 평가변수 방문^a 시의 유효성 결과

유효성 결과	TENAYA		LUCERNE	
	이 약 Q16W 까지 N=334	애플리버셉트 Q8W N=337	이 약 Q16W 까지 N=331	애플리버셉트 Q8W N=327
베이스라인 대비 ETDRS 글자 점수로 측정된 BCVA 의 평균 변화(95% CI)	5.8 (4.6, 7.1)	5.1 (3.9, 6.4)	6.6 (5.3, 7.8)	6.6 (5.3, 7.8)
LS 평균의 차이(95% CI)	0.7 (-1.1, 2.5)		0.0 (-1.7, 1.8)	

^a40 주째, 44 주째 및 48 주째의 평균

BCVA: Best Corrected Visual Acuity(최대교정시력)

ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study(조기 치료 당뇨병성 망막병증 연구)

CI: Confidence Interval(신뢰 구간)

LS: Least Square(최소 제곱)

그림 12. TENAYA 에서 베이스라인부터 48 주째까지 시력의 평균 변화

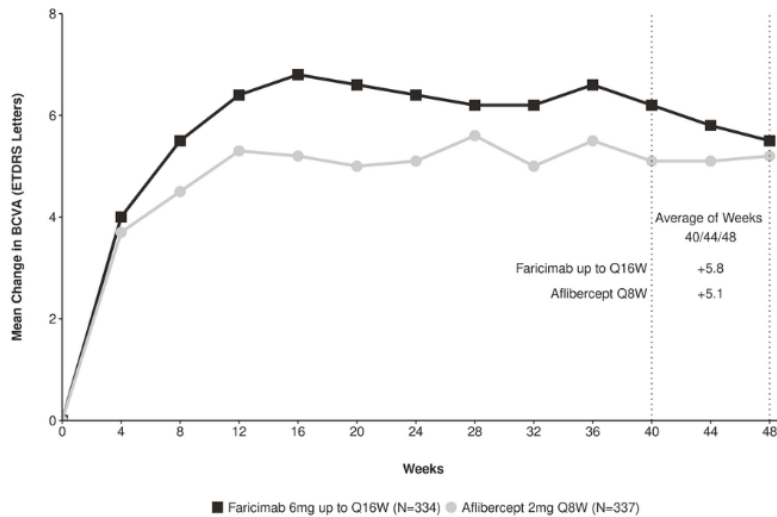
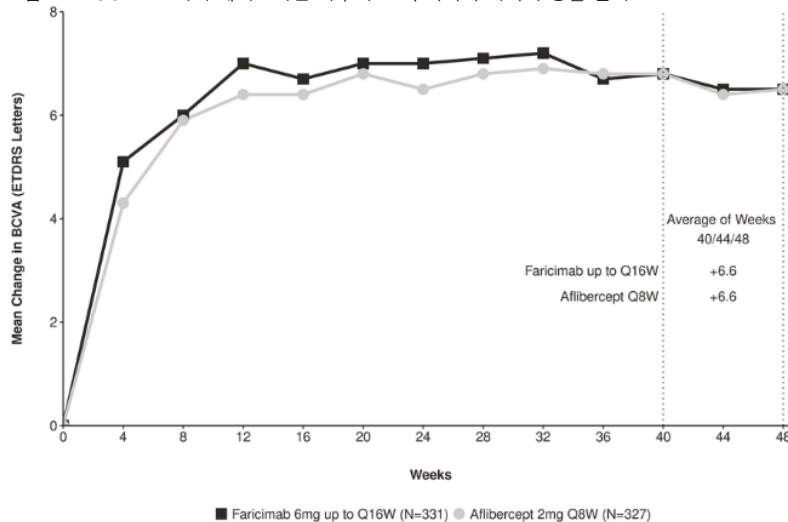


그림 13. LUCERNE 에서 베이스라인 시부터 48 주째까지 시력의 평균 변화



TENAYA 및 LUCERNE 모두에서 60 주째의 베이스라인 BCVA 및 CST 대비 개선은 2 가지 치료군 전체에 걸쳐 비슷했으며, 48 주째에 보인 것과 일관되었다.

각각의 시험에서 평가 가능한 모든 하위군(예: 나이, 성별, 인종, 베이스라인 시력, 병변 유형, 병변 크기), 그리고 통합 분석에서의 유효성 결과는 전체 집단의 결과와 일관되었다.

당뇨병성 황반부종에 의한 시력 손상의 치료

이 약의 안전성 및 유효성은 당뇨병성 황반부종 환자를 대상으로 한 2 년간의 무작위배정, 다기관, 이중 눈가림, 활성 대조약 대조 시험 2 건(YOSEMITE 및 RHINE)에서 평가하였다. 총 1,891 명의 환자가 이 2 건의 시험에 등록되었으며 1,622 명(86%)의 환자가 100 주째까지 연구를 완료했다. 총 1,887 명의 환자가 56 주째까지 적어도 한번의 투여 치료를 받았다(이 약의 경우 1,262 명). 환자 나이는 24 세부터 91 세까지의 범위에 이르렀으며 평균은 62.2 세였다. 전체 집단에는 항-VEGF 치료를 받은 적이 없는 환자(78%)와 시험에 참여하기 전 VEGF 억제제로 이전에 치료를 받았던 적이 있는 환자(22%)가 모두 포함되었다. 시험 2 건 모두에서 환자는 다음과 같은 3 가지 치료 요법군 중 한 가지 군에 1:1:1 의 비로 무작위 배정되었다:

- 첫 6 번의 월 1 회 투여 후에 Q8W 의 이 약 6mg
- 첫 4 번의 월 1 회 투여 후에 4 주, 8 주, 12 주 또는 16 주 간격으로 실시된 Q16W 까지 조절 가능한 이 약 6mg
- 첫 5 번의 월 1 회 투여 후에 Q8W 의 애플리버셉트 2mg

Q16W 의 조절 가능한 투여군은 표준화된 치료 및 연장 접근법(treat-and-extend approach)에 따라 투여하였다. 투여 간격은 해부학적 및/또는 시력 검사 결과에 따라 4 주 단위로 증가하거나 4 주 또는 8 주 단위로 줄일 수 있었다.

시험 2 건 모두에서 ETDRS 글자 점수로 측정된 1 년째의 베이스라인 대비 BCVA 변화(48 주째, 52 주째, 그리고 56 주째 방문의 평균)로 정의된 일차 평가변수에 있어 유효성이 입증되었다. 시험 2 건 모두에서 1 년째에 Q16W 까지의 이 약으로 치료를 받은 환자가 애플리버셉트 Q8W 로 치료를 받은 환자와 비교하여 비열등한 베이스라인 대비 BCVA 의 평균 변화를 나타냈고, 이러한 시력 향상은 2 년간 유지되었다.

첫 4 번의 월 1 회 투여 후, Q16W 까지 조절 가능한 이 약 치료군의 환자는 96 주째까지 총 투여를 최소 6 회에서 최대 21 회까지 받았다.

YOSEMITE 및 RHINE 에서 52 주째에 Q16W 까지 조절 가능한 이 약 치료군의 환자 중 각각 74% 및 71%가 Q16W 또는 Q12W 투여 간격을 이루었다(53% 및 51%는 Q16W, 21% 및 20%는 Q12W). YOSEMITE 및 RHINE 에서 이 환자들 중 75% 및 84%는 96 주째까지 Q12W 미만의 간격 감소 없이 $\geq$ Q12W 투여를 유지했고, 52 주째에 Q16W 를 투여 받은 환자 중 70% 및 82%가 96 주째까지 간격 감소 없이 Q16W 투여를 유지했다. 96 주째에서 Q16W 까지 조절 가능한 이 약 치료군의 환자 중 78%가 두 연구에서 Q16W 또는 Q12W 투여 간격을 유지했다(Q16W 는 60% 및 64%, Q12W 는 18% 및 14%). YOSEMITE 및 RHINE 에서 환자 중 4% 및 6%는 Q8W 로 연장되었고 96 주째까지 $\leq$ Q8W 투여 간격을 유지하였으며, 각각 3% 및 5%만 Q4W 투여를 받았다.

YOSEMITE 및 RHINE 시험에 대한 주요평가변수 결과는 아래 표 3 과 그림 3 및 4 에 기재되어 있다.

표 3. YOSEMITE 및 RHINE 에서 1 년에서의 일차 평가변수 방문^a 시 및 2 년^b에서의 유효성 결과

유효성 결과	YOSEMITE						RHINE					
	1 년			2 년			1 년			2 년		
	이 약 Q8W N=315	Q16W 까지 조절 가능한 이 약 투여 N=313	애플리버셉 트 Q8W N=312	이 약 Q8W N=262	Q16W 까지 조절 가능한 이 약 투여 N=270	애플리버셉 트 Q8W N=259	이 약 Q8W N=317	Q16W 까지 조절 가능한 이 약 투여 N=319	애플리버셉 트 Q8W N=315	애플리버셉 트 Q8W N=259	Q16W 까지 조절 가능한 이 약 투여 N=282	애플리버셉 트 Q8W N=254
베이스라인 대비 ETDRS 글자 점수로 측정된 BCVA의 평균 변화(1년 97.5% CI 및 2년 95% CI)	10.7 (9.4, 12.0)	11.6 (10.3, 12.9)	10.9 (9.6, 12.2)	10.7 (9.4, 12.1)	10.7 (9.4, 12.1)	11.4 (10.0, 12.7)	11.8 (10.6, 13.0)	10.8 (9.6, 11.9)	10.3 (9.1, 11.4)	10.9 (9.5, 12.3)	10.1 (8.7, 11.5)	9.4 (7.9, 10.8)
LS 평균의 차이(1년 97.5% CI 및 2년 95% CI)	-0.2 (-2.0, 1.6)	0.7 (-1.1, 2.5)		-0.7 (-2.6, 1.2)	-0.7 (-2.5, 1.2)		1.5 (-0.1, 3.2)	0.5 (-1.1, 2.1)		1.5 (-0.5, 3.6)	0.7 (-1.3, 2.7)	

^a48 주째, 52 주째, 56 주째의 평균, ^b92 주째, 96 주째, 100 주째의 평균

BCVA: Best Corrected Visual Acuity(최대교정시력)

ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study(조기 치료 당뇨병성 망막병증 연구)

CI: Confidence Interval(신뢰 구간)

LS: Least Square(최소 제곱)

그림 14. YOSEMITE 에서 베이스라인 시부터 2년째(100 주째)까지 시력의 평균 변화

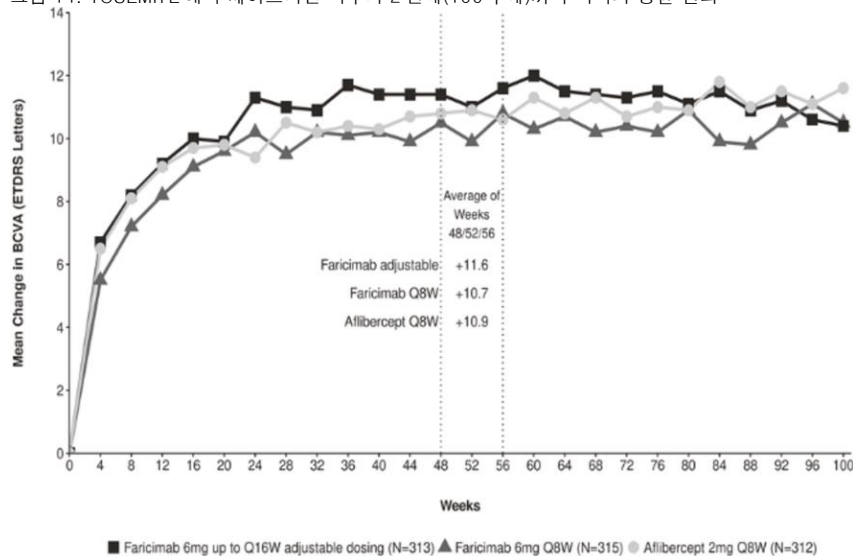
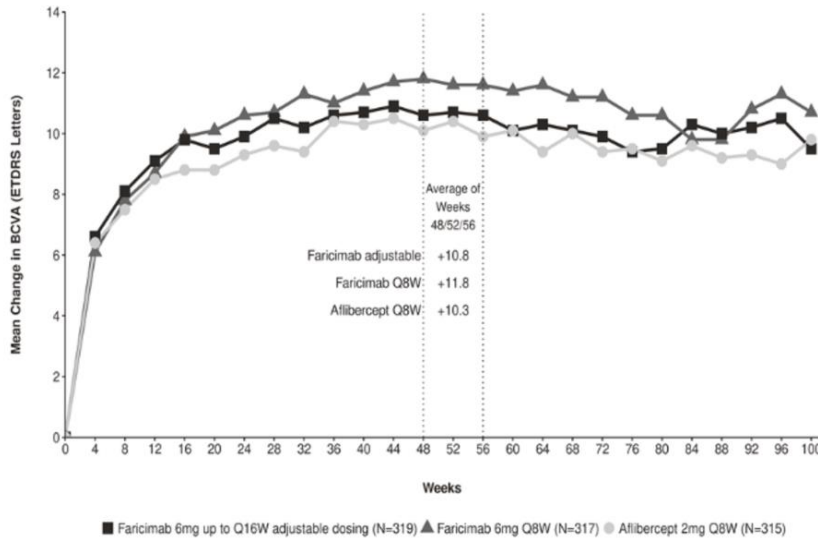


그림 15. RHINE 에서 베이스라인 시부터 2년째(100 주째)까지 시력의 평균 변화



각각의 시험에서 시험에 참여하기 전 항-VEGF 치료를 받은 적이 없었던 환자 및 나머지 평가 가능한 하위군 모두(예: 나이, 성별, 인종, 베이스라인 HbA1c, 베이스라인 시력)의 유효성 결과는 전체 집단의 결과와 일관되었다.

당뇨병성 황반변성 시험에 있어 부가적인 핵심 유효성 결과는 베이스라인부터 52 주째까지 초기 치료 당뇨병성 망막병증 연구 당뇨병성 망막병증 중증도 척도(ETDRS-DRSS)의 변화였다. 시험 YOSEMITE 및 RHINE에 등록된 환자 1,891명 중 당뇨병성 망막병증 평가변수에 대해 환자 708명 및 720명을 평가할 수 있었다.

베이스라인에서의 ETDRS-DRSS 점수는 10 점부터 71 점까지였다.

환자 중 대부분인 약 60%는 베이스라인에서 중등증 내지 중증의 비증식성 당뇨병성 망막병증(DRSS 43/47/53)을 나타냈다.

52 주째 및 96 주째에 베이스라인 대비 2 단계 이상인 ETDRS-DRSS 개선 분석에서 나온 결과는 아래 표 4에 나타나 있다.

표 4. YOSEMITE 및 RHINE에서 52 주째 및 96 주째에 베이스라인 대비 ETDRS-DRSS 점수의 2 단계 이상 개선을 이루었던 환자의 비율(당뇨병성 망막 병증 평가 가능 집단)

	YOSEMITE						RHINE					
	52 주			96 주			52 주			96 주		
	이 약 Q8W n=237	Q16W 까지 조절 가능한 이 약 투여 n=242	애플리버셉트 Q8W n=229	이 약 Q8W n=220	Q16W 까지 조절 가능한 이 약 투여 n=234	Q16W 까지 조절 가능한 이 약 투여 n=234	이 약 Q8W n=231	Q16W 까지 조절 가능한 이 약 투여 n=251	애플리버셉트 Q8W n=238	이 약 Q8W n=214	Q16W 까지 조절 가능한 이 약 투여 n=228	애플리버셉트 Q8W n=203
베이스라인 대비 ETDRS-DRSS 개선이 2 단계 이상인 환자의 비율 (CMH 가중 비율)	46.0 %	42.5 %	35.8 %	51.4 %	42.8 %	42.2 %	44.2 %	43.7 %	46.8 %	53.5 %	44.3 %	43.8 %
가중 차이 (1 년 97.5% CI, 2 년 95% CI)	10.2 % (1.6 % , 18.7 %)	6.1 % (-2.4 % , 14.6 %)		9.1 % (0.0 % , 18.2 %)	0.0 % (-8.9 % , 8.9 %)		-2.6 % (-11.3 % , 6.2 %)	-3.5 % (-12.1 % , 5.1 %)		9.7 % (0.4 % , 19.1 %)	0.3 % (-8.9 % , 9.5 %)	

ETDRS-DRSS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Diabetic Retinopathy Severity Scale(초기 치료 당뇨병성 망막병증 연구 당뇨병성 망막병증 중증도 척도)

CMH: Cochran-Mantel-Haenszel method(코크란-맨텔-헨젤 방법), 즉 이원성 결과와의 연관성에 대한 추정치를 생성하며 범주형 변수를 평가하기 위해 사용되는 통계 검정.

CI: Confidence Interval(신뢰 구간)

주: 애플리버셉트 군에 대한 CMH 가중 %는 이 약 Q8W 대 애플리버셉트 비교와 관련하여 제시되어 있지만, 조절 가능한 이 약 대 애플리버셉트 비교와 관련된 해당하는 CMH 가중 %는 위에 나타난 것과 유사하다.

4) 비임상**(1) 발암성**

이 약에 대한 발암성시험은 수행되지 않았다.

(2) 유전독성

이 약의 돌연변이 유발 가능성을 확립하기 위한 시험은 수행되지 않았다.

(3) 수태능 장애

이 약을 사용한 6 개월의 사이노몰거스 원숭이 대상 시험에서 수태능에 미치는 영향이 관찰되지 않았다.

(4) 생식 독성

임신한 사이노몰거스 원숭이에서 최대 인체 노출의 500 배 이상의 혈청 노출(Cmax)를 초래하는 이 약의 정맥주사는 발달 독성 또는 최기형성을 유발하지 않았으며, 태반의 무게 또는 구조에 영향을 미치지 않았으나, 약리학적 효과에 근거하여 이 약은 잠재적으로 최기형성 및 배/태자 독성이 있는 것으로 간주된다. 이 약을 눈에 투여한 후의 전신 노출은 매우 낮다.

저장방법

밀봉용기, 차광하여 냉장(2-8°C) 보관

포장단위

1 바이알/상자(바이알(0.24mL))

일회용여과기부착침(수인 01-1368 호) 첨부

기타

※ 구입 시 사용기한 또는 유효기한이 경과되었거나 변질, 변패, 오염되거나 손상된 제품은 약국 개설자 및 의약품 판매업자에 한하여 교환하여 드립니다.

※ 피해보상기준은 소비자분쟁해결기준(공정거래위원회고시)을 적용하며, 의약품 부작용 발생 시 한국의약품안전관리원에 피해구제를 신청하실 수 있습니다.

※ 이 문서 작성일자(2023 년 07 월 03 일) 이후 변경된 내용은 한국로슈 웹사이트(www.roche.co.kr) 또는 식품의약품안전처 의약품통합정보시스템(<https://nedrug.mfds.go.kr>)에서 확인하실 수 있습니다.

약은 어린이의 손이 닿지 않도록 보관하십시오.
유효기한 또는 사용기한이 지난 의약품은 사용하지 마십시오.

최초 작성 연월일: 2023 년 01 월 20 일, 최종 개정 연월일: 2023 년 07 월 03 일

제조원**전공정위탁제조(제조의뢰자)**

F.Hoffmann-La Roche Ltd

Grenzacherstrasse 124, CH-4070, Basel, Switzerland

일부공정위탁제조(제조사)**(원료의약품)**

Roche Diagnostics GmbH

Nonnenwald 2, D-82377 Penzberg, Germany

(완제의약품)

F. Hoffmann-La Roche Ltd

Wurmisweg, CH-4303 Kaiseraugst, Switzerland

(2 차 포장)

F. Hoffmann-La Roche Ltd

Wurmisweg, CH-4303 Kaiseraugst, Switzerland

수입·판매자

주식회사 한국로슈

서울특별시 서초구 서초대로 411(Tel. 02-3451-3600)