

# 치모글로부린®주사

(인체흉선세포로 면역시킨 레빗트의 항흉선면역글로부린)

THYMOGLOBULINE injection (Rabbit anti-human thymocyte immunoglobulin)

전문약품 희귀

사노피-아벤티스 코리아



## [원료약품분량 및 분량]

이 약 1바이알 중

- 유효성분 : 토끼유래 항-사람 흉선 면역글로불린 (별규) .....25mg
- 첨가제(안정제) : 글리신 50mg, 만니톨 50mg, 염화나트륨 10mg

## [성상]

냉동건조된 백색의 분말이 든 바이알

## [효능효과]

- 신장, 심장 이식시 거부 반응 억제
- 재생불량성 빈혈

## [용법용량]

이 약은 생리식염수(1바이알당 생리식염수 50mL)에 희석시켜 6시간 이상 천천히 주정맥에 정맥주사하며 주입전 1시간 전에 항히스타민을 정맥주사하는 것이 바람직하다.

이 약은 보통 다른 면역억제제와 병용 투여하는 요법으로 처방된다.

용법용량은 다음 권고 용량을 참고로 투여하며, 적응증, 투여요법 및 타 면역 억제제와의 병용 등을 고려하여 조절할 수 있다. 점차적인 용량 감소없이 치료를 중단할 수 있다.

- 신장 이식시

1) 거부반응 발생의 예방

1일 1-1.5 mg/kg을 2-9일간 주사하거나, 누적용량으로 2-13.5mg/kg을 투여한다.

2) 중증의 급성거부 반응

임상적 또는 생물학적 증세가 없어질때까지 1일 1.5mg/kg을 3-14일간 주사하거나, 누적용량으로 4.5-21mg/kg을 투여한다.

- 심장이식시

1) 거부반응 발생의 예방

1일 1-1.5mg/kg을 2-5일간 주사하거나, 누적용량으로 2-7.5mg/kg을 투여한다.

2) 급성 거부반응

1일 1.5mg/kg을 3-14일간 주사하거나, 누적용량으로 4.5-21mg/kg을 투여한다.

- 재생불량성 빈혈

1일 2.5-3.5mg/kg을 5일간 주사하거나, 누적용량으로 12.5-17.5mg/kg을 투여한다.

이 약의 재생불량성 빈혈 치료에 대한 사용이 대조 임상시험으로 확립되지는 않았다.

[사용상 주의사항]

1. 경고

이 약은 병원에서 의료진의 엄격한 감독하에 투여해야 하며, 주입 동안 환자를 잘 관찰해야 한다.

1) 면역 매개 반응(IMR): 드물게 이 약 사용 후 아나필락시스 또는 중증의 사이토카인 방출 증후군(CRS)과 같은 심각한 면역 매개 반응이 보고되었다. 매우 드물게 아나필락시스 속을 포함한 치명적인 아나필락시스도 보고된 바 있다. 아나필락시스 반응이 나타나면 즉시 이 약 투여를 중단하고 적절한 응급처치를 시작한다. 이 약에 대한 아나필락시스 병력이 있는 환자들에게 이 약을 더 투여해야 할 경우 유익성과 위험을 신중히 비교평가 해야 한다.

2) 활성 단핵구와 림프구에 의한 사이토카인 방출 증후군과 관계된 중증의 급성 주입관련 반응이 나타날 수 있다. 드물게 이 반응은 심각한 심장호흡기계 반응이나 사망과 관련이 있기도 하다.

3) 감염: 이 약은 일반적으로 다른 면역억제제와 병용하여 사용한다. 이 약과 다른 여러 면역억제제를 병용투여 후 감염(세균, 진균, 바이러스, 원충), 감염의 재활성(특히 cytomegalovirus), 패혈증이 보고된 바 있다. 드물게 이 감염은 치명적이었다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 토끼 단백질 또는 이 약의 성분에 대한 과민증
- 2) 추가적인 면역억제 처치가 금기인 급성 또는 만성 감염

3. 이상반응

1) 프랑스의 다기관 시판후조사로 부터의 이상반응

프랑스의 18개 이식센터가 1997.6~1998.3 동안 시판후조사 (연구-00PTF0)에 참여하였다. 총 240명이 single arm의 전향적, 관찰 코호트 연구에 참여하였고, 모두 신장이식 시 급성 거부반응의 예방을 위해 이 약을 투여받았다.

이 약과의 인과관계에 상관없이 보고된 모든 이상반응은 다음과 같다.

<b>혈액 및 림프계 반응:</b>	
매우 흔함*:	림프구감소증, 호중구감소증, 혈소판감소증
<b>위장관계 반응:</b>	
흔함**:	설사, 연하곤란, 구역, 구토
<b>전신 및 투여부위 반응:</b>	
매우 흔함:	발열
흔함:	전율
<b>면역계 반응:</b>	
흔함:	혈청병
<b>감염 및 침습:</b>	
매우 흔함:	감염
<b>근골격계 및 전신 반응:</b>	
흔함:	근육통

양성, 악성 및 불특정 종양 (낭종, 폴립 포함):	
흔함:	악성 종양
호흡기계, 흉부 및 종격동 반응:	
흔함:	호흡곤란
피부 및 피하조직 반응:	
흔함:	가려움, 피부 발진
혈관계:	
흔함:	저혈압

\*매우 흔함( $\geq 1/10$ )

\*\*흔함( $\geq 1/100 \sim < 1/10$ )

## 2) 주입관련 반응과 면역계 이상반응

- ① 이 약의 치료과정 중 첫회 또는 두번째 주입 직후 주입관련 반응이 나타날 수 있다. 주입관련 반응의 임상증상으로 발열, 오한/전율, 호흡곤란, 구역/구토, 설사, 저혈압 또는 고혈압, 권태감, 두드러기, 발진, 두통, 산소포화도 감소가 나타날 수 있다. 이 반응은 대개 경증이며 일시적이고, 주입속도를 줄이거나 약물 투약으로 회복 가능하다. 이 약 투여 중, 어떤 임상적 증상이나 징후 없이 트랜스아미나제의 일시적이고 가역적인 상승이 보고된 바 있다. 이 약을 사용한 환자에서, 간세포 손상, 간독성, 간부전의 사례가 보고된바 있다. 매우 드물게 심각하며 치명적인 아나필락시스 반응이 보고된 바 있다. 이러한 치명적인 반응은 반응이 진행되는 동안 에피네프린을 투여받지 않은 환자들에서 발생하였다.
- ② 사이토카인 방출 증후군과 관계된 주입관련 반응이 보고되었다. 중증이며 잠재적으로 생명을 위협하는 사이토카인 방출 증후군은 드물게 보고된다. 시판후 보고에서 중증 사이토카인 방출 증후군은 심장호흡기계 장애(저혈압, 급성 호흡곤란 증후군, 폐부종, 심근경색, 빈맥, 사망 포함)와 관련이 있었다.
- 3) 혈청병을 의심하게 하는 발열, 발진, 두드러기, 관절통, 근육통과 같은 반응이 나타났다. 혈청병은 이 약 투여 시작 5~15일후 발생하는 경향이 있으며, 증상은 대개 자기 한정적이거나 코르티코스테로이드 치료로 신속히 회복된다.
- 4) 이 약과 다른 여러 면역억제제의 병용투여 후 감염, 감염의 재활성, 열성호중구감소증, 패혈증이 나타났다. 드물게 이 감염은 치명적이었다. 드물게 림프세포증식성질환과 다른 림프종(바이러스 매개일 수 있음), 고형암을 포함한 악성 종양도 보고되었다. 이러한 경우들은 때때로 치명적인 결과로 이어질 수 있다. 이러한 반응은 항상 여러 면역억제제의 병용투여와 관련이 있었다.
- 5) 응고장애, 파종성 혈관내응고증 (DIC)의 사례가 보고된 바 있다.
- 6) 주입부위 통증, 말초 혈전정맥염과 같은 국소반응도 보고되었다.

## 4. 일반적주의

- 1) 이 약의 투여용량은 다른 항흉선면역글로부린(ATG) 제제의 투여용량과 다르다. 이는 단백질 조성농도가 ATG 제제의 사용 원료(종)마다 다르기 때문이다. 그러므로 사용하는 ATG 제품에 맞는 용량이 투여되도록 주의해야 한다.
- 2) 추천 용량과 주입시간을 잘 준수하면 주입관련 반응의 빈도와 중증도를 감소시킬 수 있다. 또한 주입속도를 줄이면 이러한 주입관련 반응을 최소화할 수 있다. 해열제, 코르티코스테로이드, 항히스타민제를 전처치하면 이러한 이상반응의 빈도와 중증도를 모두 감소시킬 수 있다.
- 3) 빠른 주입속도는 사이토카인 방출 증후군 사례 보고와 관련이 있었다. 드물게 중증 사이토카인 방출 증후군은 치명적일 수 있다.
- 4) 혈액학적 영향: 혈소판감소증, 백혈구감소증(림프구감소증, 호중구감소증 포함)이 확인된 바 있으며, 용량 조정후 회복되었다. 혈소판감소증이나 백혈구감소증이 기저질환의 일부가 아니거나 이 약을

투여해야 하는 대상질환이 아니라면, 용량을 감소시킬 것을 권장한다.

- 만약 혈소판 수치가 50,000~75,000 cells/mm<sup>3</sup> 이거나 또는 백혈구 수가 2,000~3,000 cells/mm<sup>3</sup> 인 경우에는 용량 감소를 반드시 고려해야 한다.
- 만약 지속성 중증 혈소판감소증 (<50,000 cells/mm<sup>3</sup>) 발생하거나 또는 백혈구감소증(<2,000 cells/mm<sup>3</sup>) 이 발생하는 경우 이약 사용 중단을 고려해야 한다.

이 약 투여 중 및 투여 후에 백혈구, 혈소판 수치를 관찰한다. 중증의 호중구감소성 재생불량 빈혈 환자는 면밀한 관찰과 알맞은 혈소판 수혈 보충뿐만 아니라 발열과 감염에 대한 적절한 예방과 치료가 요구된다.

- 5) 감염: 이 약과 다른 여러 면역억제제의 병용투여 후 감염, 감염의 재활성, 패혈증이 보고되었으므로 환자를 잘 관찰하고 적당한 항-감염 예방 처치를 할 것을 권장한다.
- 6) 종양: 이 약을 포함한 면역억제제의 사용은 림프종이나 림프세포종식성질환(바이러스 매개일 수 있음)을 포함한 악성종양의 빈도를 증가시킬 수 있다. 이러한 경우들은 때때로 치명적인 결과로 이어질 수 있다.
- 7) 이 약의 제조공정에는 사람 유래 원료가 사용된다. 사람유래 원료로부터의 감염성 물질의 전염 위험을 예방하기 위한 표준 조치로서 원료의 신중한 선정과 바이러스 불활화/제거를 위한 효과적인 제조공정이 도입되어 있다. 그러나 감염성 물질의 전염 위험이 완전히 배제되지 못할 수 있다. 제조공정에서 취해진 조치들은 HIV, HBV, HCV와 같은 외피 바이러스와 비외피성 바이러스인 HAV 제거에 효과적인 것으로 생각되나, parvovirus B19와 같은 비외피성 바이러스에는 제한적일 수 있다. Parvovirus B19 감염은 임부(치명적 감염)와 일부 유형의 빈혈이나 면역결핍증 환자에게 심각할 수 있다. 제품의 추적을 위해 이 약을 투여할 때 마다 환자 이름과 제조번호를 기록할 것을 강력히 권장한다.
- 8) 다른 주사제와 마찬가지로 통증, 부종, 홍반과 같은 주사부위 반응이 발생할 수 있다.
- 9) 이 약 투여 후 약독화 생균 백신의 투여에 대한 안전성은 연구되지 않았다. 그러므로 최근에 이 약을 투여받은 환자들에게 약독화 생균 백신을 투여하는 것은 권장되지 않는다.
- 10) 이 약을 주입하는 동안 발생할 수 있는 이상반응, 특히 사이토카인 방출 증후군(CRS)을 고려해 볼 때 이 약을 투여하는 동안 운전이나 기계조작을 하지 않을 것을 권한다.

## 5. 상호작용

- 1) 사이클로스포린, 타크로리무스, 마이코페놀레이트 모페틸: 림프세포종식의 위험과 더불어 면역억제가 과다하게 일어날 위험이 있다.
- 2) 약독화 생균 백신: 백신에 의한 치명적인 전신 감염의 위험이 있다. 특히 재생불량성빈혈 등 기저질환으로 인해 이미 면역이 억제되어 있는 환자에서 이러한 위험이 높다.

## 6. 임부, 수유부에 대한 투여

- 1) 이 약에 대한 생식독성 시험은 수행되지 않았다. 사람에게 대한 위험 가능성은 알려지지 않았다. 꼭 필요한 경우를 제외하고는 임부에게 투여하지 않는다.
- 2) 이 약이 모유로 이행하는지 여부는 알려지지 않았다. 다른 면역글로부린 제제들이 모유로 이행하므로 이 약을 투여하는 동안 수유를 중단한다.

## 7. 임상검사치에의 영향

이 약은 면역글로부린을 사용하는 일상적인 임상검사를 방해하지 않는 것으로 나타났다. 그러나 이 약은 다른 토끼유래 면역글로부린과 반응하는 항체 생성을 유도할 수 있다. 그래서 토끼 항체를 사용하는 면역분석과 교차검사(cross-match) 또는 Panel Reactive Antibody 세포독성 분석을 방해할 수 있다. 이약은 ELISA 검사를 방해할 수 있다.

## 8. 과량투여

우발적 과량투여는 백혈구감소증(특히 림프구감소증과 호중구감소증)과 혈소판감소증을 유발할 수 있다. 이 반응은 용량 조정이나 치료 중단 후 회복된다. 해독제는 없다.

## 9. 적용상의 주의

- 1) 이약의 권고 투여 경로는 고혈류 정맥 (high flow vein) 을 통한 정맥 주입이다. 하지만, 말초 정맥을 통한 투여도 가능하다. 이 약을 말초 정맥으로 투여시, 0.9% 염화 나트륨 주입용액에 헤파린, 히드로코르티손을 병용 투여하여 표재성 혈전정맥염과 심부정맥 혈전증의 잠재적 위험을 최소화할 수 있다. 덱스트로스 주입 용액에 이 약과 헤파린, 히드로코르티손을 병용하는 것은 침전을 유발할 수 있으며 권고되지 않는다.

compatibility 시험에 따르면, 덱스트로스 주입 용액에 이 약과 헤파린, 히드로코르티손을 혼합하면 침전을 유발하므로 권고되지 않는다. 다른 compatibility 시험은 없기 때문에 이 약을 아래 언급된 희석용액 이외의 다른 약과 혼합하지 않도록 한다.

- 2) 이 약 분말을 주사용수 5ml와 혼합하여 5mg/ml 농도가 되도록 조제한다.
- 3) 조제시 무균 조작 등 관련 지침을 준수한다.
- 4) 희석 조제한 용액은 맑거나 약간 유백색이다. 이 약을 희석 조제 후 미립자와 변색 유무를 육안으로 관찰한다. 미립자가 있는 경우 미립자가 없어질 때까지 계속해서 바이알을 잘 흔들어 주고, 여전히 미립자가 있을 경우 사용하지 말고 버린다.
- 5) 1일 용량에 따라 여러 바이알의 조제가 필요할 수 있으므로 가장 가까운 수의 바이알을 결정한다. 미립자의 우발적 투여를 방지하기 위해 0.2 $\mu$ m의 in-line 필터를 통해 이 약을 투여할 것을 권장한다. 1일 용량을 주입용액(주사용 생리식염수나 5% 포도당액)에 희석하여 총 주입용량이 50~500ml (통상 50ml/vial)이 되도록 한다.

## 10. 보관 및 취급상의 주의

- 1) 냉장보관(2~8 $^{\circ}$ C)할 것, 얼리지 말 것
- 2) 희석조제한 용액은 즉시 사용할 것을 권한다. 그러나 2~8 $^{\circ}$ C에서 24시간 물리화학적 안정성이 입증되어 있다.
- 3) 각 바이알은 1회용이며, 사용하고 남은 제품은 폐기한다. 조제 당일 투여한다.

**포장단위:** 1바이알(25mg)

**저장방법:** 밀봉용기, 2~8 $^{\circ}$ C 저온보관

**사용기간:** 외부포장참조

**제조의뢰자:** Genzyme Europe BV, the Netherlands

**제 조 자:** 최종원액: 1. Genzyme polyclonals S.A.S, Marcy, France

2. Genzyme polyclonals S.A.S, Lyon, France

총진: Genzyme Ireland Ltd., Ireland

포장: 1. Genzyme Ireland Ltd., Ireland

2. Genzyme Ltd., UK

**수 입 자:** 젠자임 코리아, 서울

**판 매 자:** (주) 사노피-아벤티스 코리아 서울시 서초구 반포대로 235 / 대표전화: (02)2136-9000

※본 의약품은 엄격한 품질관리를 필한 제품입니다. 만약 구입시 유효기한 또는 사용기한이 경과되었거나, 변질변패 또는 오손된 제품이 발견될 경우에는 구입한 병원/약국을 통하여 교환하여 드립니다.

문안개정년월일: 2018. 02. 06.