

■ 시물렉트 주사 (바실릭시맵) - 20mg

Simulect® powder and solvent for solution for infusion or injection
(*basiliximab*)

▶ 원료약품의 분량

이 약 1 바이알 중,

- 유효성분 : 바실릭시맵(단클론항체, 유전자재조합)(별규) 20.0 mg
 - 첨가제 : 무수인산수소나트륨, 염화나트륨, 인산이수소칼륨, 자당, 글리신, 만니톨
- 첨부용제 1앰플 중,
- 첨부용제 : 주사용수(EP) 5.0 mL

▶ 성상

무색 바이알에 충전된 동결건조한 백색 가루 또는 덩어리 및 용제 앰플

▶ 효능·효과

- 성인 : 신장이식시 사이클로스포린 및 코르티코스테로이드 등의 면역억제제와 병용하거나 사이클로스포린, 코르티코스테로이드 및 아자티오프린 또는 미코페놀레이트모페틸 등의 3종 면역억제제와 병용하여 급성 장기 거부반응 예방
- 소아 : 신장이식시 사이클로스포린 및 코르티코스테로이드 등의 면역억제제와 병용하여 급성 장기 거부반응 예방

▶ 용법·용량

이 약은 조제하여 정맥주사(IV bolus injection)하거나 20~30 분에 걸쳐 정맥점적 주사 (IV infusion)한다. Bolus 주입시 구역, 구토 및 동통을 포함한 국소반응이 나타날 수 있다. 이 약은 환자가 이식 장기 및 병용투여하는 면역억제요법을 받아들인다는 확신이 있는 경우에만 투여한다.

- 성인 : 표준 총 용량은 40 mg 으로 20 mg 씩 2 회 투여한다. 이식 수술 전 2 시간 이내에 20 mg 을 투여하고, 수술 후 4 일째에 다시 20 mg 을 투여하도록 한다. 이 약에 심한 과민증을 나타내거나 이식 받은 장기의 소실이 일어나면 두 번째 투여는 보류하도록 한다.
- 35 kg 미만인 소아 : 표준 총 용량은 20 mg 으로 10 mg 씩 2 회 투여한다. 35 kg 이상인 소아환자의 용량은 성인과 동일하다. 이식 수술 전 2 시간 이내에 10 mg 을 투여하고, 수술 후 4 일째에 다시 10 mg 을 투여하도록 한다. 이 약에 심한 과민증을 나타내거나 이식받은 장기의 소실이 일어나면 두 번째 투여는 보류하도록 한다. 소아에 대한 사용 경험은 제한적이다.

정확한 사용/조작법

점적액(infusion) 및 주사액(injection) 조제를 위해, 첨부된 앰플로부터 주사용수 5 ml 를 취하여 이 약 분말을 함유한 바이알에 가한다. 분말을 용해시키기 위해 바이알을 천천히 흔들어서 준다. 조제된 주사액은 가능한 즉시 사용하여야 하며 2~8 °C (냉장조건)에서는 24 시간, 실온에서는 4 시간 보관할 수 있다. 24 시간 내에 사용되지 않은 조제액은 버리도록 한다.

조제된 용액은 등장성이며 bolus 로 주사하거나 생리 식염수 혹은 5% 포도당으로 50 ml 또는 그 이상 용량으로 희석하여 점적주사 (infusion)할 수 있다.

이 약은 보존제 및 정균제를 함유하고 있지 않으므로 점적주사액 조제시 멸균상태를 확인해야 한다.

다른 정맥주사 물질과의 혼합에 대한 관련 자료가 없으므로 이 약 투여 시 분리된 infusion line 을 사용하여야 한다.

사용상의 주의사항

1. 경고

- 1) 앰플 주사제는 용기 절단 시 유리파편이 혼입되어 부작용을 초래할 수 있으므로 사용 시 유리파편 혼입이 최소화될 수 있도록 신중하게 절단 사용하되 특히 어린이, 노약자 사용 시에는 각별히 주의해야 한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 바실릭시맙 또는 다른 첨가제에 과민증인 환자
- 2) 임부 및 수유부

3. 유해사례

- 1) 이 약은 장기이식 환자들에서 기존의 질환이나 그에 따른 면역억제제 및 다른 약물의 투여로 인한 유해사례 외의 다른 유해사례를 보이지 않는 것으로 나타났다. 위약을 대조군으로 한 4 개의 시험에서 이 약을 권장용량으로 투여한 590 명의 환자의 유해사례 발생 패턴은 위약 투여군 595 명의 환자와 다르지 않았으며 위약과 비교 시 중증의 유해사례의 발생을 증가시키지 않았다. 가장 자주 보고된 유해사례는 위장관 장애로 이 약 투여군에서 67%, 위약 투여군에서 67%가 보고되었다. 활성약 대조 임상시험에서 ATG/ALG 투여 환자(41.5%)보다 이 약 투여환자(11.4%)에서 유해사례가 적었다.
- 2) 성인 투여 시 10%이상 나타난 유해사례는 다음과 같다.
 - ① 위장관계 : 변비, 구역, 복통, 설사, 소화불량
 - ② 전신 : 통증, 말초부종, 발열, 바이러스 감염, 체중증가
 - ③ 대사 및 영양 장애 : 고칼륨혈증, 저칼륨혈증, 고혈당증, 고콜레스테롤혈증, 저인산혈증, 고뇨산혈증, 혈중 크레아티닌 증가

- ④ 요로계 : 요로감염
- ⑤ 호흡기계 : 호흡곤란, 상기도감염
- ⑥ 피부 및 부속기계 : 수술상처 합병증, 여드름
- ⑦ 심혈관계 : 고혈압
- ⑧ 중추 및 말초신경계 : 두통, 진전
- ⑨ 정신신경계 : 불면
- ⑩ 적혈구 : 빈혈

3) 이 약으로 실시된 임상시험 중 3% 이상 10% 미만으로 보고된 유해사례는 다음과 같다.

- ① 전신: 우발적 사고, 무력, 흉통, 증가된 약물 농도, 감염, 얼굴부종, 피로, 의존성 부종, 전신 부종, 다리부종, 권태, 경직, 패혈증
- ② 심혈관계 : 비정상적인 심음, 고혈압의 악화, 협심증, 심부전, 흉통, 저혈압
- ③ 내분비계 : 증가된 당질 코르티코이드
- ④ 위장관계 : 복부비대, 식도염, 고창, 위장장애, 위장염, 위장관 출혈, 치은비대, 혈변, 모닐리아증, 궤양성 위염
- ⑤ 심박수 및 심리듬 : 부정맥, 심방 세동, 빈맥
- ⑥ 대사 및 영양 : 산성혈증, 탈수, 당뇨병, 수분과부하, 고칼슘혈증, 고지혈증, 고트리글리세라이드 혈증, 저칼슘혈증, 저혈당증, 저마그네슘혈증, 저단백혈증, 체중증가
- ⑦ 근골격계 : 관절통, 관절병증, 등통, 뼈골절, 외경련, 탈장, 근육통, 다리통증
- ⑧ 정신, 신경계 : 어지러움, 신경병증, 감각마비, 지각감퇴, 격앙, 근심, 우울
- ⑨ 혈소판 및 출혈 : 혈종, 출혈, 자반, 혈소판 감소증, 혈전
- ⑩ 혈액계: 적혈구 증가 및 백혈구 감소
- ⑪ 생식기계 : 성기부종, 발기부전
- ⑫ 호흡기계 : 기관지염, 기관지 경련, 비정상적인 흉부음, 기침, 인두염, 폐렴, 폐장애, 폐부종, 비염, 비강염
- ⑬ 피부 및 부속기계 : 포낭, 단순 헤르페스, 대상성 포진, 조모증, 소양증, 발진, 피부장애, 피부궤양
- ⑭ 비뇨기계 : 알부민뇨, 방광장애, 배뇨곤란, 잦은 배뇨, 혈뇨, 증가된 비단백질소, 핏뇨, 비정상적인 신기능, 신세뇨관 괴사, 수술, 요관장애, 요저류
- ⑮ 시각장애: 백내장, 결막염, 시각이상

유해사례 중 백혈구 감소 및 고트리글리세라이드혈증은 3종 요법 시 더 자주 나타날 수 있다.

4) 소아에게 투여한 2 개의 군(<35kg 및 ≥35kg)에서 가장 자주 보고된(>20%) 유해사례는 요로감염, 다모증, 비염, 발열, 고혈압, 상기도 감염, 바이러스 감염, 패혈증, 변비였다.

5) 약성 종양의 발생 빈도는 이 약 및 비교약 투여군에서 비슷하였다. 전체적으로 림프종/림프세포종식성 질환(LPD)은 위약군은 0.3%(2명/595명)였고, ATG/ALG 투여군은 0%(0명/65명)였으며, 이 약 투여군에서는 0.1%(1명/701명)였다. 다른 약성 종양의 경우 위약군은 1.2%(7명/595명)였고, ATG/ALG 투여군은 4.6%(3명/65명)였으며, 이 약 투여군에서는 1.0%(7명/701명)였다. 2 개의 5년간 연장 임상시험 분석 결과 약성종양과

림프세포증식성질환의 발생률이 이 약 투여군 7%(21 명/295 명), 위약군 7%(21 명/291 명)로 차이가 없었다.

- 6) 감염의 전체적인 발생 빈도와 양상은 이 약 투여군(75.9%)과 위약 투여군 또는 ATG/ALG 투여군(75.6%)에서 유사하였다. 심각한 감염의 발생 빈도는 이 약 투여군에서 26.1%였고 비교약 투여군에서 24.8%였다. 거대세포바이러스(CMV) 감염의 발생 빈도는 2 종 요법을 시행한 군과 3 종 요법을 시행한 군에서 비슷하였다 (14.6% 및 17.3%).
- 7) 사망의 발생 빈도나 원인은 이 약 투여군(2.9%)과 위약 또는 ATG/ALG 투여군(2.6%)이 비슷하였고, 양군에서의 가장 흔한 사망원인은 감염이었다(이 약 투여군 1.3%, 위약 또는 ATG/ALG 투여군 1.4%). 2 건의 5 년간 연장 임상시험 분석결과, 두 치료군 모두 사망의 발생률 및 원인이 유사하였다(이 약 투여군 15%, 위약군 11%). 주 사망 원인은 심부전이나 심근경색증 같은 심장관련 질환이었다(이 약 투여군 5%, 위약군 4%).
- 8) 시판 후 조사에서 발진, 두드러기, 재채기, 저혈압, 빈맥, 호흡곤란, 가려움, 천명, 기관지 경련, 폐부종, 심부전, 호흡부전, 모세혈관 누출 증후군과 같은 과민반응/아나필락시양 반응과 사이토카인 누출 증후군이 보고되었다. 이 유해사례들은 시판 후 자발적인 보고를 통해 수집되었으며, 불분명한 인구집단에서 자발적으로 보고된 것으로 그 발생 빈도에 대한 신뢰성 있는 평가는 어렵다.
- 9) 이 약으로 치료한 환자에게서 사람 항 쥐 항체(HAMA, human antimurine antibody) 반응은 드물었다(<2%). 이 약 투여가 murine antilymphocyte antibody 제제로의 후속적인 치료에 지장을 초래하지는 않는다.
- 10) 국내 시판 후 수집된 중대한 이상사례 분석·평가 결과 확인된 이상사례는 다음과 같다. 다만, 이로써 곧 해당성분과 다음의 이상사례 간에 인과관계가 입증된 것을 의미하는 것은 아니다.
 - 감염 : B 형간염 재활성화

4. 일반적 주의

- 1) 이 약은 반드시 장기이식 후 면역억제요법 사용에 경험이 있는 의사에 의해서만 처방되어야 한다. 이 약을 투여 받는 환자들은 심각한 과민반응 치료를 위해 투약을 포함해서 적절한 시험실과 의료자원이 갖춰진 시설 및 의료진에 의해서 관리되어야 한다.
- 2) 이 약 최초 투여 시와 재 투여 시 심각한 급성(24 시간 이내) 과민반응이 나타나는 경우가 있었다. 과민반응에는 발진, 두드러기, 가려움, 재채기, 천명, 저혈압, 빈맥, 호흡곤란, 기관지 경련, 폐부종, 심부전, 호흡부전 및 모세혈관 누출 증후군과 같은 아나필락시양 반응이 포함된다. 심각한 과민증이 나타나는 경우 이 약 투여를 영구히 중지해야 하며 더 이상 투여해서는 안 된다. 이 약을 투여 받은 환자에게 이 약을 포함한 치료요법을 다시 처치할 때 신중해야 한다.
- 3) 일부 환자들에서 과민반응의 발생 위험이 더 높다는 증거가 축적되어 있다. 이 약의 최초 투여 후 병용하던 면역억제제를 조기에 중단한(예 : 이식 포기 또는 이식편의 조기 소실 때문에) 환자들 중에 일부가 이에 해당한다. 이러한 환자들 중 몇몇에서 추후 이식으로 인하여 이 약을 재 투여했을 때 급성 과민반응이 관찰되었다.
- 4) 이 약을 병용하거나 또는 그렇지 않은 면역억제요법을 받는 이식 환자들은 진행성

림프세포증식성 질환(예 : 림프종) 및 기회감염(예 : CMV) 이 나타날 위험이 증가될 수 있다. 임상시험에서 기회감염의 발생률은 이 약을 투여하였거나 또는 그렇지 않은 면역억제요법 군에서 유사하였다. 2 개의 5년 연장임상시험을 분석한 결과, 악성종양 및 림프세포증식성 질환의 발생률에 대한 이 약 투여군(21 명/295 명)과 위약(21 명/291 명)간의 차이점은 없었다.

- 5) 이 약이 운전이나 기계조작에 미치는 영향에 대한 것은 연구된 바 없다.
- 6) 이 약을 복용한 환자에게 생백신 또는 사백신의 효과나 생백신을 통한 감염의 전달은 연구된 바 없다. 그럼에도 불구하고 생백신은 면역이 저하된 환자에게 추천되지 않는다. 사백신은 면역이 저하된 환자에게 투여가능하다. 그러나 백신에 대한 반응은 면역이 저하된 정도에 의존적일 수 있다.
- 7) 심장 이식에서의 사용
 신장 이외의 다른 고형 장기 동종이식편 이식 환자에서의 급성 거부반응 예방을 위한 이 약의 유효성과 안전성은 입증되지 않았다. 심장 이식 환자들을 대상으로 한 소규모의 여러 임상시험에서 심정지(2.2%), 심방조동(1.9%), 심계항진(1.4%)과 같은 심각한 심장 관련 유해사례가 다른 유도 약물에 비해 이 약에서 좀 더 빈번하게 보고되고 있다.

5. 상호작용

- 1) 이 약은 면역글로불린이기 때문에 대사성 약물-약물 상호작용은 예상되지 않는다.
- 2) 172 명의 환자가 이 약을 투여 받은 임상시험에서 human antimurine antibody (HAMA) 반응이 보고되었다(임상적인 내약성에 대한 예측치는 없었다.). Muromonab-CD3 에 노출되지 않은 환자군에서의 발생률은 2 명/138 명이었고, muromonab-CD3 를 동시에 투여 받은 환자군에서는 4 명/34 명이였다. 이 약의 투여가 murine anti lymphocyte antibody 의 투여에 영향을 미치지 않는다.
- 3) 임상시험에서 이 약 투여군과 위약 투여군을 비교하였을 때 사이클로스포린 마이크로에멀전, 코르티코스테로이드, 아자티오프린, 미코페놀레이트모페틸 및 장기 이식 시 일상적으로 병용투여하는 다른 약물들에 의해 이 약 투여군에서의 유해사례가 증가하지는 않았다. 병용투여하는 약물로는 전신 항바이러스제, 항균제 및 항진균제, 진통제, 베타차단제 또는 칼슘채널차단제와 같은 항고혈압제, 이노제 등이 있다.
- 4) 최초의 3 상 시험에서 이식 후 첫 3 개월 동안 이 약 투여군의 14%와 위약 투여군의 27%에서 급성 거부반응이 나타나서 항체요법(OKT3 또는 ATG/ALG)으로 처치하였으며 위약 투여군과 비교 시 이 약 투여군에서 유해사례나 감염이 증가하지는 않았다.
- 5) 3 개의 임상시험에서 아자티오프린이나 미코페놀레이트모페틸을 포함한 3 종 치료요법과 병용하여 이 약의 사용을 연구하였다. 이 약의 총 클리어런스(total body clearance)는 사이클로스포린 마이크로에멀전과 코르티코스테로이드와의 병용 치료요법에 아자티오프린을 추가했을 때 평균 22% 감소하였고, 미코페놀레이트모페틸을 추가했을 때는 평균 51% 감소하였다.
- 6) 소아에서 이 약 투여기간 동안 백신, 감염 및 다른 항원 자극에 대한 면역반응이 저해되는지 여부 및 약물투여 종료후에도 이러한 저해반응이 지속되는지에 대해서는 알려지지 않았다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

- 1) 이 약은 임부에게 금기이다. 이 약은 임신 중과 모유 수유 중 노출된 젖먹이 신생아에게 잠재적으로 해로운 약리학적 효과를 갖고 있다.
- 2) 수유부의 경우 이 약 마지막 투여 후 16 주까지 수유하여서는 안 된다.
- 3) 가임기 여성은 이 약으로 치료 중 (치료 후 16 주까지) 피임해야 한다.
- 4) 사람을 대상으로 이 약의 수태능에 대한 영향을 시험한 데이터는 없다. 이 약이 동물의 수태능에 미치는 영향 가능성을 확인하는 시험은 실시되지 않았다.

7. 소아에 대한 투여

소아에 대한 사용 경험은 제한적이다.

8. 고령자에 대한 투여

고령자에 대한 사용 경험은 제한적이다. 환자가 이식 장기 및 병용투여하는 면역억제요법을 받아들인다고 절대적으로 확신하지 않는 한 이 약을 투여해서는 안 된다.

9. 과량투여시의 처치

- 1) 임상시험에서 이 약은 사람에게 단독으로는 60 mg 까지, 반복용량으로는 150 mg 까지 24 일 동안 투여된 적이 있으며 이때 예기치 않은 급성의 영향은 없었다.
- 2) 붉은 털 원숭이에 대한 13 주 회복기간을 가진 39 주 시험 결과, 최대 24 mg/kg/주 용량으로 투여 시 유해사례가 관찰되지 않았고, 이때 전신 노출도는 신장 이식 환자의 추천용량을 다른 병용 면역억제제와 투여하였을 때 전신 노출도 (AUC)의 1,000 배 이상이었다.

10. 기타

장기간의 발암성 시험과 생식, 발생독성 시험 중 이 약으로 인한 수태능 영향 가능성을 확인하는 비임상 시험은 실시되지 않았다.

11. 국내 시판 후 조사결과

국내에서 신장 이식 환자 683 명을 대상으로 실시한 시판 후 사용성적조사 결과, 유해사례 발현율은 43.34% (296 명/683 명, 638 건)이었고, 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응 발현율은 3.51% (24 명/683 명, 37 건)이며, 당뇨병 1.02% (7 명/683 명, 7 건), 1% 미만의 약물유해반응으로는 고콜레스테롤혈증, 고지혈증, 고혈당증, 복통, 알라닌아미노전이효소 상승, 혈중 크레아티닌 상승, 아스파라진산아미노전이효소 상승, 간기능 검사 비정상, 혈중 콜레스테롤 상승, 거대세포바이러스 감염, 요로감염, 파르보바이러스 감염, 이식 거부, 다양한 약물의 독성, 백혈구감소증, 대상성 포진, 피하기종, 한랭감, 빈맥이 보고되었다. 이 중 중대한 약물유해반응은 1.17% (8 명/683 명, 9 건)로 거대세포바이러스 감염 2 건, 복통, 혈중 크레아티닌상승, 요로감염, 이식 거부, 대상성 포진, 피하기종 각 1 건 이었다.

예상하지 못한 약물유해반응은 총 10 건 발생하였으며, 알라닌아미노전이효소 상승, 아스파라진산아미노전이효소 상승 각 3 건, 간기능 검사 비정상, 다양한 약물의 독성, 피하기종, 한랭감 각 1 건 이었다.

❖ **저장방법**

밀봉용기, 냉장보관(2~8℃)

❖ **최종개정년월일**

2018-08-11
