



# Rx only

# 1 vial

# Remsima<sup>®</sup>Inj.

# Infliximab

# 100 mg

# powder for concentrate for solution for infusion

○ 주석시약 셀트리온

● CELLTRION

① 감염: 임상시험에서 인플릭시맙 투여환자의 36%(평균 59주 추적) 및 위약 투여환자의 25%(평균 37주 추적)에서 감염이 보고되었는데, 이 감염은 치료되었다. 가장 자주 보고된 감염은 부비동염, 인후염, 기관지염을 포함한 호흡기계 감염과 비누기제 감염이었다. 인플릭시맙 투여군에서 종종독으로서는 폐렴, 연조직염, 농양, 피부 궤양, 패혈증, 세균 감염 등이 있었다. 임상시험에서 7건의 기회감염이 보고되었으 며 이는 푼디시아이드스 진균증 2건(2건은 치명적이었다), 히스토플라스마증 2건(2건은 치명적이었다), 폐포막낭충 1건, 노키리아 1건, 거대세포바이러스증 1건이었다. 결핵은 14명의 환자에서 보고되었는데, 그 중 4명은 속립성결핵으로 인해 사망하였다. 시판 후 조사에서는 파종결핵을 비롯한 다른 결핵의 사례들이 보고되었다. 대부분의 결핵 사례들은 인플릭시맙 투여 시작 후 2개월 이내에 발생하였으며 일부는 재발된 것일 수도 있다. 1년간의 위약 대조 RA Ⅱa 및 RA Ⅱ 시험에서, 매 8주마다 메토틀렉세이트를 병용 투여한 경우 인플릭시맙 투여환자의 5.3%와 위약 투여환자의 3.4%에서 종종 감염이 발생하였다. 인플릭시맙 투여 환자 924명 중, 1.7%에서 폐렴이 (위약군은 0.3%, 0.4%에서 폐렴이(위약군은 0.0%) 발생하였다. 0, 2, 6주에 무작위적 위약, 인플릭시맙 3 mg/kg 또는 인플릭시맙 10 mg/kg을 투여하고 8 주마다 메토틀렉세이트를 투여한 1,082명의 류마티스성 관절염 환자를 대상으로 한 22주간의 위약 대조 시험에서, 종종 감염은 인플릭시맙 3 mg/kg 투여군 또는 위약군(두 군 모두 1.7%)에서 보다 인플릭시맙 10 mg/kg 투여군에서(5.3%) 더 자주 보고되었다. 54주간의 크론병 Ⅱ 시험에서는, 누공성 크론병 환자의 15%에서 누공 관련 증상이 새로이 발생하였다. 궤양성 대장염 환자를 대상으로 한 임상시험 에서는, 인플릭시맙 투여군 환자의 27%(평균 4주 추적)와 위약 투여군 환자의 18%(평균 32주 추적)가 감염을 보고하였는데, 이 감염은 항균제로 치료되었다. 종종 감염을 포함하여 궤양성 대장염 환자에서 보고된 감염의 유형은 다른 임상시험에서 보고된 유형과 유사하였다. 여러 적응증에서의 시판 후 조사에서, 바이러스, 세균, 진균, 원충류를 포함한 다양한 병원균으로 인한 감염이 관찰되었다. 감염은 모든 신장 기관에서 발생되었고 인플릭시맙을 단독으로 투여받은 환자 또는 면역억제제와 병용 투여받은 환자에서 보고되었다. 종종 감염의 발현이 앞서 발열, 오한, 체중감소, 피로와 같은 전신 증상이 나타나기도 하였다. 대부분의 경우는 종종 감염의 발현에 앞서 감염 부위에 국한된 증상이나 징후가 선행할 수 있다. 일부 환자는 치명적인 결과로 나타났다. 보고된 사망률의 거의 50%는 감염과 연관되어 있었다. 속립성 결핵 및 폐포낭충에 생긴 결핵을 포함한 결핵(때때로 치명적이었다)이 보고되었다.

② 악성종양과 림프세포종식질환: 5,494환자 · 년(patient · year)에 해당하는 임상시험들에서 인플릭시맙을 투여받은 환자 5,780명 중 5건의 림프종과 26건의 비림프종 악성종양이 보고되었다. 반면 941환자 · 년(patient · year)에 해당하는, 1,600명의 위약을 투여받은 환자들에서는 림프종은 6.23건/100명 있었고 비림프종 악성종양은 12건이 보고되었다. 인플릭시맙의 임상시험들에 대한 장기 추적 조사 연구에서 5년간의 추적관찰 결과, 6,234환자 · 년(patient · year)(환자 3,210명) 중 57건의 림프종과 387건의 비림프종 악성종양이 보고되었다. 2005년 8월까지 시판 후 조사, 임상시험 및 등록 환자군에서 1,909건의 악성종양 의심 사례가 보고되었다(크론병 환자 중 321건, 류마티스성 관절염 환자 중 1,302건, 다른/미확인 질환 환자 중 286건). 이 중 347건이 림프종이었다. 이 기간 중 추정 노출은 1,909,934 환자 · 년(patient · year)이다. 현재 흡연자이거나 이전에 흡연자였던, 중증도에서 종종독에 만성 폐쇄성 폐질환 환자를 대상으로 실시한 탐색적 임상시험에서, 157명의 환자들(이 크론병 혹은 류마티스성 관절염 치료 용량의 인플릭시맙을 투여하였다. 이 중 9명에서 악성종양이 발생하였고, 12명의 림프종이 포함되었다. 추적 조사 기간의 중간값은 0.8년이었다(대상성률 5.7%(95% 신뢰구간 2.66%~10.6%)). 177명의 대조군 환자 중 12건의 악성종양이 보고되었다(추적 조사 기간의 중간값은 0.8년; 발생률 1.3%(95% 신뢰구간 0.03%~7.0%). 대다수의 악성종양은 폐 혹은 두경부에 발생했다. 시판 후 인플릭시맙을 투여받은 환자에서도 비호전성 림프종과 호전된 질환을 포함한 악성종양이 보고되었다. 인플릭시맙으로 치료받은 환자에서 드물게 긴박성 T-세포 림프종이 시판 후 조사에서 보고되었고, 대다수가 청소년 또는 젊은 청년 남성 크론병에 궤양성 대장염 환자였다.

③ 시판 후: 율성성독증(CNF) 환자에서 인플릭시맙을 평가하기 위한 제2상 연구에서, 인플릭시맙으로 치료받은 환자(특히 10 mg/kg, 즉 하가 된 최대 용량의 두 배 이상)의 용량으로 치료받은 환자에게 심부전 위험이 증가하는 것으로 나타났다. NYHA Class III~IV 인 율성성심부전 환자(좌심실 박출계수 ≤35%) 150명을 대상으로 한 임상시험에서는 6주간 3번에 걸쳐 인플릭시맙 5 mg/kg, 10 mg/kg 또는 위약을 투여하였다. 38주째 인플릭시맙을 투여받은 101명 중 9명(5 mg/kg 2명, 10 mg/kg 7명)이 사망하였으며 위약 투여군에서는 49명중 1명이 사망하였다. 위약에 비해 10 mg/kg과 5 mg/kg 투여군에서 호흡곤란, 저혈압, 심실증, 어지러움이 증가하는 경향이 있었다. 인플릭시맙은 경증의 심부전 환자에서는 연구된 바 없다. 시판 후 조사에서 인플릭시맙을 투여받은 환자 중 확인된 위험인자(precipitating factors)가 있을 때 심부전 악화가 보고된 바 있다. 또한 시판 후 조사에서 기존에 심혈관계 질환을 가진 환자 중 심부전증 포함, 드물게 새로이 발생한 심부전도 보고되었다. 이 환자 중 몇몇은 50세 미만이었다.

④ 주입관련 반응: 임상시험에서 주입관련 반응은 주입 도중 또는 주입 후 1~2시간 이내에 발생하는 모든 이상반응으로 정의되었다. 3상 임상 시험들에서 인플릭시맙 투여군 환자의 18%와 위약 대조군 환자의 5%가 주입 후 1시간 이내에 주입관련 반응을 경험하였다. 인플릭시맙으로 치료받은 환자를, 주 도입요법 기간 동안 주입관련 반응을 경험한 환자의 27%가 유지요법 기간 중에 주입관련 반응을 경험하였다. 유도요법 기간 중 주입관련 반응을 경험하지 않은 환자의 9%가 유지요법 기간 중에 주입관련 반응을 경험하였다. 인플릭시맙을 주입했을 때, 3%가 발열과 오한과 같은 불특정 증상을 나타내었고, 1%가 심폐질환(즉 흉통, 저혈압, 고혈압, 호흡곤란)을 나타내었고, 1% 미만이 기어올, 두드러기, 가려움/두드러기와 심폐 병용의 복합 증상을 나타내었다. 종종 주입관련 반응은 1% 미만에서 나타나며, 경련, 흉부생 발진, 저혈압 등이 나타났다. 주입관련 반응으로 인해 약 3%의 환자가 투약을 중단했으며, 모든 환자가 발생한 반응에 대한 치료를 받은 후, 혹은 모든 환자가 회복되었다. 류마티스성 관절염 환자의 임상시험(SAPK)에서 환자의 68%(1,040명) 중 68명(가) 90세 이하의 단독된 주입받은 한 번 이상 반응이 환자의 44%(1,040명) 중 454명(가) 60분 이하의 단독된 주입을 한 번 이상 받았다. 한 번 이상의 단독된 주입을 받은 인플릭시맙 투여군 환자에서 주입관련 반응은 환자의 15%에서 발생하였으며 중대한 주입관련 반응은 환자의 0.4%에서 발생되었다. 3상 임상시험들에서 면역조절제를 병용하거나 또는 병용하지 않으면서 인플릭시맙을 투여받은 환자들 중, 높은 주입속도0.6 mg/kg/2hr 또는 33 mg/kg/hr와 동등로 인플릭시맙을 투여받은 환자의 15~16%가 주입관련 반응을 나타내었고, 낮은 주입속도≤6 mg/kg/2hr로 인플릭시맙을 투여받은 환자는 13~19%가 주입관련 반응을 경험하였다. 높은 주입속도로 인플릭시맙을 투여받은 환자들은 0.4~0.5%가 중대한 주입관련 반응을 경험하였고, 낮은 주입속도로 인플릭시맙을 투여받은 환자들은 0.4~0.7%가 중대한 주입관련 반응을 경험하였다. 크론병 환자의 임상시험(SONIC)에서 인플릭시맙 단독투여를 받은 환자의 16.6%(27/163). 아자치오프린과 병용하여 인플릭시맙을 투여받은 환자의 5.0%(9/17). 아자치오프린 단독투여를 받은 환자의 5.6%(9/161)가 주입관련 반응을 나타내었다. 인플릭시맙 단독투여를 받은 환자 중 한 명이 중대한 주입관련 반응을 경험하였다. 인플릭시맙에 대한 항체가 생긴 환자가 주입관련 반응을 더 잦아( 2~3배) 나타내는 것 같았다. 면역억제제를 병용 투여하는 것이 주입관련 반응의 빈도를 감소시키는 것 같았다. 시판 후 조사에서 의하면 아나필락시스와 반응 (인 · 후두 부종, 종종독의 기관지경축), 발진이 발현된 증상은 인플릭시맙과 관련이 있었다. 시판 후 조사에서 인플릭시맙의 주입 도중 또는 주입 후 2시간 이내에 일시적 시각상실과 심근허혈/삼근경색이 발생한 것이 보고되었다. 주입 후 24시간 이내에 발생한 뇌혈관사고, 심근허혈/삼근경색 (일부는 치명적임) 및 부정맥도 보고되었다.

⑤ 재투여 후의 주입관련 반응: 류마티스성 관절염, 크론병 및 건선 임상시험에서 휴약기 후 인플릭시맙의 재투여 시 표준 유지요법보다 주입 관련 반응의 발현율이 높게 나타났다. 종종독 및 종종독 건선 환자에서 종종독의 재발 후 유도요법으로 재투여(최대 0, 2, 6, 14주에 4회 주입)하는 군과 유지요법으로 장기 투여하는 군에서 유효성과 안전성을 평가하기 위한 임상시험이 실시되었다. 종종독 이러한 면역억제제와 병용 투여받지 않았다. 재투여는 환자 중 4%(8/219)가 종종 주입관련 반응을 경험한 것에 반하여, 유지요법군에서는 1% 미만(1/222)이었다. 종종 주입관련 반응의 대부분은 2주째의 2회 주입 시 발생하였다. 마지막 유지용량과 첫 번째 재유도용량 간의 간격은 35~231일이었다. 종종독으로는 호흡곤란, 두드러기, 인면부종, 저혈압 등이 포함되었다. 모든 경우, 인플릭시맙의 투약을 중단하고/거나 징후와 증상이 완전히 소실되면 다른 치료를 실시하였다.

⑥ 지연형 반응/재투여 후의 반응

• 건선 건선: 2년 시험에서, 인플릭시맙을 투여받은 환자의 약 1%가 일반적으로 혈청병으로 보고되는 지연형 과민성 능력이 있는 반응 또는 관절염 및/또는 근육통과 발열 및/또는 발진의 복합 증상을 경험하였다. 이러한 반응은 일반적으로 반복 주입 후 2주 이내에 발생하였다.

• 크론병: 크론병 환자 4명 중 37명은 2~4년간 인플릭시맙을 투여하지 않은 후 인플릭시맙으로 재투여한 시험에서, 10명의 환자가 주입 후 3~12주에 발현되는 이상반응을 경험하였으며, 그 중 6건은 2주째로 간주되었다. 종종독 징후로는 발열 및/또는 발진 시 4번의 근육통 및/또는 관절염이 있었으며, 몇몇 환자는 또한 가려움, 설, 소 일습 부종, 어러곤란, 두드러기, 인후통, 두통을 경험하였다. 이러한 이상 반응은 지금은 사용되지 않는 약제를 투여받은 환자의 39%(9/23)와 동결건조제를 투여받은 환자의 7%(1/14)에서 발생되었다. 이러한 반응 의 발현이 재제가 다른 것에서 유래한 것인지 결정하기는 임박하지가 충분치 않다. 모든 경우 약제의 증상과 발현은 상당히 일치되거나 치료한 후 소멸되었다. 1~2년의 휴약기 후에 이러한 사례들의 발현율에 대한 충분한 자료가 없다. 이러한 사례들은 임상시험과 시판 후 조사에서 환자들 간격이 1년 이내인 경우에만 드물게 관찰되었다. 크론병 환자에서 반복 주입을 한 일년 기의 임상시험 (ACCENT 1)에서, 혈청병형 반응의 발현율은 2.4%이었다.

⑦ 면역원성: 인플릭시맙 1~20 mg/kg의 단독용량 또는 반복용량으로 행한 임상연구에서, 인플릭시맙에 대한 항체는 면역억제제를 받은 환자 중 14% 및 면역억제요법을 받지 않은 환자 중 24%에서 검출되었다. 메토틀렉세이트와 함께 인플릭시맙의 반복 권장용량을 투여받은 류마티스성 관절염 환자를 중 8%에서 인플릭시맙에 대한 항체를 나타냈다. 메토틀렉세이트와 병용 또는 단독으로 인플릭시맙 5 mg/kg을 투여받은 건선성 관절염 환자 중 15%메토틀렉세이트 병용 환자 중 4%, 메토틀렉세이트 병용하지 않은 환자 중 28%)가 항체를 나타내었다. 크론병 유지요법으로 인플릭시맙을 투여받은 환자의 약 6~13%가 인플릭시맙에 대한 항체를 생성했으며 이는 단기간 임상시험은 환자 발생빈도 2~3배이다. 반복분적 항체가 있으므로 응성결과가 인플릭시맙에 대한 항체의 존재를 부정하는 것은 아니다. 인플릭시맙에 대한 고역가의 항체를 나타낸 환자에서는 유효성이 감소된다는 증거가 있었다. 면역조절제를 병용하지 않고 인플릭시맙 유지요법으로 치료 받은 건선 환자 중 약 28%에서 인플릭시맙 항체가 생성되었다.

⑧ 간 · 담도계: 인플릭시맙을 투여한 임상시험에서 경증-중증도의 ALT 및 AST 상승이 보고되었다. 이들은 심각한 간손상으로 이어지지는 않았다. 정상치보다 5배 이상 높은 ALT 상승이 보고되었다(‘표 2’ 참조). 인플릭시맙을 단독 투여 시 더 많은 면역억제제와 병용 투여했을 때 대조군에 비해 인플릭시맙 투여군에서 더 많은 비율의 환자가 아미노전아미노산(ALT가 더 자주 상승)을 나타냈다. 대부분의 아미노전아미노산 상승은 일시적이었다. 소수의 환자에서는 더 오래 지속되었다. 대부분 ALT 및 ALT 상승을 보인 환자들은 무효성이었으며, 호소치 이상은 인플릭시맙 투여 지속 여부 또는 병용 투여 약물 병용과 상관없이 종종 또는 해소되었다.

[표 2. 인플릭시맙의 임상시험에서 ALT가 상승된 환자의 비율]

적응증	환자수		추가적인 증진값(주) <sup>a</sup>		>에서 <3×ULN		≥3×ULN		≥5×ULN	
	위약	인플릭시맙	위약	인플릭시맙	위약	인플릭시맙	위약	인플릭시맙	위약	인플릭시맙
류마티스성 관절염 <sup>b</sup>	375	1,087	58.1	58.3	24.0%	34.4%	3.2%	3.9%	0.8%	0.9%
크론병 <sup>c</sup>	324	1,034	53.7	54.0	24.1%	34.9%	2.2%	4.9%	0.0%	1.5%
어린이 및 청소년 크론병	N/A	139	N/A	53.8	N/A	18.2%	N/A	4.4%	N/A	1.5%
궤양성 대장염	242	482	30.1	30.0	12.4%	17.4%	1.2%	2.5%	0.4%	0.6%
어린이 및 청소년 궤양성 대장염 <sup>d</sup>	N/A	60	N/A	49.4	N/A	16.7%	N/A	6.7%	N/A	1.7%
강직성 척추염	76	275	24.1	101.9	14.5%	51.1%	0.0%	9.5%	0.0%	3.6%
건선성 관절염	98	191	18.1	39.1	16.3%	49.5%	0.0%	6.8%	0.0%	2.1%
판선 건선	281	1,175	16.1	50.1	23.8%	49.4%	0.4%	7.7%	0.0%	3.4%

<sup>[1]</sup> 인플릭시맙 투여군은 인플릭시맙과 메토틀렉세이트를 모두 병용하였으며, 위약 투여군은 메토틀렉세이트만 병용 받았다.

<sup>[2]</sup> 2개의 크론병 임상 시험(ACCENT 1과 ACCENT 1에서)은 인플릭시맙을 임상시험에 포함하여 500mg 주사 용량인 5 mg/kg을 투여하고, 위약(제어)은 위약을 투여할 때, 위약 유지군으로 무작위 배정된 다음 인플릭시맙으로 교차투여된 환자는 ALT 분석에서 인플릭시맙군에 포함됨.

<sup>[3]</sup> 추가적인 증진값은 투여된 환자를 기준으로 함.

<sup>[4]</sup> C016872 자료

⑨ 항핵항체(antinuclear antibodies, ANA) / 이종나선(DNA) 항체: 임상시험에서 임상시험 참여 전(baseline) ANA 음성이었던 인플릭시맙 투여 환자 중 약 절반이 임상시험 기간 중 양성을 나타내었으며 위약 투여군에서는 약 1/501 양성으로 나타났다. 항Ds DNA 항체는 인플릭시맙 투여군의 약 17%와 위약 투여군 환자의 0%에서 양성이었다. 최종평가 시 인플릭시맙 투여군 환자의 57%는 항Ds DNA 항체 양성을 유지하였다. 그러나 류푸스 및 류푸스양 증후군은 때때로 보고되었다.

2) 류마티스성 관절염 환자 1,304명, 크론병 환자 1,106명, 궤양성 대장염 환자 484명, 강직성 척추염 환자 202명, 건선성 관절염 환자 293명, 판선 건선 환자 1,373명, 기타 질환 환자 17명을 포함하여 인플릭시맙을 투여받은 환자 4,779명으로부터의 안전성 자료가 있다. 6세 이상 주입받은 류마티스성 관절염 환자의 5% 이상에서 보고된 이상반응은 표 3에 나열 있다. 인플릭시맙을 투여받은 류마티스성 관절염, 강직성 척추염, 건선성 관절염, 판선 건선, 크론병 환자에서 관찰된 이상반응의 유형과 빈도는 보통만 제외하고 유사하였다. 보통은 인플릭시맙을 투여받은 크론병 환자의 26%에서 발생하였다. 크론병 연구에는, 의미 있는 비교를 할 수 있는, 인플릭시맙을 한 번도 투여받지 않은 환자의 수와 추적기간이 충분치 않았다.

[표 3. 인플릭시맙을 4회 이상 주입받은 류마티스성 관절염 환자의 5% 이상에서 보고된 이상사례]

	위약 투여군 (n=350)	인플릭시맙 투여군 (n=1,129)	평균 투여기간	59주	66주
평균 투여기간	59주	66주			
위장관계			가려움증	2%	7%
오심	20%	21%	진신 피로	7%	9%
복통	8%	12%	미로	7%	8%
설사	17%	12%	저항기간 발열	4%	7%
소화불량	12%	10%	모로리나증	3%	5%
호흡기계			중추와 말초 신경계 두통	14%	18%
상기도감염	25%	32%			
부비동염	8%	14%	근골격계	5%	8%
인후염	8%	12%	요통	7%	8%
기침	9%	12%	관통증		
기관지염	8%	10%	비노기계		
피부	5%	8%	오로감염	6%	8%
피부와 부속기관			심혈관계		
발진	5%	10%	고혈압	5%	7%

임상시험은 매우 다양한 조건에서 수행되기 때문에, 한 약제의 임상시험에서 관찰된 이상반응들은 다른 약제의 임상시험에서의 이상반응들과 직접 비교될 수 없으며, 이것으로 실제 진료 시 보다 광범위한 환자군에서의 비율을 예측할 수 없다. 임상시험에서 가장 자주 보고된 중대한 이상사례는 감염이었다. 이외의 중대한, 의학적적으로 연관성이 있는 이상사례(0.2% 이상) 또는 발현빈도별로 임상적으로 유의한 이상사례는 다음과 같다.

- 전신: 알레르기 반응, 항력약 이탈, 부종, 수술/시술 후유증
- 혈액계: 범혈구감소증
- 심혈관계: 순환 부전, 저혈압, 실신
- 위장관계: 변비, 위장관 출혈, 무력 장애쇄, 장폐쇄, 장근종, 장염결, 헤장염, 복막염, 직장종증
- 중추와 말초 신경계: 수막염, 신경염, 말초신경병증, 어지러움
- 심박수와 리듬: 부정맥, 서맥, 심정지, 빈맥
- 간담도계: 담도성 통증, 담낭염, 담석증, 간염
- 대사영양장애: 탈수
- 근골격계: 추간판탈출증, 힘줄 장애
- 심근, 심내막, 심방막, 심장동맥 판막: 심근경색
- 혈소판, 출혈, 응고: 혈소판감소증
- 중앙: 기저세포, 유방, 림프종
- 정신계: 혼돈, 자살충동
- 적혈구: 빈혈, 용혈성 빈혈
- 생식기계: 생리 불순
- 저항 기전: 연조직염, 패혈증, 혈청병
- 호흡기계: 성인 호흡곤란증후군, 하기도 감염(폐렴 포함), 흉막성출, 흉막염, 폐부종, 호흡부족
- 피부와 부속기관: 발한증각, 궤양
- 비노기계: 신경색, 신부전
- 혈관(심양외): 뇌경색, 색색전, 혈전정맥염
- 백혈구와 세균과피지: 백혈구감소증, 림프절병증

## 3) 백혈군에 대한 추가 정보: 어린이 및 청소년

(1) 어린이 및 청소년 크론병 환자

어린이 및 청소년 크론병 환자 대상 인플릭시맙의 임상시험(REACH)에서 다음의 이상사례가 성인 크론병 환자에서도 어린이 및 청소년 크론병 환자에서 더 자주 보고되었다. 빈혈(10.7%), 혈변(9.7%), 백혈구감소(8.7%), 홍조(8.7%), 바이러스 감염(7.8%), 호중구감소증(6.8%), 뼈의 골절(6.8%), 세균 감염(5.8%), 호흡기 알레르기 반응(5.8%), 기타 특별 고려사항은 아래와 같다.

① 주입관련 반응: 전반적으로, REACH에서, 무작위 배정된 환자의 17.5%가 하나 이상의 주입관련 반응을 경험하였다. 중대한 주입관련 반응은 없었으며, REACH에서 2명의 환자가 중대한 하나-인플릭시맙 반응을 나타내었다.
② 면역원성: 인플릭시맙에 대한 항체는 39%(2.9%)의 어린이 및 청소년 환자에서 검출되었다.
③ 감염: REACH 시험에서, 감염은 인플릭시맙을 투여받은 무작위 배정된 환자의 56.3%에서 보고되었다. 감염은 12주마다 주입받은 환자에서 보다 8주마다 주입을 받은 환자에서 더 빈번하게 보고되었다(각각 38.0%, 73.6%). 상기도 감염은 8주 유지요법군에서는 3명, 12주 유지요법군에서는 4명의 환자에게 보고되었다. 가장 자주 보고된 감염은 상기도 감염과 인후염이었다. 가장 자주 보고된 심각한 감염은 농양이었다. 폐렴은 3례(심각한 폐렴은 1례), 대상포진은 2례(2예 모두 심각하지 않았음)가 보고되었다.

④ 시판 후 경험: 이 사례들은 전체 크기를 모르는 집단으로부터 자발적으로 보고되기 때문에, 빈도를 정확하게 추정하거나 인플릭시맙에 노출과의 인과 관계를 성립시키는 것이 항상 가능하지는 않다. 어린이 및 청소년년에서의 시판 후 경험에서 가장 자주 보고된 중대한 이상사례는 기회감염과 결핵을 포함한 감염(때로 치명적이었다), 주입관련 반응, 과민반응이었다. 어린이 및 청소년년에서 인플릭시맙의 시판 후 자발적 중대한 이상사례로는 긴박성 T-세포 림프종 포함 악성종양, 일시적 간효소의 이상, 류푸스양 증후군, 저항항체 양성 등이 있었다.

(2) 어린이 및 청소년 류마티스성 관절염 환자

인플릭시맙을 메토틀렉세이트 투여에도 불구하고 류마티스성 관절염이 활성인 어린이 및 청소년(4~17세) 환자 120명을 대상으로 임상시험을 하였다. 환자는 메토틀렉세이트와 병용하여, 인플릭시맙 3 또는 6 mg/kg을 3회 용량 유도요법(각각 0, 2, 6 주 또는 14, 16, 20주를 투여)고 8주마다 유지요법을 받았다.

① 주입관련 반응: 주입관련 반응은 3 mg/kg을 투여받은 어린이 및 청소년 류마티스성 관절염 환자의 35%에서, 6 mg/kg을 투여 받은 환자의 17.5%에서 발생하였다. 가장 흔한 주입관련 반응은 구토, 발열, 두통, 저혈압이었다. 인플릭시맙 3 mg/kg 투여군에서, 60%의 환자 중 48명이 심각한 주입관련 반응을 나타내었고 39명의 환자가 아나필락시스 가능성이 있는 반응을 보고 하였다(이 중 29명은 심각한 주입관련 반응을 나타낸 환자였다). 6 mg/kg 투여군에서, 57명의 환자 중 29명이 심각한 주입관련 반응을 나타내었고, 그 중 한 명이 아나필락시스 가능성이 있는 반응을 보고하였다. 심각한 주입관련 반응을 경험한 68명의 환자 중 29명은 인플릭시맙을 짚은 시간 내(2시간 미만) 주입받았다.
② 면역원성: 인플릭시맙에 대한 항체는 3 mg/kg 투여군 환자의 38%에서, 6 mg/kg 투여군 환자의 12%에서 발생하였다. 항체가 6 mg/kg 투여군에서 보다 3 mg/kg 투여군에서 현저히 높았다.
③ 감염: 메토틀렉세이트와 인플릭시맙 3 mg/kg을 52주간 병용 투여받은 어린이의 68%(41/60)과 메토틀렉세이트와 인플릭시맙 6 mg/kg을 38주간 병용 투여받은 어린이의 65%(37/57)가 감염을 경험하였다. 가장 자주 보고된 감염은 상기도 감염, 인후염 이었고 가장 자주 보고된 중증의 감염은 폐렴이었다. 이외에 관찰된 감염으로는 한창 1명에서 일차 수두감염과 한창 1명에서 대상포진이 있었다.

(3) 어린이 및 청소년 궤양성 대장염 환자

이상사례와 중대한 이상사례를 경험한 환자의 비율은 어린이 및 청소년 궤양성 대장염과 성인 궤양성 대장염 임상시험 (ACT1과 ACT2)에서 전반적으로 일치했다. 어린이 및 청소년 궤양성 대장염 임상시험(Study Peds UCE)에서, 가장 흔하게 보고된 이상사례는 궤양성 대장염의 악화로, 8주마다 주입받은 환자보다 12주마다 주입을 받은 환자에서 더 크게 나타났다. ACT1과 ACT2 시험에서, 가장 흔하게 보고된 이상사례는 두통이었다. 이 3개의 임상시험에서 가장 흔하게 보고된 중대한 이상사례는 질환의 악화였다.

감염은 Study Peds UCE에서 인플릭시맙으로 치료받은 60명의 환자 중 31명(51.7%)에서 보고되었으며 22명(36.7%)은 경구 또는 비경구 항균제 치료가 필요했다. Study Peds UCE에서 감염을 경험한 환자의 비율은 어린이 및 청소년 크론병 임상시험 (REACH)에서의 비율과 유사했으나 신인 궤양성 대장염 임상시험(ACT1과 ACT2)에서의 비율은 높았다. 12 주마다 주입을 받은 환자보다 8주마다 주입을 받은 환자에서 감염이 더 빈번하게 보고되었던 REACH에는 달리, Study Peds UCE에서는 감염의 전체적인 비율이 8주(13/22(59.1%))와 12주(14/23(60.9%)) 유지요법군에서 유사했다. Study Peds UCE에서 심각한 감염은 8주 유지요법군 22명의 환자 중 3명(13.6%)에게서, 12주 유지요법군 23명의 환자 중 3명(13.0%)에게서 보고되었다. 모든 치료받은 환자들에게서 가장 흔하게 보고된 호흡기계 감염은 상기도 감염(7/60(11.7%)과 인두염 (5/60(8.3%))이었다. 치료군에서 항형 이상성의 환자에게서 발생한 항균제 치료를 요하는 감염은 인두염(4/60(6.7%)), 요로감염(4/60(6.7%))과 기관지염(2/60(3.3%))이었다. 인플릭시맙으로 치료받은 60명의 환자 중 8명(13.3%)이 하나 또는 그 이상의 주입반응을 경험하였으며, 8주 유지요법에서 22명 중에 4명(18.25%), 12주 유지요법에서 23명 중에 3명(13.0%)이었다. 심각한 주입관련 반응은 보고되지 않았다. 모든 주입관련 반응은 중증도가 경증 또는 중증중이었다.

인플릭시맙에 대한 항체는 54주 동안 4명(7.7%)의 환자에서 측정되었다. Study Peds UCE 시험에서, 6세에서 11세(15/60(25.0%))의 환자보다 12세에서 17세(45/60(75.0%))의 환자가 더 많았다. 각 군의 환자 수가 작아서 나이가 이상사례에 미치는 영향에 대한 명확한 결론을 내리지는 어려웠다. 나이가 많은 군에서는 나이가 어린 군에서 중대한 이상사례나 이상사례로 인한 악률중간의 비율이 더 높았다. 감염을 경험한 환자의 비율 또한 나이가 어린 군에서 더 높았지만, 중대한 감염에 있어서는 두 나이 군간에 비율이 유사했다. 전반적인 이상사례나 주입관련 반응의 비율은 6세에서 11세와 12세에서 17세 나이군 간에 유사했다.

## 4) 국내 시판 후 조사결과

국내에서 4년 동안 1,357명(크론병 및 궤양성 대장염 환자 417명, 강직성 척추염 환자 531명, 류마티스성 관절염, 판선 건선 및 건선성 관절염 환자 409명)을 대상으로 실시한 시판 후 사용성적조사 결과, 이상사례 발현율은 39.06%(530명/ 1,357명, 1,006.2)이었고, 이 중 본 제와 인과관계를 배제할 수 없는 약물이상반응 발현율은 13,344(181명/1,357명, 261)건이며, 가려움증 1,474(20명/1,357명, 24건), 두드러기 1,116(15명/1,357명, 16건), 발진 0,888(12명/1,357명, 14건), 비두드림 0,744(10명/1,357명, 10건), 알러지아미노산(효소증) 0,666(9명/1,357명, 9건), 아스파르테아미노산(효소증) 0,524(7명/1,357명, 7건), 소화도감염 0,446(6명/1,357명, 6건), 과민반응 0,376(5명/1,357명, 5건), 폐렴 0,299(4명/ 1,357명, 5건), 아나필락시스반응, 결핵, 심계항진 각 0,299(4명/1,357명, 4건), 홍조 0,222(3명/1,357명, 4건), 어지러움, 단순포진, 요로감염, 파종성결핵, 전신 가려움증, 대상포진, 트랜스아미나제상승, 두통, 주입관련반응, 호흡곤란 각 0,222(3명/1,357명, 3건), 근육통, 관통증 각 0,15%(2명/1,357명, 3건), 오한 0,074(1명/1,357명, 2건), 전신홍반 0,074(1명/ 1,357명, 2건), 복부불편감, 변비, 소화불량, 위장장애, 오심, 부종, 연조직염, 모낭염, 손발톱진균증, 금성괴사성신우신신, 간효소상승, 감각이상, 객담성기침, 건선, 전신발진, 지루성피부염이 각 0,15%(2명/1,357명, 2건), 빈혈, 백혈구 감소증, 림프절염, 호흡구감소증, 안구건조증, 포도막염, 부통, 상복부통, 궤양성대장염악화, 크론병악화, 설사, 가슴불편감, 흉통, 악효과지연, 효과없는약물, 전신부종, 금성주입관련 반응, 말초부기, 발열, 약물유발성간손상, 아나필락시스쇼크, 세균성관절염, 전신백선, 기면지연, 거대세포바이러스, 세균성상처감염, B형간염, 헤르페스바이러스감염, 폐렴, 비염, 패혈증, 비장결핵, 위장관결핵, 얼굴불균질증, 손굴절, 연연은단백질증각, 간기능검사이상, 위양성대장염, 폐결핵, 비염, 패혈증, 비장결핵, 위장관결핵, 얼굴불균질증, 손굴절, 연연은단백질증각, 간기능검사이상,

축삭성림프절, 고지질혈증, 요통, 관절강직, 근육연축, 근골격통증, 다발성관절염, 위양, 소뇌성응동실소, 감각이상, 기침, 운동성호흡근단, 후두부종, 구강인두통증, 흉막삼출, 쿨롱, 어드름, 탈모, 여드름성피부염, 습진, 발한증각, 과민성혈관염, 피부부종, 두드러기, 피부발적, 피부병변이 각 0,074(1명/1,357명, 1건) 보다되었다.

중대한 이상사례 발현율은 7,522(102명/1,357명, 148.2)이며, 폐렴 0,446(6명/1,357명, 7건), 부통 0,299(4명/1,357명, 6건), 관통증 0,376(5명/1,357명, 5건), 구토 0,222(3명/1,357명, 5건), 금성괴사성신우신신, 결핵, 궤양성대장염악화 각 0,299(4 명/1,357명, 4건), 오한 0,15

바이알 마개를 열고 알코올 솜으로 닦는다. 고무마개의 중앙에 주사기 바늘을 넣어 주사용 증류수를 바이알의 유리벽을 따라 넣는다. 진공상태가 유지되지 않은 바이알은 사용하지 않는다. 바이알을 가만히 돌려 분말을 용해시킨다. 이 때, 지속적인가나 격렬한 교반은 피하며, 절대로 흔들지 말아야 한다. 거품이 형성될 수도 있다. 용액을 5분간 그대로 둔다. 용액이 무색에서 옅은 황색/유백색인지 확인한다. 인플릭시맴은 단백질이므로 미세한 반투명 입자가 약간 나타날 수 있다. 만일 불투명한 입자, 변색 또는 그 밖의 이물질이 존재하면 사용해서는 안 된다.

3) **조제할 이 약의 총 용액을 0.9% 생리식염 주사액으로 희석하여 250 mL가 되도록 한다.** 조제할 이 약의 총 용량과 같은 분량을 0.9% 생리식염 주사액 250 mL 병 또는 주입백으로부터 빼내고 조제할 이 약의 총 분량을 서서히 주입한다. 부드럽게 혼합한다.

4) **주입용액은 2 mL/분 이하의 속도로 2시간 이상에 걸쳐 투여하며, 일렬의(in-line), 멸균성 비발열성 단백질용액이 적게 되는 필터(구멍크기 1.2  $\mu$ m 이하)를 가진 주입세트를 사용한다.** 인플릭시맴은 보존제를 함유하고 있지 않으므로, 용해 및 희석한 3시간 이내에 주입을 시작할 것이 권장된다. 인플릭시맴을 철저한 무균상태에서 용해, 희석하였다면 이 주입액은 2~8°C에서 보관하였을 때 24시간 이내에 사용할 수 있다. 사용하고 남은 용액은 버린다.

5) 이 약은 다른 약물과 병용 투여 하였을 때의 물리적, 생화학적 배합적합성에 대한 연구는 수행된 바 없으므로, 이 약과 다른 약물과 병용하여 같은 정맥주입 관에 넣지 않도록 한다.

6) **투여 전 육안으로 주사액의 변색 및 미립자 혼입여부를 관찰한다.** 불투명한 입자, 변색, 이물질이 육안으로 보이면 사용하지 않는다.

7) 사용하고 남은 용액은 버린다.

## 12. 저장상의 주의

- 1) 냉장온도(2~8°C)에서 보관한다.
- 2) 유효기간이 지난 약은 사용해서는 안 된다.

## 13. 기타

### 1) 대조약과의 동등성

이 약은 품질, 비입상, 임상 시험 결과 대조약과의 동등성이 입증되었다.

2) 이 약과 대조약의 동등성을 증명하기 위한 임상시험에서 류머티스성 관절염 환자와 강직성 척추염 환자 총 439명에게 이 약을 투여하였다. 250명의 강직성 척추염 환자를 대상으로 진행된 임상약리시험에서 항정상태인 치료 후 22주와 30주 사이에 혈중농도 곡선하면적(AUC<sub>t</sub>) 및 최대 혈장농도(C<sub>max</sub>)에서 약물동태학적으로 동등하게 나타났다. 606명의 류머티스성 관절염 환자를 대상으로 진행된 치료적 확증시험에서 치료 후 30주차에 임상반응(ACR20)을 달성한 시험대상자의 비율은 이 약을 투여한 군(60.9%(184/302))과 대조약군(58.6%(178/304))이 통계학적으로 동등하게 나타났다.

## 【저장방법】

밀봉용기, 냉장보관 (2~8°C)

## 【사용기한】

외부포장에 표시된 사용기한 내에 사용하십시오.

## 【포장단위】

1 바이알/갑

\* 본 의약품은 엄격한 품질관리를 필한 제품입니다. 만약, 구입 시 사용기한이 경과되었거나 변질, 변색, 오염, 손상된 제품일 경우에는 구입처를 통하여 교환하여 드립니다.

\* 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지 면에서 바람직하지 않습니다.

어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관하십시오.

이 설명서 작성일자 (2017년 12월 22일) 이후 변경된 내용은  
셀트리온 제약 홈페이지 [www.celltrionph.com](http://www.celltrionph.com) 또는 전화 080-850-3611(~2)에서 확인하실 수 있습니다.

주식회사 셀트리온  
CELLTRION

제조사 : ㈜셀트리온

인천광역시 연수구 아카데미로 51번길 20 (송도동)  
[www.celltrion.com](http://www.celltrion.com)

판매자 : ㈜셀트리온 제약

서울시 송파구 중대로 135, 17층 (가락동, 아이티벤처타워 서관)  
소비자상담번호 : 080-850-3611(~2) / [www.celltrionph.com](http://www.celltrionph.com)