

사용상의주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 이 약 및 이 약의 구성성분에 대해 과민증의 병력이 있는 환자
- 2) 투여 관절강에 감염 또는 심한 염증이 있는 환자
- 3) 투여부위의 피부에 감염 또는 피부질환이 있는 환자

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 1) 다른 약물에 대해 과민증의 병력이 있는 환자
- 2) 간장애 또는 그 병력이 있는 환자

3. 이상반응

1) 중대한 이상반응

쇼크: 쇼크 증상이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고, 이상이 나타난 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.

2) 슬(무릎)골관절염 환자를 대상으로 하이히알플러스주를 대조군으로 한 이 약의 임상시험(HU-025 P3)에 등록된 303명의 시험대상자 중 276명의 시험대상자에게 이 약 또는 하이히알플러스주를 관절강 내 투여한 이후 국소부위 이상반응 발현빈도는 이 약 투여군 62.77%(86/137명), 하이히알플러스주 66.91%(93/139명)이었으며, 보고된 국소부위 이상반응은 아래 표 1.과 같다.

표 1. 이 약의 임상시험(HU-025 P3)에서 보고된 국소부위 이상반응

국소부위 이상반응	이 약 투여군(137명) n (%)	하이히알플러스주 투여군(139명) n (%)
통증	77 (56.20)	81 (58.27)
열감	49 (35.77)	60 (43.17)
부종	32 (23.36)	29 (20.86)
발적	30 (21.90)	26 (18.71)

중증 이상반응은 통증 (이 약 9.5%, 하이히알플러스주 10.0%), 부종 (이 약 8.8%, 하이히알플러스주 7.9%), 발적 (이 약 5.8%, 하이히알플러스주 2.9%) 순으로 보고되었다.

이 약 투여 후 국소부위 이상반응이 있었던 시험대상자에서 있어, 통증은 평균 7.84 ± 8.87 일(대조군 5.83 ± 4.12 일), 열감은 평균 3.86 ± 3.04 일(대조군 3.90 ± 3.15 일), 발적은 평균 3.40 ± 2.94 일(대조군 3.08 ± 2.26 일), 부종은 평균 9.19 ± 18.08 일(대조군 5.34 ± 8.73 일) 지속되었으며, 대부분 특별한 처치 없이 소실되었다.

무릎골관절염 환자 대상 이 약의 재 투여 임상시험(HU-025 P3)에서 관절강 투여에 따른 국소부위 이상반응 발현빈도는 이 약 1차 투여 후 62.77% (86/137명), 재 투여 후 36.78% (32/87명)이었다. 보고된 국소부위 이상반응은 아래 표2와 같다. 중대한 이상반응은 없었다.

표 2. 이 약의 재투여 임상시험(HU-025 P3)에서 보고된 국소부위 이상반응

국소부위 이상반응	이 약 1차 투여군(137명) n (%)	이 약 재투여 후(87명) n (%)
통증	77 (56.20)	32 (36.78)
열감	49 (35.77)	13 (14.94)
부종	32 (23.36)	10 (11.49)
발적	30 (21.90)	8 (9.20)

중증 이상반응은 통증 (이 약 6.9%, 하이히알플러스주 4.7%), 부종 (이 약 6.9%, 하이히알플러스주 2.4%), 발적 (이 약 3.5%, 하이히알플러스주 1.2%) 순으로 보고되었다.

이 약의 재투여 후 국소부위 이상반응이 있었던 시험대상자에서 있어, 통증은 평균 5.75 ± 5.73 일(대조군 3.61 ± 2.89 일), 열감은 평균 3.23 ± 2.89 일(대조군 2.79 ± 3.38 일), 발적은 평균 3.38 ± 3.62 일(대조군 2.00일), 부종은 평균 3.70 ± 3.13 일(대조군 1.67 ± 0.58 일) 지속되었으며, 대부분 특별한 처치 없이 소실되었다.

3) 슬(무릎)골관절염 환자를 대상으로 하이히알플러스주를 대조군으로 한 이 약의 임상시험(HU-025 P3)에 등록된 303명의 시험대상자 중 276명의 시험대상자에게 이 약 또는 하이히알플러스주를 관절강 내 투여하였을 때 이 약과의 인과관계여부와 관계없이 발생한 국소부위 반응을 제외한 이상반응 발현빈도는 이 약 투여군에서는 21.17% (29/137명, 50건), 하이히알플러스주 투여군에서는 28.78% (40/139명, 73건)이었다. 대부분 경증(80.00 %)에서 중등증(16.00%)이었다. 이 약 투여군에서 1% 이상의 발현빈도로 보고된 이상반응은 아래 표 3.과 같다.

표 3. 이 약의 임상시험(HU-025 P3)에서 1% 이상 보고된 이상반응

이상반응	이 약 투여군(137명) n (%)	하이히알플러스주 투여군(139명) n (%)
비인두염	5 (3.65)	11 (7.91)
독감	0 (0)	2 (1.44)
요통	4 (2.92)	3 (2.16)
관절통	4 (2.92)	2 (1.44)
경부통(neck pain)	0 (0)	3 (2.16)
근골격통	0 (0)	2 (1.44)

사지통증	2 (1.46)	0 (0)
만성위염	3 (2.19)	0 (0)
구토	2 (1.46)	0 (0)
두통	1 (0.73)	3 (2.16)
감각이상	2 (1.46)	2 (1.44)
말초부종	4 (2.92)	1 (0.72)

슬(무릎)골관절염 환자 (87명) 대상 이 약의 재 투여 임상시험(HU-025 P3)에서 국소부위 반응을 제외한 이상반응 발현빈도는 이 약 재 투여 후 12주 동안 13.79% (12/87명, 20건)이었다. 모두 경증(80.00%)과 중등증(20.00%)이었다. 이 약 투여 후 1% 이상의 발현빈도로 보고된 이상반응은 아래 표4와 같다.

표4. 이 약의 재 투여 임상시험(HU-025 P3)에서 1% 이상 보고된 이상반응

이상반응	이 약 1차 투여 후 0~12주 (137명) n (%)	이 약 1차 투여 후 0~26주 (137명) n (%)	이 약 재 투여 후 0~12주 (87명) n (%)
비인두염	4 (2.92)	5 (3.65)	1 (1.15)
치수염	0 (0)	0 (0)	1 (1.15)
요통	1 (0.73)	4 (2.92)	2 (2.30)
관절통	4 (2.92)	4 (2.92)	1 (1.15)
사지통증	1 (0.73)	2 (1.46)	1 (1.15)
만성위염	1 (0.73)	3 (2.19)	1 (1.15)
장상피화생	0 (0)	1 (0.73)	1 (1.15)
두통	0 (0)	1 (0.73)	1 (1.15)
감각저하	0 (0)	0 (0)	1 (1.15)
감각이상	0 (0)	2 (1.46)	1 (1.15)
좌골신경통	0 (0)	1 (0.73)	1 (1.15)
안구건조	0 (0)	0 (0)	1 (1.15)
혈압 상승	0 (0)	0 (0)	1 (1.15)
고지혈증	0 (0)	0 (0)	1 (1.15)
위장관 점막하종양	0 (0)	1 (0.73)	1 (1.15)
자궁평활근증	0 (0)	1 (0.73)	1 (1.15)
불안장애	0 (0)	0 (0)	1 (1.15)
자궁폴립	0 (0)	0 (0)	1 (1.15)
고혈압	1 (0.73)	1 (0.73)	1 (1.15)

4) 국내 시판 후 조사 결과

국내에서 재심사를 위하여 4년 동안 705명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 10.21%(72/705명, 111건)로 보고되었다. 이 중 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응은 발현빈도에 따라 아래 표에 나열하였다.

발현빈도	기관계	인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응 0.43%(3/705명, 4건)
흐하지 않게	근골격 및 결합 조직 장애	근육 연축, 근육 쇠약

(0.1~1%미만)	각종 위장관 장애	체장 낭종
	각종 신경계 장애	어지러움

4. 일반적 주의

- 1) 변형성슬관절증으로 관절에 염증이 심한 경우는 이 약의 투여에 의해 국소염증 증상의 악화를 초래할 수 있으므로 염증증상을 제거한 후 이 약을 투여하는 것이 바람직하다.
- 2) 이 약의 투여로 매우 흔하게 국소통증, 홍반 및 종창(swelling)이 나타나므로, 이 약을 관절강에 투여한 후 48시간 동안은 격렬한 운동이나 관절에 무리가 가는 행동은 피하도록하고, 국소안정을 지시하는 등의 조치를 한다.
- 3) 이 약은 관절강 외에 누출되면 통증을 일으킬 우려가 있으므로 관절강 내에 확실하게 투여한다.
- 4) 이 약은 숙련된 의사가 투여해야 한다.

5. 상호작용

이 약과 다른 관절 내 투여제와의 상호작용에 대한 안전성과 유효성은 입증되어 있지 않으므로 병용투여하지 않는다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

임부 및 수유부에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았으므로, 이 약의 투여는 권장되지 않는다.

7. 소아에 대한 투여

소아에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았으므로, 이 약의 투여는 권장되지 않는다.

8. 고령자에 대한 투여

일반적으로 고령자는 생리기능이 저하되어 있으므로 이 약 투여 시 주의한다.

9. 적용상의 주의

- 1) 이 약은 슬(무릎)관절강 내로 투여하므로 엄격한 무균조작 하에 실시한다.
- 2) 관절액의 저류가 있을 때에는 필요에 따라 천자로 삼출물을 제거한 뒤 약물을 투여한다.
- 3) 혈관내, 관절외 혹은 윤활조직에는 투여하지 않는다.

- 4) 이 약은 내부에 동봉된 주사침을 사용하여 투여하는 것을 권장한다.
- 5) 이 약은 살균소독제인 벤잘코늄염화물 등의 제4급 암모늄염 및 클로르헥시딘에 의해 침전을 일으키는 수가 있으므로 주의한다.
- 6) 이 약은 1회용으로 사용하며, 재멸균 및 재사용할 수 없다. 만약 포장이나 주사기가 열려 있거나 손상이 확인된 경우 사용해서는 안된다.
- 7) 주사 부위는 투여 전 알코올이나 다른 적절한 소독 용액으로 소독되어야 한다.
- 8) 투여 후 시린지, 바늘, 사용하지 않고 남은 물질은 폐기한다.
- 9) 이 약을 양쪽 무릎에 투여하는 경우, 각각의 부위별로 주사침을 별도로 사용한다.
- 10) 증상의 개선이 없는 경우 재 투여하지 않는다.

10. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
- 2) 의약품은 원래 용기에서 꺼내어 다른 용기에 보관하는 것은 의약품 오용에 의한 사고 발생이나 의약품 품질 저하의 원인이 될 수 있으므로 원래의 용기에 보관한다.

11. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용

이 약은 골관절염 환자의 관절강에 투여 시 점탄성을 보충하여 물리적 윤활작용 및 충격 흡수 작용, 또 그로 인한 통증 개선이 가능하고, 활막 내 반감기보다 더 긴 오래 관절 강 내에 머물면서 cytokine 이나 prostaglandin과 같은 염증매개체의 억제, 연골기질의 생성촉진, 분해저하, Proteoglycan의 응집과 합성을 유도하여 염증매개물질의 활성화를 차단, 관절 내 산소유리기 제거, 백혈구의 화학주성과 이동 억제, 통증수용체의 감각 등의 효과가 있다.

2) 약동학적 정보

이 약은 관절강 주사제로서 전신흡수가 거의 되지 않기 때문에, 약동학 시험은 면제되었다.

3) 임상시험 정보

① 이중눈가림, 활성대조 임상시험

슬(무릎)관절의 골관절염 환자를 대상으로 이 약 1회 투여 또는 활성 대조약(하이히알플러스주) 주1회 3번 투여 시 두 군간 안전성 및 유효성을 비교 평가하기 위해, 다기관, 무작위이중눈가림 시험이 실시되었다.

이 약(108명) 및 활성 대조약(106명) 투여 후 14주 째 통증 점수(WBP-100mm VAS: 체중부하 시 통증 평가)를 비교(PP 군)한 결과, WBP-100mm VAS가 기저치 대비 이 약은 평균 30.44mm, 활성 대조약은 평균 32.02mm 감소하였으며, 두 군간 비열등함을 통계적으로 입증하였다.

② 재 투여 임상시험

슬(무릎)관절의 골관절염 환자를 대상으로 이 약 1회 투여 후 6개월까지의 안전성 및 효능을 확인하고, 추가적으로 재 투여에 대한 안전성 및 효능을 평가하기 위해, 다기관, 단일군, 공개 시험이 본 임상시험에 포함되어 실시되었다.

이 약 1회 투여(131명, FA 군) 후 14주 째 WBP-100mm VAS가 기저치 대비 평균 30.89mm 감소하였고, 26주 째 31.38mm 감소하였다. 26주에 재투여한 환자(85명)의 38주째 WBP-100mm VAS가 기저치(26주 째) 대비 평균 2.51mm 감소하였다.

임상연구를 통해 밝혀진 기간 이외의 장기간 사용에 대한 안전성·유효성은 확인되지 않았다.

4) 독성시험

① 반복독성

암수 비글견을 대상으로 이 약 3, 7, 14 mg/kg/day 용량으로, 16주간 5회 반복 관절강내 투여하였다. 모든 용량에서 투여부위 주변의 종창과 투여부위 및 투여부위 주변에 노랑색 겔상 물질이 차있는 소견, 섬유증식 및 호연성 물질의 저류 및 염증세포 침윤, 윤활세포의 비대/과다형성이 관찰되었으나, 독성학적으로 유해한 변화는 관찰되지 않았다.

② 유전독성

박테리아를 이용한 복귀돌연변이시험, CHL 세포를 이용한 염색체이상시험, 마우스 소핵시험의 유전독성시험결과 변이원성 및 염색체이상 유발이 나타나지 않았다.

③ 항원성

Hartley계 기니픽을 이용한 아나필락시스 쇼크(ASA) 반응시험 및 동종 수동 피부 아나필락시스(PCA) 반응 시험에서 항원성을 나타내지 않았다.