

뉴라스타프리필드시린지주(페그필그라스티م)

사용상의 주의사항

1. 경고

- 1) 치명적 비장 파열이 발생할 수 있다. 이 약 투여후 좌측 상복부, 어깨 통증이 있는 환자는 비장비대, 비장파열을 검사한다.
- 2) 급성 호흡곤란 증후군(ARDS)가 발생할 수 있다. 열, 폐 침윤, 호흡곤란이 있는 환자는 ARDS를 검사한다. ARDS가 발생한 환자에는 투여를 중지한다.
- 3) 아나필락시스를 포함한 심각한 알러지 반응이 발생할 수 있다. 심각한 알러지 반응이 발생한 환자에는 투여를 영구히 중지한다.
- 4) 겸상적혈구질환 환자가 필그라스티م, 페그필그라스티미를 투여받는 경우 종종, 때때로 치명적인 겸상적혈구발증이 발생할 수 있다.
- 5) 페그필그라스티م과 필그라스티미 작용하는 G-CSF수용체가 암세포에서 발견된다. 페그필그라스티미 골수성 암과 골수이형성증을 포함한 암 종류를 증가시키는 요소로 작용할 수 있다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

대장균으로부터 유래된 단백질, 페그필그라스티م, 필그라스티م 등에 과민증이 알려진 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 1) 약물 과민증의 병력이 있는 환자
- 2) 알레르기 소인이 있는 환자

4. 이상사례

- 1) 이 약과 관련하여 가장 빈번히 보고된 이상반응은 골 통증이었다. 골 통증은 일반적으로 경증~중등도였으며 대부분의 환자에서 일반적인 진통제로 조절이 가능하였다.
- 2) 이 약의 초회투여시 또는 지속적인 투여 시에 피부발진, 두드러기, 혈관부종, 호흡곤란, 홍반, 홍조, 저혈압을 포함하는 과민성 반응 유형이 보고되었다. 아나필락시스를 포함하는 심각한 알러지반응이 나타날 수도 있다.
- 3) 드물게 일반적으로 증상이 없는 비장 비대증이 나타난다.
- 4) 이 약 투여 후, 때때로 일부 치명적인 케이스를 포함하는 비장 파열이 보고된다.

- 5) 때때로 간질폐렴, 폐부종, 폐침윤 그리고 폐섬유증을 포함한 폐 이상반응이 보고되었다. 때때로 치명적일 수 있는 호흡부전 또는 급성 호흡곤란 증후군(ARDS)이 발생하였다.
- 6) 겸상적혈구질환 환자에서 겸상적혈구발증이 보고되었다.
- 7) 드물게 내재성 혈액암의 발현에도 불구하고 Sweet's 증후군이 보고되었다.
- 8) 드물게 이 약을 투여받는 환자에서 피부혈관염이 보고되었다. 이 약을 투여받는 환자에서 혈관염의 기전은 알려져 있지 않다.
- 9) 이 약의 초기 또는 지속적인 투여 시 주사부위 통증과 주사부위 홍반을 포함하는 주사부위 반응이 흔하게 나타난다.
- 10) 백혈구증가증(White Blood Count [WBC] > 100 x 10⁹/L)이 때때로 보고되었다.
- 11) 세포독성 화학요법 후 이 약을 투여 받은 환자에서 때때로 임상 효과와 관계없는 가역적인 경증~중등도의 요산과 알칼리성 인산분해효소의 상승이 나타났고, 가역적인 경증~중등도의 락트산탈수소효소의 상승이 나타났다.
- 12) 화학요법을 받는 환자에게서 매우 흔하게 구토와 투통이 관찰되었다.
- 13) 세포독성 화학요법 후 이 약을 투여 받은 환자의 간기능검사에서 드물게 ALT 또는 AST 수치 증가가 관찰되었다. 이러한 증가는 일시적이며 기준으로 다시 내려간다.
- 14) 흔하게 혈소판감소증이 보고되었다.
- 15) 항암화학요법을 시행한 후 G-CSF를 투여 받은 환자에서 모세혈관 누출증후군이 드물게 보고되었다.

16) 국내 시판 후 조사결과

- 국내에서 4년 동안 698명을 대상으로 실시한 시판 후 사용성적조사 결과, 이상사례 발현율은 57.9%(404명/698명, 1,258건)이었고, 이 중 본 제와 인과관계를 배제할 수 없는 약물이상반응 발현율은 8.2%(57명/698명, 113건)이며, 과립백혈구감소증 4.0%(28명/698명, 47건), 발열성호중구감소증, 신경병증 각 1.1%(8명/698명, 8건), 열 0.6%(4명/698명, 5건), 오심, 식욕부진 각 0.6%(4명/698명, 4건), 딸국질, 범혈구감소증 각 0.4%(3명/698명, 3건), 소화불량, 구토, 말초신경병증, 등통증, 가려움증 각 0.3%(2명/698명, 2건), 백혈구증가증, 설사, 변비, 상기도감염, 폐렴, 두통, 어지러움, 무력증, 통증, 불면증, 섬망, 당뇨병, 건성안, 근육통, 근골격통증, 피부질환, 요로감염, 요실금, 질출혈, 의료기구합병증, 혈소판감소증 각 0.1%(1명/698명, 1건)로 보고되었다. 중대한 이상사례는 17.6%(123명/698명, 285건)이 보고되었다. 이 중 본 제와 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응 발현율은 0.7%(5명/698명, 5건)으로 과립백혈구감소증 0.3%(2명/698명, 2건), 발열성호중구감소증 0.3%(2명/698명, 2건), 근골격통증 0.1%(1명/698명, 1건)이었다.

- 예상하지 못한 이상사례는 33.4%(233명/698명, 538건)으로 1% 이상에서 보고된 예상하지 못한 이상사례는 다음과 같았다. 변비 4.6%(32명/698명, 33건), 오심 4.4%(31명/698명, 31건), 열 3.9%(27명/698명, 27건), 식욕부진 3.6%(25명/698명, 25건), 설사 3.0%(21명/698명, 25건), 복통 3.0%(21명/698명, 23건), 인두염 2.6%(18명/698명, 20건), 신경병증 2.6%(18명/698명, 18건), 근육통 2.1%(15명/698명, 16건), 소화불량 1.7%(12명/698명, 15건), 감각이상 1.9%(13명/698명, 14건), 무력증 1.9%(13명/698명, 13건), 불면증 1.7%(12명/698명, 12건), 상기도감염 1.6%(11명/698명, 12건), 빈혈 1.6%(11명/698명, 11건), 기침 1.4%(10명/698명, 11건), 말초신경병증 1.3%(9명/698명, 9건), 등통증, 저칼륨혈증, 대상포진 각 1.0%(7명/698명, 7건) 등이 보고되었다. 이 중 본 제와 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응은 4.9%(34명/698명, 49건)으로 신경병증 1.1%(8명/698명, 8건), 열 0.6%(4명/698명, 5건), 오심, 식욕부진 각 0.6%(4명/698명, 4건), 딸꾹질 0.4%(3명/698명, 3건), 소화불량, 등통증, 말초신경병증, 가려움증 각 0.3%(2명/698명, 2건), 변비, 설사, 무력증, 통증, 상기도감염, 폐렴, 어지러움, 불면증, 섭망, 당뇨병, 건성안, 근육통, 요로감염, 요실금, 피부질환, 질출혈, 의료기구합병증 각 0.1%(1명/698명, 1건)이었다. 중대하고 예상하지 못한 이상사례 발현율은 5.9%(41명/698명, 45건)으로 열 1.0%(7명/698명, 7건), 폐렴 0.7%(5명/698명, 5건), 복통 0.6%(4명/698명, 4건), 오심, 패혈증 각 0.4%(3명/698명, 3건), 설사, 상태악화, 의료기구합병증 각 0.3%(2명/698명, 2건), 대장염, 마비성장폐쇄, 위궤양, 치질, 무력증, 부종, 부비동염, 상기도감염, 인두염, 호흡기질환, 폐포감염, 담낭염, 근육통, 요로감염, 부정맥, 마비 각 0.1%(1명/698명, 1건)가 보고되었다. 본 제와 인과관계를 배제할 수 없는 중대하고 예상하지 못한 약물이상반응은 보고되지 않았다.
- 이 약에 대한 국내 재심사 이상사례 및 자발적 부작용 보고자료를 국내 시판 허가된 모든 의약품에 대상으로 보고된 이상사례 보고자료(1989-2016.8)와 재심사 종료시점에서 통합평가한 결과, 다른 모든 의약품에서 보고된 이상사례에 비해 이 약에서 통계적으로 유의하게 많이 보고된 이상사례 중 새로 확인된 것들은 없었다.

5. 일반적 주의

- 1) 제한된 임상데이터에 의하면 새로운 급성 골수성 백혈병 환자에게서 필그라스티움과 페그필그라스티움에 대한 심각한 호중구 감소증의 회복 시간에 대한 유사한 효과를 시사한다. 그러나 급성 골수성 백혈병에 대한 이 약의 장기간 효과는 확립되지 않았다. 따라서 이러한 환자에게 사용 시에는 주의해야 한다.
- 2) 시험관 시험에서 G-CSF는 골수세포와 비골수세포의 성장을 촉진할 수 있다.
- 3) 골수이형성 증후군, 만성 골수성 백혈병과 이차성 급성 골수성 백혈병 환자에 대

한 이 약의 안전성, 유효성은 조사되지 않았다. 그러므로 이러한 환자에서는 사용하지 않는다. 급성 골수성 백혈병과 만성 골수성 백혈병의 형질전환을 동반한 모구의 진단의 구별에 특별히 주의하여야 한다.

- 4) 세포 유전학적으로 t(15;17) 을 가지고 있는 55세 미만의 새로운 급성 골수성 백혈병 환자에 대한 이 약의 안전성과 유효성은 확립되지 않았다.
- 5) 고용량의 화학요법을 받은 환자에서의 이 약의 안전성, 유효성은 조사되지 않았다. 이 약은 확립된 투여 레지멘의 세포독성 화학요법의 용량 증가를 위하여 투여하지 않는다.
- 6) 드물게 폐의 유해효과 특히 간질성폐렴이 G-CSF 투여 후 보고되었다. 폐침윤 또는 폐렴의 기왕력이 있는 환자에서 위험성이 더 높다.
- 7) 호중구 수의 증가와 함께 폐 기능의 저하와 폐침윤의 방사능 흔적과 연관된 호흡곤란, 발열, 기침과 같은 폐 증상의 발현은 성인 호흡 곤란 증후군(ARDS)의 예비 징후일 수 있다. 이러한 상황에서 이 약은 의사의 재량에 따라 중단되어야 하고 적절한 치료가 수반되어야 한다.
- 8) 이 약 투여 후, 몇몇 치명적인 케이스를 포함하여, 때때로 그러나 일반적으로 무증상의 비장 비대증과 때때로 비장 파열이 보고된다. 그러므로 비장 크기를 주의 깊게 모니터링 해야 한다. 왼쪽 상복부 통증 또는 어깨 끝 통증을 호소하는 환자 들은 비장 파열의 진단을 고려해야 한다.
- 9) 최대용량의 골수억제 화학요법이 처방일정에 따라 유지되므로 이 약 단독투여가 저혈소판증과 빈혈이 일어나지 않게 하지 않는다. 혈소판수와 헤마토크리트의 통상적인 모니터링이 권고된다. 심각한 혈소판감소증을 일으키는 것으로 알려진 화학치료제와 병용 또는 단독으로 투여 시에는 특별한 관찰이 요구된다.
- 10) 겸상적혈구질환이 있는 환자에게 이 약을 사용하는 것과 겸상적혈구발증은 연관되어 있다. 따라서 의사는 겸상적혈구질환이 있는 환자에게 이 약 사용 시 주의해야 하고, 적절한 임상 매개 변수와 실험실적 상태를 모니터링 해야 하고, 이 약과 비장 증대와 혈관 폐색 위험의 가능한 상관관계를 주의해야 한다.
- 11) 이 약을 투여 받는 환자의 1% 미만에서 $100 \times 10^9/L$ 이상의 백혈구 수가 관찰되었다. 이 정도의 백혈구 증가증에서 직접적으로 기인하는 부작용은 보고되지 않았다. 이러한 백혈구의 증가는 이 약 투여 후 24~48시간 후에 일시적이고 전형적으로 관찰되고, 이는 이 약의 약력학적 효과와 일치한다. 이 약의 4가지 임상 효과, 백혈구 증가증의 가능성과 백혈구 수의 일치는 치료 동안 일정한 간격을 유지하도록 해준다. 만약 이 약 투여 후 백혈구 수가 예상된 최하점 후에 $50 \times 10^9/L$ 를 초과한다면, 이 약의 투여를 즉시 중단해야 한다.
- 12) 만약에 심각한 알러지반응이 발생된다면, 며칠 동안 밀접한 환자 관찰과 함께 적절한 약물이 투여되어야 한다. 이 약은 심각한 알러지반응을 보인 환자에게 영구적으로 투약하지 말아야 한다.

- 13) 환자 또는 건강한 지원자의 혈액 전구세포의 동원에 대한 이 약의 안전성과 유효성은 적절하게 평가되지 않았다.
- 14) 주사바늘 덮개에 건조천연고무(라텍스)가 함유되어 있으므로 라텍스에 알러지가 있는 사람에게는 투여하지 않는다.
- 15) 성장 인자 치료에 대한 반응에서 골수의 증가된 조혈 활동은 일시적인 양성 골영상 발견과 연계될 수 있다. 골영상 결과를 판독할 때 이 점을 고려해야 한다.
- 16) 이 약은 소르비톨을 함유하고 있으므로 과당내성에 유전적 문제가 있는 환자는 이 약을 투여하지 않는다.
- 17) 투여 전 정상 및 부유미립자를 확인하고 이상이 발견될 경우 투여하지 않는다.
- 18) 조혈모세포이식을 위한 말초혈 전구세포의 동원에는 투여하지 않는다.
- 19) 모세혈관 누출증후군은 저혈압, 저알부민혈증, 부종 또는 혈액농축으로 특징지어진다. 모세혈관 누출증후군의 증상이 나타난 경우 면밀하게 환자를 살펴야 하며, 증상 치료를 하여야 한다. 치료가 늦어질 경우 환자에게 치명적일 수 있다.

6. 상호 작용

세포독성 화학요법제에 대한 급격히 분열하는 골수세포의 잠재적인 감수성 때문에 이 약은 세포독성 화학요법제 투여 후 약 24시간 후에 투여한다. 임상시험에서, 이 약은 화학요법제 투여 14일 전에 안전하게 투여되었다. 환자 대상으로 다른 화학요법제와 이 약의 병용투여는 평가되지 않았다. 동물 시험에서, 이 약과 5-FU 또는 다른 대사길항제와의 병용투여로 인해 잠재적인 골수억제가 나타났다.

다른 조혈성장인자와 사이토카인류와의 잠재적 상호작용은 임상시험에서 명확하게 연구되지 않았다.

호중구 유래를 촉진하는 리튬과의 상호작용에 대한 가능성은 명확하게 연구되지 않았다. 이러한 상호작용이 유해하다는 증거는 없다.

니트로소요소(nitrosourea)와 같은 지연형 골수억제제와 관련된 화학요법제를 투여하는 환자에 대한 이 약의 안전성과 유효성은 평가되지 않았다.

명확한 상호작용 또는 대사 연구는 수행되지 않았다. 그러나 임상시험에서 다른 약물과 이 약의 상화작용은 나타나지 않았다.

7. 임부에 대한 투여

임부에 관한 적절하고 잘 관리된 연구는 없다. 이 약은 사람에게 투여하는 권장용량(체표면적에 의거)의 4배량을 누적하여 투여된 임신한 토끼에서 배아독성 및 유산증가가 나타났다. 이러한 용량에서 모체독성의 징후가 있었다. 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 부인에게는 치료상의 유의성이 태아에 대한 위험성을 상회한다고 판단되는 경우에만 투여해야 한다.

8. 수유부에 대한 투여

이 약이 모유로 이행되는지 여부에 대해서는 알려져 있지 않다. 다른 재조합 G-CSF 제품들은 거의 유즙으로 이행되지 않으며 신생아에서 구강으로 흡수되지 않는다. 수유부에게 투여할 경우에는 주의한다.

9. 소아에 대한 투여

소아환자에 있어 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않다.

10. 고령자에 대한 투여

65세 이상 고령자와 그 이하의 군에서 안전성 또는 유효성에 대한 유의한 차이는 발견되지 않았다.

11. 신장애환자에 대한 투여

이 약은 말기 신질환, 신기능 장애 환자에 있어 약물동태학적으로 어떠한 영향도 끼치지 않으므로 신기능 장애 환자에서 용량 조절의 필요는 없다.

12. 과량투여시의 처치

이 약을 한 번 또는 여러 번 투여 시 안전한 최대 용량은 정해져 있지 않다.

13. 기타

1) 발암성 및 유전독성

이 약에 대해 발암성 또는 유전독성에 대한 연구는 실시되지 않았다.

2) 수태능 및 생식독성

임신한 랫트의 기관형성기에 이 약을 사람에게 투여하는 권장 용량(체표면적에 의거)의 약 4배를 누적하여 투여하였을 때 식이섭취감소, 태자 체중감소에 따른 모체 체중감소 및 태자의 골형성이 지연되었다. 그러나 자손에서 구조적 이상은 관찰되지 않았다. 사람에게 투여하는 권장 용량의 약 4배를 임신한 랫트에 누적하여 투여하였을 때 착상 후 소실 및 자연유산의 발생이 증가하였으며 성인 권장 투여량을 투여한 랫트에서는 관찰되지 않았다. 기관형성으로부터 출산 후 수유 3개월까지 사람에게 투여하는 권장 용량의 약 10배를 누적하여 투여하였으나 어떠한 연구에서도 태아 소실이나 기형에 대한 근거는 없었다.