

사용상 주의사항

1. 경고

- 1) 적혈구 수혈이 필요하지 않은 최소의 헤모글로빈 농도를 유지할 수 있는 용량으로 투여하여야 한다.
- 2) 이 약 투여 시 혈중 헤모글로빈 농도가 12g/dL을 초과하는 경우 중대한 심혈관계 부작용 및 사망의 위험성을 증가시킨다. 만성신장질환자를 대상으로 동일주성분(다베포에틴 알파)인 암젠의 아라네스프를 사용한 임상시험에서, 11g/dL 이상의 헤모글로빈 수치 증가를 목표로 아라네스프를 투여하는 경우, 사망, 심각한 심혈관계 부작용, 뇌졸중 발생의 위험 증가가 확인되었다.
- 3) 수술 전 동중 적혈구 수혈의 감소를 목적으로 에리스로포이에틴 제제를 투여 받은 환자에서 심부정맥혈전증의 빈도가 높게 나타났다.
- 4) 몇 개의 임상연구에서, 적혈구 생성 촉진 제제(ESAs)는 유방암, 비소세포성 폐암, 두경부암, 림프계 종양, 자궁경부암이 있는 환자에 대하여 전체 생존율을 감소시키고 종양 진행과(또는) 재발의 위험성을 증가시켰다.
- 5) 암환자에 대하여 적혈구 생성 촉진 제제는 골수억제성 화학요법제의 투여에 의한 빈혈의 치료에만 사용해야 한다.
- 6) 적혈구 생성 촉진 제제는 암의 치료를 기대 결과로 하는 골수억제성 치료요법을 받고 있는 환자에게는 사용하지 않는다.
- 7) 화학요법 치료가 완료된 후에는 사용을 중지해야 한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것.

- 1) 조절이 불가능한 고혈압 환자
- 2) 이 약 또는 다른 에리스로포이에틴 제제에 과민증이 알려진 환자
- 3) 포유동물 세포 기원 제제 또는 부형제에 과민증이 알려진 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.

- 1) 고혈압 환자(임상시험에서 이 약의 투여로 인한 혈압상승이 보고된 바가 있으므로, 이 약으로 치료하는 동안, 고혈압 환자는 항고혈압 치료 및 식이 제한을 준수하도록 해야 한다.)
- 2) 약물과민증의 병력이 있는 환자
- 3) 알레르기 소인이 있는 환자
- 4) 심근경색, 폐경색, 뇌경색 등의 환자(이 약의 투여로 인한 혈전 색전증이 보고된 바 있으므로 혈전색전증을 악화 또는 유발할 우려가 있다.)
- 5) 간 질환자(이 약은 간을 통해서 배설되기 때문에 활동성 간 질환자는 제외하여야 한다.)
- 6) 겸상적혈구 빈혈 환자
- 7) 간질 환자

4. 부작용

- 1) 순환기계 : 때때로 혈압상승 또는 저혈압, 부정맥, 울혈성 심부전, 심근경색, 뇌혈관 장애, 혈관부종, 일시적 허혈성 발작, 혈전증(혈관접근로혈전증, 정맥혈전증, 혈전정맥염, 혈전색전증 등 포함), 폐색전증 등이 발생하였다.
- 2) 중추신경계 : 때때로 두통, 현기증이 보고되었다.
- 3) 고혈압성 뇌증 : 급격한 혈압상승에 의한 두통, 경련 등이 나타날 수 있다.
- 4) 피부 : 때때로 가려움, 발진이 나타날 수 있으며, 주사부위 통증이 수반될 수 있으나 대개 일시적이고 국소적이다.
- 5) 소화기계 : 때때로 설사, 구토, 오심, 복통, 변비 등이 유발되었다.
- 6) 호흡기계 : 때때로 호흡곤란, 상기도 감염, 기침, 기관지염이 관찰되었다.
- 7) 근골격계 : 때때로 근육통, 근경련, 관절통, 사지통, 요통이 발생되었다.
- 8) 쇼크 : 임상 시험 중 이 약의 투여와 관련한 심각한 알러지 반응이나 아나필락시스형 쇼크는 보고되지 않았으나, 이와 같은 반응이 유발되면 즉시 투약을 중지하고 적절한 처치를 시작해야 한다.
- 9) 기타 : 때때로 말초부종, 피로, 발열, 비특이적 흉통, 체액저류, 감염, 인플루엔자양 증상, 무력증 등이 보고되었다.
- 10) 면역반응 : 모든 치료용 단백질제는 면역원성의 가능성이 있다. 이 약을 투여받은 환자에서 순수적혈구형성부전 또는 중증의 빈혈(혈구감소증의 동반유무에 관계없이)과 관련된 에리스로포이에틴 중화 항체가 보고된 바 있다.
- 11) 사망률 증가와 종양 진행 또는 재발 위험성 증가 : 에리스로포이에틴은 적혈구 생성을 일차적으로 촉진하는 성장인자이다. 에리스로포이에틴 수용체는 여러 가지 종양세포의 표면에 나타날 수 있다. 모든 증식인자와 같이 에리스로포이에틴 역시 특정 악성종양의 성장을 촉진할 수 있다. 방사선 요법을 받고 있는 진행성 두경부암 환자, 전이성 유방암 또는 림프계 종양 치료를 위해 화학요법제를 투여받고 있는 환자, 화학요법이나 방사선요법을 받고 있지 않는 비소세포성 폐암 또는 여러 가지 종양이 있는 환자에 대한 몇 개의 연구에서 적혈구생성촉진제제는 국소적 암종 통제력(locregional control)/무진행 생존과 전체생존을 감소시켰다.

<임상시험 결과에 의한 부작용>

일본에서 혈액투석환자를 대상으로 실시한 임상시험의 결과로 만성신부전환자에서 총계 838례중 293례(35.0%)에서 부작용이 확인되었다. 주된 부작용은 혈압 상승 142례(16.9%), 셉트 혈전·폐색 42례(5.0%), 두통 19례(2.3%), 권태감 17례(2.0%)였다.

암환자에서 총 254례 중 97례(38.2%)에서 부작용인 확인되었다. 주된 부작용은 발진 14례(5.5%), 두통 12례(4.7%), 혈뇨 9례(3.5%), 혈압상승 8례(3.1%)이었다.

1) 중대한 부작용

- (1) 뇌경색: 뇌경색이 나타날 수 있으므로, 관찰을 충분히 실시하고 이상이 확인되었을 경우에는, 투여를 중지하는 등 적절히 처치해야 한다.
- (2) 뇌출혈: 뇌출혈이 나타날 수 있으므로, 관찰을 충분히 실시하고 이상이 확인되었을 경우에는, 투여를 중지하는 등 적절히 처치해야 한다.

- (3) 간기능 장애, 황달: ALT(GPT), γ -GTP의 상승 등을 수반하는 간기능 장애, 황달이 나타날 수 있으므로, 관찰을 충분히 실시하고 이상이 확인되었을 경우에는, 투여를 중지하는 등 적절히 처치해야 한다.
- (4) 고혈압성뇌증: 고혈압성뇌증이 나타날 수 있으므로, 혈압 등의 추이를 충분히 관찰하면서 투여해야 한다.
- (5) 쇼크, 아나필락시양 증상: 쇼크, 아나필락시양 증상(두드러기, 호흡 곤란, 입술 부종, 인두 부종 등)을 일으킬 수 있으므로, 관찰을 충분히 실시하고 이상이 확인되었을 경우에는, 투여를 중지하고, 적절히 처치해야 한다.
- (6) 순수적혈구형성부전증(적아구감소증): 항에리스로포이에틴 중화 항체 생성을 수반하는 순수적혈구형성부전증(적아구감소증)이 나타날 수 있으므로, 그 경우는 투여를 중지하고, 적절히 처치해야 한다.
- (7) 심근경색, 폐경색: 심근경색, 폐경색이 나타날 수 있으므로, 충분히 관찰하여 이상이 확인되었을 경우에는, 투여를 중지하는 등 적절히 처치해야 한다.

2) 그 외의 부작용(만성신부전환자)

	부작용 빈도(%)	
	1% 이상	1% 이하
순환기	혈압 상승	부정맥, 투석시 저혈압, 동계, 협심증·심근허혈, 폐색성 동맥경화증
피부	-	소양증, 발진
간장	-	간기능 이상, ALP 상승 γ -GTP 상승, AST(GOT) 상승, ALT(GPT) 상승, 담낭 폴립
대사	-	저장철 감소, 혈청칼륨 상승, 혈중인 상승, 뇨산 상승, 식욕 감퇴, 이차성 부갑상선 기능항진증
혈액	호산구 증가	혈소판 감소, 백혈구 증가, 임파구 감소, 백혈구 감소
소화기	-	오심·구토, 복통, 위염, 십이지장염
신장·비뇨기	-	신기능의 저하(BUN, 크레아티닌의 상승 등), 혈뇨
감각기	두통, 권태감	현훈, 감음성 난청
기타	선트 혈전·폐색, LDH 상승	투석회로내 잔혈, 흉부 불쾌감, 선트부 동통, 지혈 불량, 당뇨병성 괴저, 발열, 근골격통

3) 그 외의 부작용 (암환자)

	부작용 빈도(%)	
	1% 이상	1% 이하
순환기	혈압 상승, 안명 홍조, 동계	부정맥
피부	발진	
간장	간기능 이상	ALT 상승, γ -GTP 상승, 혈중 빌리루빈 상승
대사	식욕 부진, 혈청 칼륨 상승	혈당 상승, 뇨산 상승, 뇨중 포도당 상승, 혈청 칼슘 감소
혈액		혈소판 감소
소화기	설사, 변리, 복통, 오심·구토, 구내염	-
신장	혈뇨, 단백뇨	-
신경·감각기	두통, 현훈, 불면증	-
기타	발열, 부종, 권태감, 사지통, 배부통	주사부위 출혈, ALP 상승, CRP 상승

5. 일반적인 주의

- 1) 이 약은 에리스로포이에틴 제제를 투여받고 있는 신성빈혈환자에 대해서 사용한다.
- 2) 이 약을 투여할 때에는 신성빈혈임을 확인하고 다른 빈혈증(실혈성 빈혈, 범혈구 감소증 등)에는 투여하지 않는다.
- 3) 효과적인 적혈구 생성을 위해서는 철 보급이 필수적이므로 치료전이나 치료기간 동안 철 분 상태를 측정하여 혈청 페리친이 $100\mu\text{g}/\ell$ 미만 또는 혈청 트랜스페린 포화도가 20% 미만인 경우에는 철 보급요법을 병행하도록 한다.
- 4) 이 약으로 치료를 하는 동안, 특히 치료를 시작하는 시기에 모든 환자들은 혈압을 모니터링 해야 한다. 이 약을 투여받은 만성 신부전 환자에게서 고혈압성 뇌병증 및 발작이 보고되었다. 이 약으로 치료하는 동안 혈압이 상승할 수도 있으므로 환자가 고혈압의 병력을 가지고 있는 경우 항고혈압 치료 및 식이 제한을 준수하도록 환자에게 알려주어야 한다. 적절한 치료로 초기에 혈압을 조절하기 어려운 경우 이 약의 용량을 줄이거나 중지시켜 헤모글로빈치가 감소하도록 해야 한다.
- 5) 만성 신부전 환자에서 유지 헤모글로빈 농도는 용법·용량 항에서 추천한 목표 헤모글로빈 농도의 상한치를 초과해서는 안된다. 임상시험에서, 목표 헤모글로빈 농도를 $12\text{g}/\text{dL}(7.5\text{mmol})$ 보다 높게 하여 적혈구 생성 촉진 제제를 투여했을 때 사망과 심각한 심혈관계 이상반응의 위험성이 증가한 것이 관찰되었다. 임상시험에서 헤모글로빈 농도가 빈혈증상을 치료하고 수혈을 피하기 위해 필요한 농도 이상으로 증가했을 때 에리스로포이에틴 제제의 투여로 인한 유의성 있는 이점이 나타나지 않았다. 투여 초기에 있어서의 투여 대상은 혈액 투석 환자에서는 헤모글로빈 농도로 $10\text{g}/\text{dL}$ (적혈구 용적률치로 30%) 미만을 기준으로 하고, 활동성이 높은 비교적 청년의 혈액 투석 환자, 복막 투석 환자 및 보존기 만성 신장병 환자에서는 헤모글로빈 농도로 $11\text{g}/\text{dL}$ (적혈구 용적률치로 33%) 미만을 기준으로 한다.
- 6) 이 약으로 치료를 하는 동안 혈중 칼륨 농도를 관찰해야 한다. 원인은 밝혀지지 않았지만 이 약으로 치료를 받은 일부 환자에서 혈중 칼륨 농도의 상승이 보고된 바 있다. 혈중 칼륨 농도가 증가되었거나 증가되고 있는 것이 관찰될 경우 혈중 칼륨 농도가 안정을 찾을 때까지 이 약의 투여 중지가 고려되어야 한다.
- 7) 용량을 조절하기 전에 이 약의 용량에 대한 환자의 반응성을 결정하기 위해 충분한 시간

이 필요하다. 적혈구 생성과 적혈구 반감기에 시간이 요구되므로, 용량 조절(시작, 증가, 감소 또는 중단)의 시간과 헤모글로빈의 유의한 변화 사이에는 2주에서 6주의 간격이 발생할 수 있다.

- 8) 이 약의 권장 범위 내의 용량으로 충분한 헤모글로빈 농도 상승효과가 일어나지 않는다면 원인이 되는 다른 인자를 찾아 그에 적절한 치료법을 모색해야 한다. 엽산이나 비타민 B12의 결핍은 이 약의 효과를 감소시킬 수 있다. 심각한 알루미늄 독성, 병발 감염, 염증이거나 외상, 잠재출혈, 혈액투석이나 골수 섬유증도 이 약의 효과를 감소시킬 수 있다. 효과가 일어나지 않는 전형적인 원인들이 제외되고, 환자에게 망상적혈구수를 평가하여 망상적혈구 감소증이 나타날 경우에는 골수에 대한 검사를 하여야 한다. 골수가 계속 순수적혈구 형성부전(적아구 감소증)을 나타내면 항에리스로포이에틴 항체 검사를 하여야 한다.
- 9) 아직 투석을 받지 않는 환자에 있어서 이 약의 투여로 개선된 빈혈이 외관적 경과를 좋게 하여 투석을 시작해야 하는 필요성을 모호하게 할 수도 있다. 아직 투석이 필요하지 않은 만성신부전 환자는 투석을 받는 환자보다 이 약의 더 낮은 용량 유지가 요구될 수 있다. 투석전 환자는 일반적으로 투석 환자보다 혈압과 실험실 지표의 모니터링 빈도가 낮음에도 불구하고, 이 약의 효과에 더욱 민감하게 반응할 수 있으므로, 혈압과 헤모글로빈의 적절한 검사가 필요하다. 신기능, 신장액과 전해질 평형 역시 자주 검사하여 투석의 실시 여부를 잘 판단해야 한다.
- 10) 이 약의 투여로 인하여 적혈구 증가 및 혈장량의 감소가 유발되어 혈액 투석의 효과를 감소시킬 수도 있다. 따라서 투석 환자의 경우 투석을 실시한 이후에 주사하는 것이 좋다.
- 11) 에리스로포이에틴 치료 후 항에리스로포이에틴 중화항체에 의해 순수적혈구 형성부전(적아구 감소증)이 보고되었다. 이 항체는 모든 적혈구형성 단백질과 교차반응하는 것으로 보이므로 에리스로포이에틴 중화항체가 확인되거나 의심되는 환자에게 이 약의 치료는 중단되어야 하며 다른 재조합 에리스로포이에틴 단백질로 교체 투여해서도 안된다.
- 12) 고형 종양이나 림프구증식성 악성 종양 환자에 있어서 헤모글로빈 수치가 12g/dL 초과한 경우 혈액응고 발생의 잠재적인 위험성을 최소화하기 위하여 용법·용량에 기술된 용량 조절을 긴밀하게 따라야 하며, 혈소판 수 및 헤모글로빈 수치가 정기적으로 모니터 되어야 한다.
- 13) 어떤 임상 상황에서는 암환자의 빈혈 관리에 수혈치료가 더 선호될 수 있다. 재조합 에리스로포이에틴의 투여 결정은 환자 개인의 참여를 포함하여 유익성-위험성 평가를 기초로 해야 하며 특별한 임상적 배경을 고려해야 한다. 이러한 평가에서 고려해야 하는 요인에는 종양의 종류와 병기, 빈혈의 정도, 수명, 환자가 처하게 될 환경, 환자의 선호도 등이 포함되어야 한다.
- 14) 이 약과 관련된 피부 발진과 두드러기를 포함한 매우 중증의 알러지 반응이 드물게 보고되었다. 재투여 시 증상이 재발하였고 몇몇 사례는 인과관계가 있는 것으로 나타났다. 만일 중증의 알러지성 또는 아나필락시스 반응이 일어나면, 즉시 그리고 영구적으로 이 약의 사용을 중단하여야 하고 적절한 처치가 행해져야 한다.
- 15) 이 약을 건강한 사람에게 오용할 경우 농축세포용적이 과도하게 증가됨으로써 심혈관계에 치명적인 합병증이 수반될 수 있다.

16) 이 약 투여에 의해 선트의 폐색이나 혈액투석 장치내의 잔혈이 확인된 경우가 있으므로, 선트나 혈액투석 장치내의 혈류량에 충분히 주의해야 한다. 이러한 경우에는 선트의 재조절, 항응고제의 증량 등의 적절한 조치를 취하여야 한다.

6. 상호 작용

- 1) 현재까지 임상시험 결과에서 다른 약물과 상호작용이 관찰된 바는 없다. 그러나 사이클로스포린, 타크로리무스와 같이 적혈구 결합율이 높은 약물과 함께 사용할 경우 상호작용의 가능성이 있다. 적혈구 결합율이 높은 약이 이 약과 함께 투여되는 경우 혈중 약물 농도를 면밀히 조사하여 헤모글로빈 농도 상승에 따라 용량을 조절해야 한다.
- 2) 동물실험에서 이 약 투여 후 barbiturate에 의한 수면 유도 효과가 40~50% 연장되는 결과가 보고된 바 있으므로 이 약 투여 시 barbiturate계 약물 투여에 주의를 요한다.

7. 임부에 대한 투여

이 약물은 동물실험에서 최기형성이 나타나지 않았으나, 임신한 여성을 대상으로 한 적절한 연구가 없으므로 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 부인에게는 치료상의 유익성이 태아에 대한 위험성을 상회한다고 판단되는 경우에만 투여해야 한다.

8. 수유부에 대한 투여

이 약을 수유부에 투여한 경험은 없으므로 수유부에 투여해서는 안된다. 이 약의 투여가 필수적인 여성의 경우 수유를 중지해야 한다.

9. 소아에 대한 투여

소아 만성신부전 환자

1년 이상의 소아 만성신부전 환자에 대한 Epoetin alfa에서 이 약으로의 교체 시험에서 성인 교체 시험에서의 결과와 유사한 안전성과 효과를 보여주었다. 소아 만성신부전 빈혈 환자의 초기치료 또는 1년 미만의 소아 만성신부전 환자에서 다른 에리스로포이에틴에서 이 약으로의 교체에 대한 안전성과 효과는 확립되어 있지 않다.

소아 암환자

소아 암환자에서의 이 약의 안전성과 효과는 확립되어 있지 않다.

10. 고령자에 대한 투여

일반적으로 고령자에서는 생리기능이 저하되고 또한 고혈압 등 순환기계 질환이 합병되는 경우가 많으므로, 이 약의 투여시에는 혈압 및 헤모글로빈 농도 또는 헤마토크리트 수치 등을 여러 번 측정하여 투여량 및 투여 회수를 적절히 조절한다.

11. 임상 검사치에의 영향

임상에서 이 약의 투여가 생화학적 검사 수치에 영향을 미치는 경우는 관찰되지 않았고, 혈액학적 변화(적혈구 및 망상적혈구 수치의 증가)는 이 약의 약리 효과에 기인한다.

12. 과량투여시의 처치

적혈구 증가증이 나타나는 경우에는 이 약의 투여를 일시 중지해야 한다. 임상적으로 필요하면 정맥절제술을 할 수도 있다.

13. 적용상의 주의

- 1) 이 약은 흔들지 말아야 한다. 장시간 강하게 흔들면 단백을 변성시켜 생물학적 활성을 떨어지게 할 수도 있다.
- 2) 투여 전에 이물질이나 변색을 육안으로 검사하여 이물질이 발견되거나 변색된 시린지는 사용하지 않는다.
- 3) 다른 의약품 용액에 이 약을 희석하거나 함께 투여하지 않는다.
- 4) 이 약은 멸균되었으나 방부제를 함유하고 있지 않으므로 사용하고 시린지에 남아 있는 약은 버려야 한다.
- 5) 이 약은 광선에 노출되었을 때 활성이 현저히 떨어지므로, 포장이 벗겨진 약은 사용하지 않는다.
- 6) 프리필드시린지를 투여 전에 실온에 이르게 할 수 있다.
- 7) 주사 부위 통증을 피하기 위해 투여시 마다 주사부위를 바꾸어 투여하며 서서히 투여한다.

14. 기타 주의

- 1) 투석 도입전의 만성 신부전 환자에서 적혈구 조혈 자극인자 제제로 신성빈혈 치료시 목표 헤모글로빈 농도를 13.5g/dL로 설정한 환자에서 11.3g/dL로 설정한 환자군과 비교하여 유의성있게 사망 및 심혈관계 장애의 발현빈도가 높게 나타났다는 보고가 있다.
- 2) 암화학요법 또는 방사선 요법에 따르는 빈혈환자에서 적혈구 조혈 자극인자 제제를 투여함으로써 생존기간의 단축이 확인되었다는 보고가 있다.
- 3) 임상시험에서 화학요법에 의한 빈혈환자에서 플라세보가 투여되었던 환자에 비해 적혈구 조혈 자극인자 제제의 치료를 받은 환자에서 혈전 색전증의 발현빈도가 높게 나타났다는 보고가 있다.
- 4) 암화학요법 또는 방사선 요법을 받지않은 빈혈이 있는 암환자에게 적혈구 자극인자 제제를 투여한 임상시험에서 플라세보를 투여한 환자에 비해 사망률이 높게 나타났다는 보고가 있다.

15. 취급상의 주의

- 1) 플런저 로드의 무리한 조작은 하지 않는다. 또한 백스톱은 투여 종료후까지 제거하지 않는다.
- 2) 가능한 한 사용직전까지 비닐포장으로부터 시린지를 꺼내지 않는다.
- 3) 시린지 침단부의 필름·팁 캡이 제거되어 있거나 또는 시린지 파손 등의 이상이 확인된 경우에는 사용하지 않는다.

16. 기타

- 1) 발암성 및 유전독성

- ① 이 약에 대해 표준 발암성 생물학적 검정은 평가되지 않았다. 이 약은 in vitro 또는 in vivo에서 비혈액학적 증식 반응을 변화시키지 않았다. 만성 독성 연구 결과, 어떤 조직 형태에서도 종양발생 또는 기대하지 않은 유사분열 반응도 관찰되지 않았다. 사람의 조직을 이용한 in vitro연구에서, 이 약의 조직 결합 특성은 기존의 유전자 재조합 에리트로포이에틴과 아주 동일하였다. 이 약은 에리트로포이에틴 수용체를 가진 사람 조직 외에는 분자 결합하지 않는다.
- ② 유전 독성 : 이 약은 in vivo시험인 마우스 골수세포를 이용한 소핵시험과 in vitro시험인 미생물을 이용한 복귀돌연변이시험 및 포유류 동물세포를 이용한 유전자 돌연변이 시험에서 음성의 결과를 나타내었다.
- 2) 수태능 및 일반 생식기능시험에서 랫트(암컷)에 0.5~10 μ g/kg투여시 용량증가에 따른 착상 후 손실이 약 4~8배가 증가하였으며 배·태자 발생시험에서는 랫트 및 토끼에 5 μ g/kg 이상 투여시 태자의 체중이 7~10% 감소하였다. 또한, 출생 전·후 발생 및 모체기능시험에서 랫트에 2.5 및 10 μ g/kg투여시 신생자의 체중이 각각 18, 37% 감소하였고, 10 μ g/kg군에서는 신생자의 eye opening 및 포피 분리의 지연이 관찰되었다.