사용상의주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 에리스로포이에틴 제제 치료 후에 순수적혈구 형성부전이 발생된 환자는 이 약이나 다른 에리스로포이에틴 제제를 투여하지 말 것.

2) 이 약 또는 다른 에리스로포이에틴 제제에 과민증 환자

3) 조절 불가능한 고혈압 환자

4) 포유동물 세포기원 약물 또는 인 알부민에 과민한 환자

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 고혈압 환자(이 약 투여에 의해 혈압상승이 인정되는 경우가 있고 고혈압성 뇌병증이 나타날 수 있다)

2) 약물과민증의 병력이 있는 환자

3) 알레르기 소인이 있는 환자

4) 심근경색, 폐경색, 뇌경색 등의 환자, 또는 이러한 질환의 병력이 있는 환자(혈액점조도가 상승한다는 보고가 있고, 혈전 색전증을 악화 또는 일으킬 수 있다. 또한 특히 자가혈액저장을 위해 사용하는 경우와 수술 후에는 혈액응고능이 항진할 수 있으므로 관찰을 충분히 한다)

5) 뇌실내출혈 및 뇌실질내 출혈이 있는 미숙아(뇌출혈이 악화될 수 있다)

6) 허혈성 혈관질환 환자

7) 발작의 병력이 있는 환자

8) 간질 환자

9) 혈소판증가증 환자

10) 만성 간부전 환자

3. 부작용

1) 쇽 : 드물게 쇽을 일으킬 수 있으므로 관찰을 충분히 하고 이상이 인정되는 경우에는 투여를 중지하는 등 적절한 처치를 한다.

2) 순환기계

- 혈압상승, 누관(fustula) 등 혈관접촉 부위의 혈전증, 때때로 심계항진이 나타나는 일이 있다.

- 고혈압성 뇌증 : 급격한 혈압상승에 의해 두통, 의식장애, 경련 등을 나타내는 고혈압성 뇌병증이 관찰되고 뇌출혈에 이르는 경우가 있으므로 혈압, 헤마토크리트 등의 추이를 충분히 주의하면서 투여한다.

- 뇌경색 : 뇌경색이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고 이상이 인정되는 경우에는 투여를 중지하는 등 적절한 처치를 한다.

3) 피부 : 때때로 가려움, 피부발진, 여드름 등이 나타나는 일이 있다.

4) 간장 : 때때로 AST, ALT, LDH, ALP, 총 빌리루빈의 상승 등 간기능 이상이 나타날 수 있다.

5) 소화기계 : 때때로 구역, 구토, 식욕부진, 설사, 복통이 나타날 수 있다.

6) 혈액 : 때때로 백혈구 증가, 호산구 증가가 나타날 수 있다. 미숙아에는 때때로 과립구 감소, 구루병이 나타날 수 있다. 때때로 혈청칼륨, BUN, 크레아티닌 및 요산의 상승이 나타날 수 있다. 드물게 혈소판증가증이 나타날 수 있다. 만성신부전환자에게서 수개월에서 수년간 에리스로포이에틴제제로 치료 후 드물게 순수적혈구형성부전(적아구감소증)이 보고되었다.

7) 중추신경계 : 때때로 두통, 편두통, 피로, 오한, 어지러움, 발열, 미열, 화끈거리는 느낌, 전신권태가 나타날 수 있다.

8) 기타 : 안저출혈, 비종증대, 코출혈, 부종, 관절통, 근육통, 입안의 쓴맛, 경련, 안검부종이 나타날 수 있다.

9) 이 약은 일반적으로 좋은 내성을 나타낸다. 보고된 유해반응은 종종 환자 자신의 질환 후유증으로서 반드시 이 약 투여에 의한 것은 아니다.

A. 만성신부전 환자

만성신부전 환자 300여명이 참가한 위약대조, 이중맹검 실험에서 이 약 투여 환자의 5% 이상에서 보고 된 반응은 다음 표와 같다.

부작용	투여군(N=200)(%)	대조군(N=135)(%)
고 혈 압	24.0	18.5
두 통	16.0	11.9
관 절 통	11.0	5.9
구 역	10.5	8.9
부 종	9.0	10.4
피 로	9.0	14.1
설 사	8.5	5.9
구 토	8.0	5.2
흉 통	7.0	8.8
피부반응(투여부위)	7.0	11.9

무 력 어 지 러 움 혈 전	7.0 7.0 6.8	11.9 12.6 2.3
만성신부전 환자에 대한 이중맹검시험에서 유의성 있는 것으로 밝혀진 부작용은 다음과 같다.		
경 련 CVA / TIA MI 사 망	1.1 0.4 0.4 0	1.1 0.6 1.1 1.7

투석환자(567명)를 대상으로 한 임상실험에서 가장 자주 보고되는 위해반응은 고혈압(0.75%), 두통(0.40%), 빈맥(0.31%), 구역·구토(0.26%), 혈액응고(0.25%), 숨이 참(0.14%), 고칼륨혈증(0.11%) 및 설사(0.11%)였다. 보고된 다른 반응들은 환자 1인당 1년간 0.10% 이하의 비율로 일어났다.

이 약 투여 수 시간 내에 일어나는 반응은 드물고, 미약하며 일시적이었으며 투석환자의 주사부위의 자상(刺傷), 관절통 및 근육통과 같은 독감과 같은 증상도 포함되었다. 현재까지 분석된 연구에서 이 약은 투여경로에 상관없이 일반적으로 좋은 내성을 나타내었다.

B. 암환자

131명의 암환자를 대상으로 3개월간 실시된 위약대조, 이중맹검 시험에서 10% 이상의 환자에게 나타난 부작용은 다음 표와 같다.

부작용	투여군(N=63)(%)	대조군(N=68)(%)
발 열	29	19
설 사	21	7
구 역	17	32
구 토	17	15
부 종	17	1
무 력	13	16
피 로	13	15
숨 이 참	13	9
감 각 이 상	11	6
상기도 감염	11	4
어 지 러 움	5	12
상 체 통 증	3	16

이 약 투여군과 위약 투여군 사이에 통계적으로 유의성 있는 약간의 차이가 있으나 이 약 투여군에서 보고된 전체적인 부작용들은 암의 진행증상과 일치되었다. 32주 동안 927 IU/kg 정도의 고용량을 투여받은 임상시험(N=72)에서도 보고된 부작용들이 암의 진행증상과 일치하였다. 생존율에 대한 비교자료와 사망, 질환의 진행 또는 부작용으로 인해 치료를 중단한 환자의 비율(이 약 투여군 22%, 위약 투여군 13%, p=0.25)에 대한 근거에 의하면 이 약과 위약 투여군의 임상결과가 유사하게 나타났다. 동물종양모델로부터 유용한 자료와 이 약 투여 후 임상생검표본에서 채취한 고형종양세포의 증식을 측정한 결과는 이 약이 종양증식을 촉진하지 않는다는 것을 보여준다. 그럼에도 불구하고 이 약이 특히 골수암과 같은 종양형의 성장을 촉진시킬 수 있다는 가능성을 배제할 수 없다. 현재 이러한 사실을 평가하기 위해 무작위 제4상 비교임상시험을 진행하고 있다. 위약 투여군과 비교하면 이 약 투여에 의해 말초백혈구 수의 변화는 없었다.

4. 일반적 주의

1) 이 약의 투여는 빈혈증에 수반하여 일상생활 활동에 지장을 초래하고 있는 신성 빈혈환자 및 암환자에게 한정한다. 더욱이 투여대상은 신성 빈혈환자인 경우 헤모글로빈 농도 10 g/dL (헤마토크리트치 30%) 미만, 암 환자인 경우 혈청 에리스로포이에틴치 200 mU/mL 이하를 기준으로 한다.

2) 이 약 투여시 신성 빈혈임을 확인하고 다른 빈혈증(실혈성빈혈, 범혈구감소증, 알루미늄축적증, 비타민 B12 및 엽산결핍성빈혈)에는 투여하지 않는다. 엽산 및 비타민 B12 결핍은 이 약의 효과를 감소시킬 수 있으므로 주의한다.

3) 쇽 등의 반응을 예측하기 위해 충분한 문진을 한다. 더욱이 투여 개시시 또는 휴약 후의 초회 투여시에는 이 약 소량을 정맥 내에 주입하여, 이상반응이 발견되지 않음을 확인 후, 전량을 투여하는 것이 바람직하다.

4) 이 약 투여 중에는 헤모글로빈 농도 또는 헤마토크리트치를 정기적(투여 초기에는 주 1회, 유지 투여기에는 2주에 1회 정도)으로 관찰하며 필요이상의 조혈(헤모글로빈 농도로 12 g/dL 이상, 또는 헤마토크리트치로 36% 이상을 기준으로 한다)이 되지 않도록 충분히 주의한다. 필요 이상의 조혈이 인정된 경우는 휴약 등 적절한 처치를 한다.

5) 이 약 투여로 혈압상승 및 고혈압성 뇌병증이 나타날 수 있으므로 혈압, 헤마토크리트치, 헤모글로빈 농도 등의 변화에 대해 관찰을 충분히 한 후 투여한다. 특히 헤마토크리트치, 헤모글로빈 농도는 천천히 상승하도록 주의한다. 또한 투여중지 이후에도 헤마토크리트치가 상승하는 경우가 있으므로 관찰을 충분히 한다. 따라서 이 약을 투여 받는 환자 특히, 심혈관계 질환 환자 또는 고혈압이 발생될 소지가 있는 환자의 경우에는 혈압을 주의 깊게 모니터링 한다.

이 약 투여로 헤마토크리트치가 급속히 상승되는(2주간 4% 이상의 증가) 환자는 헤마토크리트치의 과도한 증가가 고혈압을 악화시킬 가능성이 있으므로 투여량의 감소 등 용량 조절을 고려한다.

6) 이 약의 임상시험에 참가했던 만성신부전 환자에서 발작이 관찰되었다. 투석을 받는 환자에서는 다른 시기보다 치료 첫 90일 동안 발작 발생의 빈도수(환자의 약 2.5%)가 더 높았다. 화학요법을 받는 암환자에게는 이중맹검, 위약대조시험에서 이 약 투여군 3.2%(N=2/63)와 위약 투여군 2.9%(N=2/68)에서 발작이 보고되었다. 이 약 투여군 1.6%(N=1/63)에서는 발작이 유의적인 혈압상승 및 헤마토크리트치의 증가와 관련되어 나타났다. 그러나 이 약을 투여 받는 두 환자 모두 발작과 관련될 수 있는 중추신경계 질환을 갖고 있었다. 따라서 이약을 투여 받는 환자들은 혈압 및 이미 알려진 신경증상을 면밀히 모니터링한다.

7) 이 약 투여로 특히 만성 신부전 환자에게서 고칼륨혈증이 나타날 수 있으므로, 이 약으로 치료하는 동안 정기적으로 혈중 칼륨 농도를 모니터링하며 식사관리를 적절히 시행한다. 고칼륨혈증이 나타나면 칼륨농도가 정상단계가 될 때까지 치료를 중지한다.

8) 이 약 투여로 단락(shunt)폐색 및 혈액투석장치 내의 잔혈이 생기는 경우가 있으므로 단락의 교정, 항응고제의 증량 등 적절한 처치를 한다.

9) 철의 존재가 이 약의 효과발현에 영향을 미칠 수 있으므로, 치료 전과 치료하는 동안 철 상태를 모니터링하여 철 결핍 시에는 철제제를 투여한다.

10) 이 약은 근본적으로 적혈구생성을 촉진하는 성장인자이다. 그러나 이 약이 특히 골수암과 같은 종양에 대한 성장인자로 작용할 가능성을 배제할 수는 없다.

11) 만성신부전 환자에게서 수개월에서 수년간 이 약 또는 에리스로포이에틴제제로 치료 후 드물게 순수적혈구형성부전(적아구감소증)이 보고되었다. 순수적혈구형성부전의 사례는 주로 피하주사와 관련이 있었으며 만성 신부전 환자에게 이 약은 가능한 정맥 주사한다. 순수적혈구형성부전이 나타난 환자 중 대부분에게서 에리스로포이에틴 항체가 관찰되었다. 갑작스럽게 이 약의 효과감소가 나타난 환자에게서는 무반응에 대한 전형적인 원인(예를 들면, 철, 엽산, 혹은 비타민 B12 결핍, 알루미늄중독, 감염 혹은 염증, 실혈, 용혈) 유무를 검사하도록 한다. 만약 원인이 밝혀지지 않은 경우, 골수검사 실시를 고려한다. 순수 적혈구형성부전으로 진단되면, 즉시 이 약의 투여를 중단하고, 에리스로포이에틴 항체검사를 고려한다. 항-에리스로포이에틴 항체는 다른 에리스로포이에틴제제와 교차 반응하므로 다른 제제로 전환하지 않도록 한다. 순수적혈구 형성부전의 다른 원인들을 제거하고, 적절한 치료법을 시행하도록 한다.

5. 상호 작용

1) 시클로스포린이 적혈구와 결합되어 있으므로 이 약과 병용 투여시 시클로스포린의 혈중농도를 모니터링하여 HCT가 증가함에 따라 시클로스포린의 용량조절이 필요할 수 있다.

2) 조혈약과 병용 투여시 이 약의 효과가 증가 할 수 있다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 랫트를 대상으로 한 동물실험에서 1주일 용량으로 사람의 1주 용량의 20배를 투여했을 때 태자 체중의 감소, 골화 지연 및 사망률의 증가가 나타났다.

2) 토끼를 대상으로 한 실험에서 임신 6~18일 사이에 체중 kg당 500 단위의 높은 용량을 투여 했을 때 부작용이 나타나지 않았다.

3) 임신 중의 투여에 대한 안정성이 확립되어 있지 않으므로 임부 또는 임신할 가능성이 있는 부인에게 투여하지 않는 것이 바람직하다. 그러나 투여해야만 할 경우에는 치료상의 유익성이 위험성을 상회한다고 판단되는 경우에만 투여한다.

4) 이 약의 유즙으로의 이행여부가 확실하지 않으므로 수유부에 투여하지 않는 것이 바람직하다.

5) 사람의 임신 및 수유기에 이 약을 투여한 적절한 임상경험은 없다.

7. 소아에 대한 투여

소아에 대한 안전성은 확립되어 있지 않다.

8. 고령자에 대한 투여

일반적으로 고령자에서는 생리기능이 저하되고 또한 고혈압 등 순환기계 질환이 합병되는 경우가 많으므로 이 약의 투여시 혈압 및 헤모글로빈 농도 또는 헤마토크리트치 등을 수회 측정하여 투여량 및 투여횟수를 적절히 조절한다.

9. 과량 투여시의 처치

이 약물에 대한 반응은 투여용량에 따라 개인별로 차이가 있다. 과량투여시 고혈압, 적혈구증가증이 나타날 수 있다. 적혈구증가증(헤모글로빈 수치가 과다하게 높아짐)이 나타나면 정맥 절개술을 행할 수 있다.

10. 적용상의 주의

1) 이 약을 투여시 다른 제제와의 혼합 주사를 피한다.

2) 혈액투석 환자의 경우에는 혈액투석 이후에 주사하는 것이 바람직하다. 독감유사증상이 있는 환자에 투여시 5분 이상 천천히 주사하는 것이 바람직하다.

3) 정맥 내 점적주입하지 않는다.

11. 국내 시판 후 조사결과

국내에서 4년 동안 만성신부전환자 610명을 대상으로 실시한 시판 후 사용성적조사 결과, 유해사례 발현율은 9.02%(55명/610명, 64건)이었고, 이 중 본제와 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응은 보고되지 않았다. 중대한 유해사례 발현율은 0.49%(3명/610명, 3건)이며 전신쇠약, 폐렴, 폐부종 각 1건이 보고되었다.

예상하지 못한 유해사례 발현율은 3.77%(23명/610명, 24건)로, 중대하지 않으나 예상하지 못한 유해사례는 가슴쓰림 4건, 통증 3건, 혈뇨, 변비 각 2건, 부갑상선 기능항진증, 갈증, 이소성박동, 요통, 소화불량, 방향감각상실, 불면증, 탈모, 자반병, 혈전성혈소판감소성자반증, 호흡곤란 각 1건이며, 중대하고 예상하지 못한 유해사례는 폐렴, 폐부종 각 1건으로 보고되었다.

24주 이상 투여된 장기사용성적조사 결과, 유해사례 발현율은 18.57%(13명/70명, 14건)이었고, 중대한 유해사례는 보고되지 않았다. 예상하지 못한 유해사례 발현율은 8.57%(6명/70명, 6건)이었고, 혈뇨, 가슴 쓰림, 통증, 불면증, 탈모, 자반병 각 1건으로 모두 중대하지 않으나 예상하지 못한 유해사례로 보고되었다.