사용상의주의사항

1. 투여 금기

1) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성

2) 아비라테론아세테이트 및 프레드니손/프레드니솔론 병용요법을 투여 받고 있는 자

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 골수억제 환자

이 약을 투여 받은 환자에서 골수억제, 특히 혈소판감소증, 호중구감소증, 백혈구감소증, 범혈구감소증이 보고 되었다. 따라서 최초 및 매회 투여 직전 환자의 혈액학적 평가를 수행해야 한다. 이 약의 최초 투여 전, 절대 호중구수(Absolute Neutrophil Count; ANC) 수치가 1.5 x 10^9/L이상, 혈소판수 100 x 10^9/L 이상, 헤모글로빈 10.0g/dL 이상 이어야 한다. 이후 투여가 이루어지기 전, 절대 호중구수(ANC) 수치가 1.0 x 10^9/L 이상, 혈소판 수는 50 x 10^9/L 이상이어야 한다. 혈액학적 수치이상에 대한 지지요법의 치료에도 불구하고 투여 후 6주~8주 이내에 회복되지 않을 경우 이 약의 추가 투여는 중단해야 한다. 골수가 손상된 (compromised bone marrow reserve) 증거가 있는 환자는 주의를 기울여 투여 한다. 3상 임상시험동안 이러한 환자들에게서 호중구감소증, 혈소판감소증과 같은 혈액학적 이상반응의 발현율이 증가하였다.

이 약의 화학요법과의 병용에 대한 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다. 이 약의 화학요법과의 병용은 골수억제에 대한 상가적인 영향을 미칠 수 있으므로 권고하지 않는다. 이 약의 투여 중에 화학요법, 다른 전신적 방사성의약품의 사용 또는 반신 외부 방사선 요법을 사용할 경우 이 약을 투여중지 하여야 한다.

2) 크론씨병과 궤양성 대장염 환자

이 약의 크론씨병과 궤양성대장염 환자에 대한 안전성 및 유효성은 연구되지 않았다.

3) 척수 압박이 있는 환자

기존에 척수 압박이 있거나 이에 대한 긴급한 치료가 필요한 환자는 이 약의 투여를 시작하거나 재 투여 하기 전에 척수 압박에 대한 표준요법 치료를 완료해야 한다.

4) 골절 환자

이 약은 골절 위험을 증가시킨다. 임상시험에서 아비라테론아세테이트와 프레드니손/프레드니솔론 병용요법에 이 약을 추가했을 때, 이 약을 추가한 군에서 골절 발생률이 약 3배 증가하였다. 특히 골다공증의 이력이 있는 환자 및 골전이 6개 미만인 환자에서 골절 위험이 증가하였다. 이 약은 퇴행성 골질환(골다공증) 또는 최

근 (미세)골절이 발생한 부위와 같이 골 교체율이 높은 부위에 축적되어 골절 위험을 증가시키는 것으로 알려져 있다. 스테로이드 병용과 같은 다른 요인들도 골절 위험을 더욱 증가시킬 수 있다.

이 약 투여 시작 전에 골 상태(예: 섬광조영술 검사, 골 무기질 밀도 측정) 및 환자의 골절 기저 위험(예: 골다공증, 골전이 6개 미만, 골절 위험을 높이는 약물, 낮은 체질량 지수)을 주의깊게 평가해야 하며, 최소 24개월 동안 면밀히 모니터링 해야 한다. 이 약 투여를 시작하거나 또는 재투여하기 전에 예방조치로 비스포스포네이트 또는 데노수맙 투여를 고려해야 한다. 골절 기저위험이 높은 환자의 경우, 치료 유익성이 위험성을 상회하는지 주의깊게 평가해야 한다. 골절 환자는 이 약의 투여를 시작하거나 재 투여 하기 전에 골절의 정형 외과적 안정화가 이루어져야 한다.

5) 턱의 골괴사

조피고와 비스포스포네이트를 투여받은 환자에서 턱의 골괴사 위험의 증가를 배제할 수 없다. 3상 임상시험에서 조피고 투약군의 0.67%(4/600), 위약군의 0.33%(1/301)에서 턱의 골괴사가 보고되었다. 그러나 턱의 골괴사를 가진 모든 환자들은 기존에 비스포스포네이트 (예)졸렌드론산)를 투약하였거나 혹은 병용 중이었고 기존에 항암제(예)도세탁셀)를 투약 받았었다.

6) 2차 악성 신생물

이 약은 환자의 전체적 장기 누적 방사선 노출을 초래한다. 장기 누적 방사선 노출은 암 및 유전적 결함의 위험성 증가와 관련이 있을 수 있다. 특히 골육종, 골수이형성증후군, 백혈병의 위험이 증가할 수 있다. 최대 3년의 임상시험 추적 관찰 기간 동안 이 약으로 인해 발생된 암은 보고되지 않았다.

7) 위장관 독성

이 약은 탈수를 유발할 수 있는 설사, 구역 및 구토의 발현율을 증가시킨다. 환자의 경구 섭취 및 체액 상태를 주의 깊게 관찰해야 한다. 환자가 심각하거나 지속적인 설사, 구역, 구토를 경험하면 의학적인 조언을 구하도록 지도해야 한다. 탈수나 혈량저하의 증상 또는 징후가 나타나는 환자는 즉시 치료되어야 한다.

3. 이상반응

1) 이 약의 전반적인 안전성 프로파일은 3상 임상시험에서 이 약을 투여 받은 600명의 환자로부터 얻은 데이터를 근거로 작성되었다.

가장 중대한 이상약물반응은 혈소판감소증, 호중구감소증이다.

이 약을 투여 받은 환자에서 가장 흔한 이상약물반응(10% 이상)은 설사, 구역, 구토, 혈소판감소증, 골절이다.

2) 다음 표에 이 약을 투여 받은 환자에서 관찰된 약물과 관련된 이상반응을 체내 기관별로 분류하여 정리하였다. 개별 반응 및 그 동의어, 관련 상태를 기술하는데 있어 가장 적절한 MedDRA 용어를 사용하였다. 임상시험에서 나타난 이상 반응을 빈도에 따라 분류하였으며 빈도는 다음 기준에 의해 정의하였다. : 이상반응의 발현빈도는 매우 흔하게(≥1/10), 흔하게(≥1/100 이고 <1/10), 흔하지 않게(≥1/1,000 이고 <1/100),

표1. 임상시험에서 이 약을 투여 받은 환자에서 보고된 약물과 관련된 이상반응

기관계별분류	매우 흔하게	흔하게	흔하지 않게
혈액 및 림프계 장애	혈소판감소증	호중구감소증, 범혈구감소증, 백혈구감소증	림프구감소증
위장관계 장애	설사, 구토, 구역		
근골격계 및 결합조직 장애	골절		
일반적 장애 및 투여부위 상태		주사부위반응	

3) 개별 이상반응에 대한 기술

가. 혈소판감소증과 호중구감소증

이 약을 투여 받은 환자의 11.5%, 위약을 투여 받은 환자의 5.6%에서 혈소판 감소증(모든 등급)이 발생하였고 3등급 및 4등급 혈소판 감소증은 이 약을 투여 받은 환자의 6.3%, 위약을 투여받은 환자의 2%에서 발생하였다. 3등급 및 4등급의 혈소판 감소증 발생빈도는 이전에 도세탁셀을 투여받은 환자(이 약 투여군 8.9%, 위약 투여군 2.9%)보다 이전에 도세탁셀을 투여받지 않은 환자(이 약 투여군 2.8%, 위약 투여군 0.8%)에서 더 낮았다.

이 약을 투여받은 환자의 5%, 위약을 투여받은 환자의 1%에서 호중구감소증(모든 등급)이 발생하였다. 3등급 및 4등급 호중구감소증은 이 약을 투여받은 환자의 2.2%, 위약을 투여받은 환자의 0.7%에서 발생하였다. 3 등급 및 4 등급 호중구감소증의 발생빈도는 이전에 도세탁셀을 투여받은 환자(이 약 투여군 3.2%, 위약 투여군 0.6%) 보다 이전에 도세탁셀을 투여 받지 않은 환자(이 약 투여군 0.8%, 위약 투여군 0.8%)에서 더 낮았다. 1상 임상시험에서, 이 약의 일회 정맥투여 2-3주 후 호중구와 혈소판의 수가 최저치로 나타났다.

나. 주사부위 반응

이 약을 투여 받은 환자의 1.2%, 위약을 투여 받은 환자의 0%에서 홍반, 통증, 부종과 같은 1등급 및 2등급 주사부위반응이 보고되었다.

다. 2차 악성 신생물

이 약은 환자의 전체적 장기 누적 방사선 노출을 초래한다. 장기 누적 방사선 노출은 암 및 유전적 결함의 위험성 증가와 관련이 있을 수 있다. 최대 3년의 임상시험 추적 관찰 기간 동안 이 약으로부터 유도된 암은 보고되지 않았다.

라. 골절

이 약은 골절 위험을 증가시킨다. 임상시험에서 이 약 단독요법 환자에게 비스포스포네이트 또는 데노수맙의 병용 요법은 골절 발생을 감소시켰다. 이 약을 처음 투여한 후 최대 24개월까지 골절이 발생하였다.

4. 일반적 주의

1) 방사성의약품은 방사성 핵종의 사용 및 취급에 대한 허가가 있는 사람에 의해서만 사용될 수 있다. 방사성의약품의 수령, 보관, 사용, 이동과 폐기 등은 관련법규 또는 규정에 따른다. 이 약은 방사선 안전 및 의약품 품질 요건 모두를 충족하는 방식으로 취급되어야 한다. 적절한 무균 조치를 취해야 한다.

2) 라듐-223과 자원소의 붕괴와 관련 있는 감마선으로 이 약의 방사능을 측정하고 표준기기의 오염을 검출한다. 이 약의 투여는 뇨, 변, 구토와 같은 체액으로부터의 오염이나 방사선으로 인해 다른 사람(예. 의료인, 간병인, 환자와 함께 거주하는 사람)에 미치는 잠재적인 위험성과 관련되어 있다. 따라서 방사선 보호 예방수칙을 지켜야 한다. 침대시트와 같이 이러한 체액과 닿을수 있는 물질을 취급할 경우 주의해야 한다. 비록 라듐-223은 주로 알파 방출체이나 라듐-223과 자원소의 붕괴는 감마나 베타 방출과도 관련 되어 있다.

환자 처치와 관련된 외부 방사선 노출은 보통 8MBq 이하로, 치료목적으로 사용하는 다른 방사성의약품에 비해 현저히 낮다. 그러나 방사선 노출을 최소화하기 위해 방사선 구역에서 보내는 시간을 최소화하고, 방사성 물질(radiation sources)과의 거리를 최대화하며, 적절한 차폐 시설을 사용한다. 준비나 이 약의 투여와 관련하여 사용한 물건이나 사용하지 않은 제품은 방사성 폐기물로 취급하고 규정에 따라 폐기해야 한다.

3) 아비라테론아세테이트와 프레드니손/프레드니솔론 병용 치료 후 이 약 투여까지의 안전한 기간 또는 그 반대 순서의 경우에 대한 데이터는 제한적이다. 이 약 및 아비라테론의 반감기에 근거하여, 아비라테론아세테이트와 프레드니손/프레드니솔론을 마지막으로 투여한 후 최소 5일 이내에는 이 약의 투여를 시작하지 않는 것을 권장한다, 이 약의 마지막 투여일부터 최소 30일 이내에는 전신 항암 요법을 시작하면 안된다.

4) 무증상 골전이만 동반한 거세저항성 전립선암 환자에서 이 약의 치료 유익성은 확립되지 않았으므로 이 약으로 이러한 환자를 치료하는 것은 권장되지 않는다. 경증의 증상성 골전이를 동반한 거세저항성 전립선암 환자에서는 높은 골모세포 활성이 치료 효과를 위해 요구될 수 있다는 점을 감안하여 치료의 유익성이 위험성을 상회하는지 신중하게 평가해야 한다.

5. 상호작용

1) 아비라테론아세테이트 및 프레드니손/프레드니솔론과 병용 또는 엔잘루타마이드와 같은 2세대 안드로겐 수용체 길항제와 병용: 화학요법 경험이 없는 무증상 또는 경증 거세저항성 전립선암과 골전이를 동반한 진행성 질환 환자를 대상으로 한 임상시험의 중간 분석 결과, 이 약과 아비라테론아세테이트 및 프레드니손/프레드니솔론을 병용 투여한 환자군이 위약과 아비라테론아세테이트 및 프레드니손/프레드니솔론을 투여한 환자군에 비해 골절 및 사망률이 증가하였다. 비스포스포네이트 또는 데노수맙과 병용으로 골절 발생율이 감소하였다. 따라서, 이 약은 아비라테론아세테이트 및 프레드니손/프레드니솔론과 병용투여를 금기로 한다. (1. 투여금기. 참조) 엔잘루타마이드와 같은 2세대 안드로겐 수용체길항제와 병용에 대한 안전성과 유효성은 확립되지 않았다.

2) 이 약의 화학요법과의 병용은 골수 억제에 대한 상가적인 영향을 미칠 수 있다. 이 약의 화학요법과의 병용에 대한 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

6. 임부, 수유부에 대한 투여

1) 이 약의 생식독성에 대한 동물시험은 수행되지 않았다. 방사능과 관련된 정자생성에 대한 잠재적 영향 때문에, 남성은 이 약을 투여하는 동안 그리고 투여 후 적어도 6개월까지는 피임을 하도록 권고한다.

2) 이 약은 여성에 대한 적응증이 없으므로 여성에게 투여하지 않는다. 일반적으로 방사성 의약품은 생식 및 발달에 영향을 유발할 수 있다. 이 약은 임신한 여성 또는 임신 가능성이 있는 여성과 수유부에는 투여되어서는 안 된다.

3) 이 약의 수태능에 대한 영향을 평가하기 위한 동물 수태능 시험은 수행되지 않았다. 이 약의 방사능은 고환에 대한 이상반응을 일으킬 수 있는 잠재적 위험성이 있다.

7. 소아에 대한 투여

이 약의 18세 미만의 소아 및 청소년에 대한 안전성 및 유효성은 연구되지 않았다.

8. 고령자에 대한 투여

3상 임상시험에서 고령자(65세 이상)와 성인(65세미만)에서의 전반적인 안전성 유효성의 차이는 관찰되지 않았다. 고령자에서의 용량조절은 필요하지 않다.

9. 특정 환자에서의 사용

1) 간장애 환자 : 간장애 환자에 대한 안전성 및 유효성은 연구되지 않았다. 그러나 라듐-223은 간에서 대사되거나 담즙을 통해 배설되지 않으므로 간장애가 라듐-223의 약동학에 영향을 미치지 않을 것으로 생각된다. 간장애 환자에서의 용량조절은 필요하지 않다.

2) 신장애 환자 : 3상 임상 시험에서, 경증 신장애(크레아티닌 청소율 50-80 mL/min) 환자와 정상 신기능 환자 사이에 이 약과 관련된 안전성 및 유효성의 차이점이 관찰되지 않았다. 중등도 신장애환자(크레아티닌 청소율 30-50 mL/min)와 중증 신장애 환자(크레아티닌 청소율 < 30mL/min)에 대한 자료는 제한적이며 말기 신장 질환 환자에 대한 자료는 없다. 그러나 소변으로의 배출은 아주 적으며 배변으로의 배출이 주 배설경로이므로 신장애가 라듐-223의 약동학에 영향을 주지 않을 것으로 예상된다. 따라서 신장애 환자에서의 용량 조절은 필요하지 않다.

10. 과량투여시의 처치

1) 임상시험에서 부주의로 인한 이 약의 과량투여는 보고되지 않았다.

2) 이 약에 대한 특정 해독제는 없다. 부주의 과량투여 시, 잠재적인 혈액학 및 위장관 독성 모니터링을 포함한 일반적 보조적 처치치를 취해야 한다.

3) 1상 임상시험에서 이 약은 최대 276kBq/kg 단회투여 되었고, 용량-제한 독성은 관찰되지 않았다.

11. 적용상의 주의

1) 이 약은 다른 약과 혼합하지 않는다.

2) 이 약을 사용하기 전에 육안으로 확인하고 이 약은 무색 투명한 용액이므로 변색되었거나, 이물이 존재하거나, 용기의 결함이 있을 시 사용하지 않는다.

3) 각 바이알은 바로 사용 가능한 용액이며, 다른 용액과 혼합하거나 희석하여 사용하지 않는다.

4) 각 바이알은 1회용이다.

5) 선량 측정

흡수된 방사능 용량 계산은 임상적 생체분포 자료를 기반으로 이루어 졌으며 베타 및 감마 방출 방사선 핵종에 사용되는 의료 내부피폭선량 (Medical internal radiation dose;MIRD) 알고리즘를 기반으로한 OLINDA/EXM (Organ Level INternal Dose Assessment/ EXponential Modeling) 소프트웨어를 사용하였다.

대부분이 알파방출제인 라듐-223의 관찰된 생체분포와 특별한 특성을 고려한 최적의 가능한 흡수용량 계산을 제공하기 위해 장, 적색 골수 및 뼈/골원성 세포에 대한 추가적인 가정이 세워졌다.

각 기관에 흡수되는 방사능 용량의 계산 값은 표2에 정리되어 있다. 가장 높은 방사능용량의 흡수를 보인 기관은 뼈(골원성세포), 적색골수, 상부대장벽 및 하부대장벽이었다. 이외 기관의 흡수된 방사능 용량의 계산값은 이보다 낮았다.

표2. 계산된 기관 흡수 방사능 용량

기관	알파 방출[1] (Gy/MBq)	베타 방출 (Gy/MBq)	감마 방출 (Gy/MBq)	전체 용량 (Gy/MBq)	전체 용량 (Rad/mCi)	변동 계수(%)
부신	0.00000	0.00002	0.00009	0.00012	0.44	56
뇌	0.00000	0.00002	0.00008	0.00010	0.37	80
가슴	0.00000	0.00002	0.00003	0.00005	0.18	120
담낭벽	0.00000	0.00002	0.00021	0.00023	0.85	14
하부대장벽	0.00000	0.04561	0.00085	0.04645	171.88	83
소장벽	0.00319	0.00360	0.00047	0.00726	26.87	45
위장벽	0.00000	0.00002	0.00011	0.00014	0.51	22
상부대장벽	0.00000	0.03149	0.00082	0.03232	119.58	50
심장벽	0.00161	0.00007	0.00005	0.00173	6.40	42
신장	0.00299	0.00011	0.00011	0.00321	11.86	36
간	0.00279	0.00010	0.00008	0.00298	11.01	36
폐	0.00109	0.00007	0.00005	0.00121	4.47	--[2]
근육	0.00000	0.00002	0.00010	0.00012	0.44	41
난소	0.00000	0.00002	0.00046	0.00049	1.80	40
췌장	0.00000	0.00002	0.00009	0.00011	0.41	43
적색골수	0.13217	0.00642	0.00020	0.13879	513.51	41
골원성세포	1.13689	0.01487	0.00030	1.15206	4262.60	41
피부	0.00000	0.00002	0.00005	0.00007	0.27	79
비장	0.00000	0.00002	0.00007	0.00009	0.33	54
고환	0.00000	0.00002	0.00006	0.00008	0.31	59
흉선	0.00000	0.00002	0.00003	0.00006	0.21	109
갑상선	0.00000	0.00002	0.00005	0.00007	0.27	96
방광벽	0.00371	0.00016	0.00016	0.00403	14.90	63
자궁	0.00000	0.00002	0.00023	0.00026	0.94	28
전신	0.02220	0.00081	0.00012	0.02312	85.56	16

[1] 관찰한 대부분의 연조직에서 라듐-223이 흡수되지 않았기 때문에 이러한 기관들에 대해 전체 기관 용량(total organ dose)에 대한 알파 기여는 0으로 설정되었다.

[2] 폐로 흡수된 방사능 용량값은 모든 피험자로부터 통합된 혈액 시간-활동 자료를 이용한 모델 유래 계산에 기반한다.

이 약에 대한 임상시험에서 혈액학적 이상약물반응은 적색 골수에 대해 계산된 흡수 용량으로부터 예측된 것보다 빈도와 심각도에 있어 훨씬 낮은 것으로 나타났다. 이것은 알파입자방사선의 공간적인 분포에 의한 적색 골수로의 방사능 용량이 비균일하게 분포하는 것과 연관된 것일 수 있다.