JKNT8

전문의약품 분류번호 249

지속형 ESA 제제

네스프® 프리필드시린지주(다베포에틴 알파)

20㎍, 30㎍, 40㎍, 60㎍, 120㎍

NESP PRE-FILLED SYRINGES(DARBEPOETIN-ALFA)

제품 개요

네스프 프리필드시린지주의 주성분인 다베포에틴 알파는 내인성의 Erythropoietin(EPO)과 같은 적혈구 생성 촉진 단백질로서 유전자 재조합 기술을 이용하여 제조 되었습니다. 다베포에틴 알파는 165개의 아미노산으로 이루어진 당단백질로서, 단지 3개의 N-결합 당쇄(최고 14개의 시알산)를 갖는 rHuEPO와 달리 5개의 N-결합 당쇄(최고 22개의 시알산)를 함유하는 전혀 새로운 적혈구 생성 촉진 단백질입니다. 다베포에틴 알파의 혈청반감기는 기존 rHuEPO보다 3배 길어 만성신부전 환자의 빈혈 및 고형암의 화학요법에 의한 빈혈에서 적은 투여 빈도로 동등한 치료효과를 기대할 수 있습니다.

원료약품 및 분량

이 약 1 프리필드시린지(0.5㎖) 중

(주성분) 다베포에틴 알파(별규) (숙주:CHO DHFR－, 벡터:PDSα2-NESP)

(첨가제) 염화나트륨, 인산이수소나트륨, 인산수소나트륨수화물, 폴리소르베이트 80(0.025mg), L-메치오닌(0.0745mg), 주사용수

• 네스프 프리필드시린지주 20	20㎍/0.5㎖
• 네스프 프리필드시린지주 30	30㎍/0.5㎖
• 네스프 프리필드시린지주 40	40㎍/0.5㎖
• 네스프 프리필드시린지주 60	60㎍/0.5㎖
• 네스프 프리필드시린지주 120	120㎍/0.5㎖

성 상

이 약은 무색 투명한 액이 들어 있는 플라스틱 재질의 프리필드시린지 주사제 입니다.

효능 · 효과

1. 만성신부전환자의 빈혈
2. 고형암의 화학요법에 의한 빈혈

용법 · 용량

〈혈액 투석 환자〉

1. 투여 초기
   투여 초기에는 보통, 성인에게는 다베포에틴알파(유전자재조합)로서 1회 20 ㎍를 주 1회 정맥내 투여합니다.
2. 교체 초회 용량
   에리스로포이에틴(에포에틴알파(유전자재조합), 에포에틴베타(유전자재조합)) 제제를 투여 받고있는 환자에서는〈용법 및 용량에 관련된 사용상의 주의〉를 참고로 하여 교체전의 에리스로포이에틴 제제 투여량으로부터 이 약의 투여량 및 투여 빈도를 결정하고 정맥내 투여합니다.
3. 유지 투여기
   빈혈 개선 효과가 얻어지면 보통, 성인에게는 유지량으로서 주 1회 15~60㎍를 정맥내 투여합니다. 주 1회 투여로 빈혈 개선이 유지되고 있는 경우에는, 그 시점에서 1회 투여량의 2 배를 개시 용량으로서 2주 1회 투여로 변경할 수가 있습니다. 그 경우에는, 보통, 성인에게는 2주 1회 30~120㎍를 정맥내 투여합니다.
   또한 빈혈 증상의 정도, 연령 등에 의해 적당히 증감할 수 있지만, 최고 투여량은 1회 180㎍로 합니다.
   빈혈 개선 효과의 목표치는, 헤모글로빈 농도로서 11g/dL(헤마토크리트치로서 33%) 전후로 합니다.

〈복막 투석 환자 및 투석전 만성 신장병 환자〉

1. 투여 초기
   투여 초기에는 보통, 성인에게는 다베포에틴알파(유전자재조합)로서 1회 30㎍를 2주에 1회, 피하 또는 정맥내 투여합니다.
2. 교체 초회 용량
   에리스로포이에틴 (에포에틴알파(유전자재조합), 에포에틴베타(유전자재조합)) 제제에 의해 빈혈 치료가 이루어지고 있는 환자에서는,〈용법 및 용량에 관련된 사용상의 주의〉를 참고로 하여 교체전의 에리스로포이에틴 제제 투여량으로부터 이 약의 투여량 및 투여 빈도를 결정하고 피하 또는 정맥내 투여합니다.
3. 유지 투여기
   빈혈 개선 효과가 얻어지면 보통, 성인에게는 유지량으로서 2주 1회 30~120㎍를 피하 또는 정맥내 투여합니다. 2주 1회 투여로 빈혈 개선이 유지되고 있는 경우에는 그 시점에서의 1회 투여량의 2배를 개시 용량으로서 4주 1회 투여로 변경할 수가 있습니다. 그 경우에는, 보통, 성인에게는 4주에 1회 60~180㎍를 피하 또는 정맥내 투여합니다.
   상기 효과들에 대해 빈혈 증상의 정도, 연령 등에 따라 적당히 증감할 수 있지만, 최고 투여량은 1회 180㎍로 합니다.
   빈혈 개선 효과의 목표치는 헤모글로빈 농도로 12g/dL(헤마토크리트치로서 36%) 전후로 합니다.

〈만성신부전환자의 빈혈에 대한 투여〉

1. 교체 초회 용량
   아래 표를 참고로 하여 교체전의 에리스로포이에틴 제제 투여량으로부터 이 약의 투여량 및 투여 빈도를 결정하고 교체합니다.
   (1) 에리스로포이에틴 제제를 주 2회 혹은 주 3회 투여받고 있는 환자
   교체전 1주간의 에리스로포이에틴 제제 투여량을 합계하여 아래 표를 참고로 하여 이 약의 초회 용량을 결정하고 주 1회로 투여를 개시합니다.
   (2) 에리스로포이에틴 제제를 주 1회 혹은 2주 1회 투여받고 있는 환자
   교체전 2주간의 에리스로포이에틴 제제 투여량을 합계하여 아래 표를 참고로 하여 이 약의 초회 용량을 결정하고 2주 1회로 투여를 개시합니다.

교체 전 1주간 또는 2주간의 에리스로포이에틴 제제 투여량의 합계	이 약의 투여량
3,000 IU 이하	15 ㎍
4,500 IU	20 ㎍
6,000 IU	30 ㎍
9,000 IU	40 ㎍
12,000 IU	60 ㎍

2.투여량 조절

투여 초기에 헤모글로빈 농도 혹은 헤마토크리트치에 적당한 상승이 보이지 않았던 경우나, 유지 투여기에 헤모글로빈 농도 혹은 헤마토크리트치가 2주 연속해 목표 범위로부터 일탈했을 경우 등, 용량 조정이 필요한 경우에는 아래 표를 참고로 하여 투여용량을 증감합니다. 또한 혈액 투석 환자에서는 전회 투여량이 30㎍이하의 경우는 2 배용량으로 증량하며, 전회 투여량이 40㎍이상의 경우는 2 단계까지(예, 40㎍(5단계)→60㎍(7단계)) 증량합니다. 복막 투석 환자 및 투석전 만성 신장병 환자에서는 1 단계씩 증량합니다.

혈액 투석 환자에 있어서의 투여량 조정표

단 계	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
이 약의 투여량	10㎍	15㎍	20㎍	30㎍	40㎍	50㎍	60㎍	80㎍	100㎍	120㎍	140㎍	160㎍	180㎍

복막 투석 환자 및 투석전 만성 신장병 환자에 있어서의 투여량 조정표

단 계	1	2	3	4	5	6
이 약의 투여량	15㎍	30㎍	60㎍	90㎍	120㎍	180㎍

3.투여 간격 변경 시

(1) 이 약의 투여 간격을 변경하려면, 투여 간격을 연장하기 전의 헤모글로빈 농도 또는 헤마토크리트치의 추이를 충분히 관찰하고, 동일한 투여량으로 헤모글로빈 농도 또는 헤마토크리트치가 안정된 추이를 나타내고 있는 것을 확인한 후, 주 1회에서 2주 1회 또는 2주 1회에서 4주 1회로 변경하십시오. 변경후에는 헤모글로빈 농도 또는 헤마토크리트치의 추이를 확인하고, 적절히 증감합니다.

(2) 복막 투석 환자 및 투석전 만성 신장병 환자에 있어 2주 1회에서 4주 1회로 투여 빈도를 변경하려면 아래 표를 참고로 하여 투여량을 결정합니다.

2주 1회 투여시의 이 약 투여량	4주 1회 투여로 변경 후의 이 약 투여량
30㎍	60㎍
60㎍	120㎍
90㎍	180㎍
120㎍	180㎍

(3) 1회당 180㎍를 투여하여도 목표 헤모글로빈 농도 또는 헤마토크리트치에 도달하지 않는 경우에는, 투여량을 50% 감량하고, 투여 빈도를 2주 1회에서 주 1회 또는 4주 1회에서 2주 1회로 변경합니다.

〈고형암의 화학요법에 의한 빈혈〉

보통, 성인에게는 암화학요법에 의해 헤모글로빈농도 8.0g/dL 이상 10.0g/dL 이하가 관찰된 시점으로부터 다베포에틴알파(유전자재조합)으로서 3주 1회 6.75㎍/kg을 초기 권장용량으로 피하투여합니다. 또한 2.25㎍/kg을 주1회 피하투여 할 수 있습니다.

〈암환자에 대한 투여〉

(1) 이 약의 사용에 있어 헤모글로빈농도가 12.0g/dL를 넘지않도록 합니다. 헤모글로빈농도가 12.0g/dL을 넘을 경우, 헤모글로빈농도가 11.0g/dL로 저하될 때까지 휴약하고 전회 투여량의 절반으로 투여를 재개합니다.

(2) 암화학요법의 사용이 종료되었을 때 이 약의 투여를 종료합니다.

사용상의 주의사항

1. 경고
   1) 적혈구 수혈이 필요하지 않은 최소의 헤모글로빈 농도를 유지할 수 있는 용량으로 투여하여야 합니다.
   2) 이 약 투여 시 혈중 헤모글로빈 농도가 12g/dL을 초과하는 경우 중대한 심혈관계 부작용 및 사망의 위험성을 증가시킵니다. 만성신장질환자를 대상으로 동일주성분(다베포에틴알파)인 암젠의 아라네스프를 사용한 임상시험에서, 11g/dL 이상의 헤모글로빈 수치 증가를 목표로 아라네스프를 투여하는 경우, 사망, 심각한 심혈관계 부작용, 뇌졸중 발생의 위험 증가가 확인되었습니다.
   3) 수술 전 동종 적혈구 수혈의 감소를 목적으로 에리스로포이에틴 제제를 투여 받은 환자에서 심부정맥혈전증의 빈도가 높게 나타났습니다.
   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 증가시켰습니다.
   5) 암환자에 대하여 적혈구 생성 촉진 제제는 골수억제성 화학요법제의 투여에 의한 빈혈의 치료에만 사용해야 합니다.
   6) 적혈구 생성 촉진제제는 암의 치료를 기대 결과로 하는 골수억제성 치료요법을 받고 있는 환자에게는 사용하지 않습니다.
   7) 화학요법 치료가 완료된 후에는 사용을 중지해야 합니다.
2. 다음 환자에는 투여하지 마십시오.
   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 투여하십시오.
   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 합니다.)
   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 있습니다.)
   5) 간 질환자(이 약은 간을 통해서 배설되기 때문에 활동성 간 질환자는 제외하여야 합니다.)
   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 발생하였습니다.
   2) 중추신경계 : 때때로 두통, 현기증이 보고되었습니다.
   3) 고혈압성 뇌증 : 급격한 혈압상승에 의한 두통, 경련 등이 나타날 수 있습니다.
   4) 피부 : 때때로 가려움, 발진이 나타날 수 있으며, 주사부위 통증이 수반될 수 있으나 대개 일시적이고 국소적입니다.
   5) 소화기계 : 때때로 설사, 구토, 오심, 복통, 변비 등이 유발되었습니다.
   6) 호흡기계 : 때때로 호흡곤란, 상기도 감염, 기침, 기관지염이 관찰되었습니다.
   7) 근골격계 : 때때로 근육통, 근경련, 관절통, 사지통, 요통이 발생되었습니다.
   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 합니다.
   9) 기타 : 때때로 말초부종, 피로, 발열, 비특이적 흉통, 체액저류, 감염, 인플루엔자양 증상, 무력증 등이 보고되었습니다.
   10) 면역반응 : 모든 치료용 단백제제는 면역원성의 가능성이 있습니다. 이 약을 투여받은 환자에서 순수적혈구형성부전 또는 중증의 빈혈(혈구감소증의 동반유무에 관계없이)과 관련된 에리스로포이에틴 중화 항체가 보고된 바 있습니다.
   11) 사망률 증가와 종양 진행 또는 재발 위험성 증가 : 에리스로포이에틴은 적혈구 생성을 일차적으로 촉진하는 성장인자 입니다. 에리스로포이에틴 수용체는 여러 가지 종양세포의 표면에 나타날 수 있습니다. 모든 증식인자와 같이 에리스로포이에틴 역시 특정 악성종양의 성장을 촉진할 수 있습니다. 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(locoregional control)/ 무진행 생존과 전체생존을 감소시켰습니다.

〈임상시험 결과에 의한 부작용〉

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

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

1) 중대한 부작용
   (1) 뇌경색: 뇌경색이 나타날 수 있으므로, 관찰을 충분히 실시하고 이상이 확인되었을 경우에는, 투여를 중지하는 등 적절히 처치해야 합니다.
   (2) 뇌출혈: 뇌출혈이 나타날 수 있으므로, 관찰을 충분히 실시하고 이상이 확인되었을 경우에는, 투여를 중지하는 등 적절히 처치해야 합니다.
   (3) 간기능 장해, 황달: ALT(GPT), γ-GTP의 상승 등을 수반하는 간기능 장해, 황달이 나타날 수 있으므로, 관찰을 충분히 실시하고 이상이 확인되었을 경우에는, 투여를 중지하는 등 적절히 처치해야 합니다.
   (4) 고혈압성뇌증: 고혈압성뇌증이 나타날 수 있으므로, 혈압 등의 추이를 충분히 관찰하면서 투여해야 합니다.
   (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 합니다.
   (6) 순수적혈구형성부전증(적아구감소증): 항에리스로포이에틴 중화 항체 생성을 수반하는 순수적혈구형성부전증 (적아구감소증) 이 나타날 수 있으므로 그 경우는 투여를 중지하고 적절히 처치해야 합니다.
   (7) 심근경색, 폐경색: 심근경색, 폐경색이 나타날 수 있으므로 충분히 관찰하여 이상이 확인되었을 경우에는 투여를 중지하는 등 적절히 처치해야 합니다.
2) 그 외의 부작용 (만성신부전환자)

	부작용 빈도(%)	
	1 % 이상	1 % 이하
순환기	혈압상승	부정맥, 투석시 저혈압, 동계, 협심증 · 심근허혈, 폐색성 동맥경화증
피부	—	소양증, 발진
간장	—	간기능 이상, Al-P상승 γ-GTP상승, AST(GOT)상승, ALT(GPT)상승, 담낭폴립
대사	—	저장철 감소, 혈청칼륨 상승, 혈중인 상승, 뇨산 상승, 식욕 감퇴, 이차성 부갑상선 기능항진증
혈액	호산구증가	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	션트 혈전 · 폐색, LDH상승	투석회로내 잔혈, 흉부 불쾌감, 션트부 동통, 지혈 불량, 당뇨병성 괴저, 발열, 근골격통

3) 그 외의 부작용 (암환자)

	부작용 빈도(%)	
	1 % 이상	1 % 이하
순환기	혈압 상승, 안면 홍조, 동계	부정맥
피부	발진	—
간장	간기능 이상	ALT상승, γ-GTP상승, 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, Al-P 상승, CRP 상승

〈국내 시판 후 조사결과〉

(1) 국내에서 4년 동안 757명(만성 신부전에 의한 빈혈 환자의 568명, 고형암의 화학요법에 의한 빈혈 환자 189명)을 대상으로 실시한 시판 후 사용성적조사 결과, 유해사례 발현율은 10.4%(79명/757명, 138건)로 보고되었습니다. 이 중 본 제와 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응 발현율은 2.5%(19명/757명, 65건)로 전신쇠약 8건, 오심, 열, 몸의통증 각 7건, 복통, 부종 각 4건, 가슴불편함, 코피, 기침, 호중구감소, 간기능이상 각 2건, 복부불편감, 설사, 한랭감, 가슴통증, 다리통증, 감기, 인후통, 콧물, 어지러움, 두통, 의식저하, 가려움, 상세불명의귀감염, 뇌졸중, 심장정지, 불안, 식욕부진, 동맥협착 각 1건이 보고되었습니다. 중대한 유해사례 발현율은 4.1%(31명/757명, 33건)로 의식저하, 경련, 고칼륨혈증, 뇌경색 각 2건, 뇌손상(출생전후기제외), 저나트륨혈증, 당뇨합병증, 장천공, 직장출혈, 복통, 설사, 뇌졸중, 근위약, 척추골절, 심장정지, 부정맥, 심부전악화, 심인성쇼크, 만성신부전악화, 요로감염, 폐부종, 호흡저하, 감염, 호중구감소, 동맥협착, 압력궤양, 전신쇠약, 식욕부진, 피부질환 각 1건이 보고되었습니다. 이 중 본제와 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물유해반응 발현율은 0.7%(5명/757명, 5건)로 의식저하, 뇌졸중, 심장정지, 동맥협착, 식욕부진 각 1건이 보고되었습니다. 예상하지 못한 유해사례 발현율은 4.9%(37명/757명, 45건)로 몸의통증 8건, 코피 3건, 명치불편, 의식저하 각 2건, 근위약, 다리골절, 목/어깨통증, 척추골절, 과호흡, 인후통, 콧물, 폐부종, 복부불편감, 장천공, 직장출혈, 만성신부전악화, 수신증, 신기능장애, 요로감염, 뇌손상(출생전후기제외), 대상포진, 상세불명의귀감염, 심부전악화, 심인성쇼크, 복부팽만, 한랭감, 모낭염, 피부질환, 저나트륨혈증, 심장정지, 압력궤양, 불안, 이통, 잇몸출현 각 1건이 보고되었습니다. 이 중 본 제와 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물유해반응 발현율은 1.6%(12명/757명, 17건)로 몸의통증 7건, 코피 2건, 인후통, 콧물, 복부불편감, 의식저하, 상세불명의귀감염, 한랭감, 심장정지, 불안 각 1건이 보고되었습니다. 중대하고 예상하지 못한 유해사례 발현율은 1.8%(14명/757명, 16건)이며, 의식저하 2건, 근위약, 척추골절, 폐부종, 장천공, 직장출혈, 만성신부전악화, 요로감염, 뇌손상(출생전후기제외), 심부전악화, 심인성쇼크, 피부질환, 저나트륨혈증, 심장정지, 압력궤양 각 1건이 보고되었습니다. 이 중 중대하고 예상하지 못한 약물유해반응 발현율은 0.2%(2명/757명, 2건)이며, 의식저하, 심장정지 각 1건이었고, 중대하지 않았으나 예상하지 못한 약물유해반응 발현율은 1.3%(10명/757명, 15건) 몸의통증 7건, 코피 2건, 인후통, 콧물, 복부불편감, 상세불명의귀감염, 한랭감, 불안 각 1건이 보고되었습니다.

(2) 이 약에 대한 국내 재심사 유해사례 및 자발적 부작용 보고자료를 국내 시판 허가된 모든 의약품을 대상으로 보고된 유해사례 보고자료와 재심사 종료시점에서 통합평가한 결과, 다른 모든 의약품에서 보고된 유해사례에 비해 이 약에서 통계적으로 유의하게 많이 보고된 유해사례 중 새로 확인된 것들은 다음과 같습니다. 다만, 이 결과가 해당성분과 다음의 유해사례간에 인과관계가 입증된 것을 의미하는 것은 아닙니다.

- 호흡기계 질환 : 인두염, 가래질환
- 중추 및 말초신경계 장애 : 신경병증
- 정신질환 : 불안

5. 일반적인 주의
   1) 이 약은 에리스로포이에틴 제제를 투여 받고 있는 신성 빈혈 환자에 대해서 사용합니다.
   2) 이 약을 투여할 때에는, 신성 빈혈임을 확인하고 다른 빈혈증(실혈성 빈혈, 범혈구 감소증 등)에는 투여하지 않습니다.
   3) 효과적인 적혈구 생성을 위해서는 철 보급이 필수적이므로 치료전이나 치료 기간 동안 철분 상태를 측정하여 혈청 페리친이 100㎍/ℓ 미만 또는 혈청 트랜스페린 포화도가 20% 미만인 경우에는 철 보급요법을 병행하도록 합니다.
   4) 이 약으로 치료를 하는 동안, 특히 치료를 시작하는 시기에 모든 환자들은 혈압을 모니터링 해야 합니다. 이 약을 투여받은 만성 신부전 환자에게서 고혈압성 뇌병증 및 발작이 보고되었습니다. 이 약으로 치료하는 동안 혈압이 상승할 수도 있으므로 환자가 고혈압의 병력을 가지고 있는 경우 항고혈압 치료 및 식이 제한을 준수하도록 환자에게 알려주어야 합니다. 적절한 치료로 초기에 혈압을 조절하기 어려운 경우 이 약의 용량을 줄이거나 중지시켜 헤모글로빈치가 감소하도록 해야 합니다.
   5) 만성 신부전 환자에서 유지 헤모글로빈 농도는 용법·용량 항에서 추천한 목표 헤모글로빈 농도의 상한치를 초과해서는 안됩니다. 임상시험에서, 목표 헤모글로빈 농도를 12g/dL(7.5mmol) 보다 높게 하여 적혈구 생성 촉진 제제를 투여했을 때 사망과 심각한 심혈관계 이상반응의 위험성이 증가한 것이 관찰되었습니다. 임상시험에서 헤모글로빈 농도가 빈혈증상을 치료하고 수혈을 피하기 위해 필요한 농도이상으로 증가했을 때 에리스로포이에틴 제제의 투여로 인한 유의성 있는 이점이 나타나지 않았습니다.
   투여 초기에 있어서의 투여 대상은 혈액 투석 환자에서는 헤모글로빈 농도로 10g/dL(적혈구 용적률치로 30%) 미만을 기준으로 하고, 활동성이 높은 비교적 청년의 혈액 투석 환자, 복막 투석 환자 및 보존기 만성 신장병 환자에서는 헤모글로빈 농도로 11g/dL(적혈구 용적률치로 33%) 미만을 기준으로 합니다.
   6) 이 약으로 치료를 하는 동안 혈중 칼륨 농도를 관찰해야 합니다. 원인은 밝혀지지 않았지만 이 약으로 치료를 받은 일부 환자에서 혈중 칼륨 농도의 상승이 보고된 바 있습니다. 혈중 칼륨 농도가 증가되었거나 증가되고 있는 것이 관찰될 경우 혈중 칼륨농도가 안정을 찾을 때까지 이 약의 투여 중지가 고려되어야 합니다.
   7) 용량을 조절하기 전에 이 약의 용량에 대한 환자의 반응성을 결정하기 위해 충분한 시간이 필요합니다. 적혈구 생성과 적혈구 반감기에 시간이 요구되므로, 용량 조절(시작, 증가, 감소 또는 중단)의 시간과 헤모글로빈의 유의한 변화 사이에는 2주에서 6주의 간격이 발생할 수 있습니다.
   8) 이 약의 권장 범위 내의 용량으로 충분한 헤모글로빈 농도 상승효과가 일어나지 않는다면 원인이 되는 다른 인자를 찾아 그에 적절한 치료법을 모색해야 합니다. 엽산이나 비타민 B12의 결핍은 이 약의 효과를 감소시킬 수 있습니다. 심각한 알루미늄 독성, 병발 감염, 염증이나 외상, 잠재출혈, 혈액투석이나 골수섬유증도 이 약의 효과를 감소시킬 수 있습니다. 효과가 일어나지 않는 전형적인 원인들이 제외되고 환자에게 망상적혈구수를 평가하여 망상적혈구 감소증이 나타날 경우에는 골수에 대한 검사를 하여야 합니다. 골수가 계속 순수적혈구 형성부전(적아구 감소증)을 나타내면 항에리스로포이에틴 항체 검사를 해야합니다.
   9) 아직 투석을 받지 않는 환자에 있어서 이 약의 투여로 개선된 빈혈이 외관적 경과를 좋게 하여 투석을 시작해야 하는 필요성을 모호하게 할 수도 있습니다. 아직 투석이 필요하지 않은 만성신부전 환자는 투석을 받는 환자보다 이 약의 더 낮은 용량 유지가 요구될 수 있습니다. 투석전 환자는 일반적으로 투석 환자보다 혈압과 실험실 지표의 모니터링 빈도가 낮음에도 불구하고, 이 약의 효과에 더욱 민감하게 반응할 수 있으므로 혈압과 헤모글로빈의 적절한 검사가 필요합니다. 신기능, 신장액과 전해질 평형 역시 자주 검사하여 투석의 실시 여부를 잘 판단해야 합니다.
   10) 이 약의 투여로 인하여 적혈구 증가 및 혈장량의 감소가 유발되어 혈액 투석의 효과를 감소시킬 수도 있습니다. 따라서, 투석 환자의 경우 투석을 실시한 이후에 주사하는 것이 좋습니다.
   11) 에리스로포이에틴 치료 후 항에리스로포이에틴 중화항체에 의해 순수적혈구 형성부전 (적아구 감소증) 이 보고되었습니다. 이 항체는 모든 적혈구형성 단백질과 교차반응하는 것으로 보이므로 에리스로포이에틴 중화항체가 확인되거나 의심되는 환자에게 이 약의 치료는 중단되어야 하며 다른 재조합 에리스로포이에틴 단백으로 교체 투여해서도 안됩니다.
   12) 고형 종양이나 림프구증식성 악성 종양 환자에 있어서 헤모글로빈 수치가 12g/dL 초과한 경우 혈액응고 발생의 잠재적인 위험성을 최소화하기 위하여 용법 · 용량에 기술된 용량 조정을 긴밀하게 따라야 하며, 혈소판 수 및 헤모글로빈 수치가 정기적으로 모니터 되어야 합니다.
   13) 어떤 임상 상황에서는 암환자의 빈혈 관리에 수혈치료가 더 선호될 수 있습니다. 재조합 에리스로포이에틴의 투여 결정은 환자 개개인의 참여를 포함하여 유익성-위험성 평가를 기초로 해야 하며 특별한 임상적 배경을 고려해야 합니다. 이러한 평가에서 고려해야 하는 요인에는 종양의 종류와 병기, 빈혈의 정도, 수명, 환자가 처하게 될 환경, 환자의 선호도 등이 포함되어야 합니다.
   14) 이 약과 관련된 피부 발진과 두드러기를 포함한 매우 중증의 알러지 반응이 드물게 보고되었습니다. 재투여 시 증상이 재발하였고 몇몇 사례는 인과관계가 있는 것으로 나타났습니다. 만일 중증의 알러지성 또는 아나필락시스 반응이 일어나면,즉시 그리고 영구적으로 이 약의 사용을 중단하여야 하고 적절한 처치가 행해져야 합니다.
   15) 이 약을 건강한 사람에게 오용할 경우 농축세포용적이 과도하게 증가됨으로써 심혈관계에 치명적인 합병증이 수반될 수 있습니다.
   16) 이 약 투여에 의해 션트의 폐색이나 혈액 투석 장치내의 잔혈이 확인된 경우가 있으므로, 션트나 혈액투석 장치내의 혈류량에 충분히 주의해야 합니다. 이러한 경우에는 션트의 재조절, 항응고제의 증량 등의 적절한 조치를 취해야 합니다.
6. 상호 작용
   1) 현재까지 임상시험 결과에서 다른 약물과 상호작용이 관찰된 바는 없습니다. 그러나 사이클로스포린, 타크로리무스와 같이 적혈구 결합율이 높은 약물과 함께 사용할 경우 상호작용의 가능성이 있습니다. 적혈구 결합율이 높은 약이 이 약과 함께 투여되는 경우 혈중 약물농도를 면밀히 조사하여 헤모글로빈 농도 상승에 따라 용량을 조절해야 합니다.
   2) 동물실험에서 이 약 투여 후 barbiturate에 의한 수면 유도 효과가 40~50% 연장되는 결과가 보고된 바 있으므로 이 약 투여시 barbiturate계 약물 투여에 주의를 요합니다.
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 합니다.
8. 수유부에 대한 투여
   이 약을 수유부에 투여한 경험은 없으므로 수유부에 투여해서는 안됩니다. 이 약의 투여가 필수적인 여성의 경우 수유를 중지해야 합니다.
9. 소아에 대한 투여
   1)소아 만성신부전 환자
   1년 이상의 소아 만성신부전 환자에 대한 Epoetin alfa에서 이 약으로의 교체 시험에서 성인 교체 시험에서의 결과와 유사한 안전성과 효과를 보여주었습니다. 소아 만성신부전 빈혈 환자의 초기치료 또는 1년 미만의 소아 만성신부전 환자에서 다른 에리스로포이에틴에서 이 약으로의 교체에 대한 안전성과 효과는 확립되어 있지 않습니다.
   2)소아 암환자
   소아 암환자에서의 이 약의 안전성과 효과는 확립되어 있지 않습니다.
10. 고령자에 대한 투여
   일반적으로 고령자에서는 생리기능이 저하되고 또한 고혈압 등 순환기계 질환이 합병되는 경우가 많으므로 이 약의 투여시에는 혈압 및 헤모글로빈 농도 또는 헤마토크리트수치 등을 여러 번 측정하여 투여량 및 투여 회수를 적절히 조절합니다.
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 기인합니다.
12. 과량투여시의 처치
   적혈구 증가증이 나타나는 경우에는 이 약의 투여를 일시 중지해야 합니다. 임상적으로 필요하면 정맥절제술을 할 수도 있습니다.
13. 적용상의 주의
   1)이 약은 흔들지 말아야 합니다. 장시간 강하게 흔들면 단백을 변성시켜 생물학적 활성을 떨어지게 할 수도 있습니다.
   2)투여 전에 이물질이나 변색을 육안으로 검사하여 이물질이 발견되거나 변색된 시린지는 사용하지 않습니다.
   3)다른 의약품 용액에 이 약을 희석하거나 함께 투여하지 않습니다.
   4)이 약은 멸균되었으나 방부제를 함유하고 있지 않으므로 사용하고 시린지에 남아있는 약은 버려야 합니다.
   5)이 약은 광선에 노출되었을 때 활성이 현저히 떨어지므로, 포장이 벗겨진 약은 사용하지 않습니다.
   6)프리필드시린지를 투여 전에 실온에 이르게 할 수 있습니다.
   7)주사 부위 통증을 피하기 위해 투여시 마다 주사부위를 바꾸어 투여하며 서서히 투여합니다.
14. 기타 주의
   1)투석 도입전의 만성 신부전 환자에서 적혈구 조혈 자극 인자 제제로 신성빈혈 치료시, 목표 헤모글로빈 농도를 13.5 g/dL로 설정한 환자에서, 11.3 g/dL로 설정한 환자군과 비교하여 유의성 있게 사망 및 심혈 관계 장해의 발현빈도가 높게 나타났다는 보고가 있습니다.
   2)암화학요법 또는 방사선 요법에 따르는 빈혈 환자에서 적혈구 조혈 자극 인자 제제를 투여함으로써 생존 기간의 단축이 확인되었다는 보고가 있습니다.
   3)임상시험에서 화학요법에 의한 빈혈 환자에서 플라세보가 투여되었던 환자에 비해 적혈구 조혈 자극 인자 제제의 치료를 받은 환자에서 혈전 색전증의 발현빈도가 높게 나타났다는 보고가 있습니다.
   4)암화학요법 또는 방사선 요법을 받지 않은 빈혈이 있는 암 환자에게 적혈구 조혈 자극인자 제제를 투여한 임상시험에서, 플라세보를 투여한 환자에 비해 사망률이 높게 나타났다는 보고가 있습니다.
15. 취급상의 주의
   1)플런저 로드의 무리한 조작은 하지 않습니다. 또한 백스톱은 투여 종료 후까지 제거하지 않습니다.
   2)가능한 한 사용 직전까지 비닐 포장으로부터 시린지를 꺼내지 않습니다.
   3)시린지 첨단부의 필름 · 팁 캡이 제거되어 있거나 또는 시린지의 파손 등의 이상이 확인된 경우에는 사용하지 않습니다.
16. 기타
   1)발암성 및 유전독성
   ① 이 약에 대해 표준 발암성 생물학적 검정은 평가되지 않았습니다. 이 약은 in vitro 또는 in vivo에서 비혈액학적 증식 반응을 변화시키지 않았습니다. 만성 독성 연구결과, 어떤 조직 형태에서도 종양 발생 또는 기대하지 않은 유사분열 반응도 관찰되지 않았습니다. 사람의 조직을 이용한 in vitro연구에서 이 약의 조직 결합 특성은 기존의 유전자 재조합 에리스로포이에틴과 아주 동일하였습니다. 이 약은 에리스로포이에틴 수용체를 가진 사람 조직 외에는 분자 결합하지 않습니다.
   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 나타내었습니다.
   2)수태능 및 일반생식기능시험에서 랫트(암컷)에 0.5~10㎍/㎏투여시 용량증가에 따른 착상 후 손실이 약 4~8배가 증가하였으며 배 · 태자 발생시험에서는 랫트 및 토끼에 5㎍/㎏이상 투여시 태자의 체중이 7~10% 감소하였습니다. 또한, 출생 전 · 후 발생 및 모체기능시험에서 랫트에 2.5 및 10㎍/㎏투여시 신생자의 체중이 각각 18, 37% 감소하였고, 10㎍/㎏군에서는 신생자의 eye opening 및 포피 분리의 지연이 관찰되었습니다.

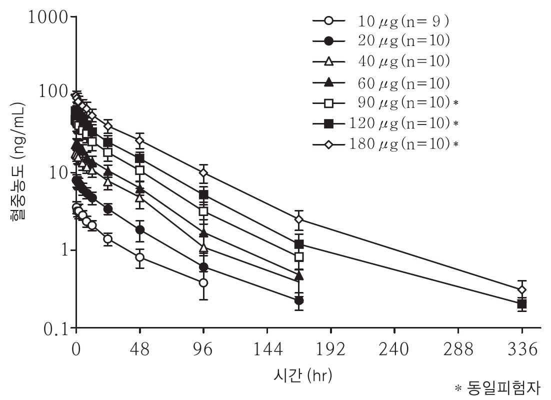
약리 작용

본 제는 적아구계 전구세포에 직접적으로 작용하여 조혈효과를 발휘합니다.

1. 조혈 작용
   본 제를 정상 마우스 및 랫트에 정맥내 주사한 경우, EPO-α 보다 지속적인 적혈구 조혈작용(Hemoglobin 농도 및 망상 적혈구 수의 증가)이 보였습니다. 또한, 신성빈혈 모델 랫트에서 본 제를 정맥내 및 피하로 투여할 경우에도 상대적으로 현저한 빈혈개선이 확인되었습니다. 부분신적출 랫트에서 본 제는 EPO-α보다 적은 투여빈도로도 동등한 빈혈개선효과를 보였습니다.
2. 작용 기전
   본 제는, EPO수용체에 결합하여서 사람의 골수내 조혈전구세포 중 후기 적아구계 전구세포(CFU-E) 및 전기 적아구계 전구세포(BFU-E) 유래의 콜로니 형성을 농도의존적으로 촉진하였습니다(invitro).

약물동태

1. 단회 투여
   1) 정맥내 투여
   성인 혈액투석환자에게 본 제 10-180㎍을 단회 정맥내로 투여시의 혈중농도는, 투여량에 거의 비례하여 상승하였고, 그 추이는 이상성의 소실을 보였습니다. 약물동태 파라미터는 아래와 같으며, AUC는 투여량에 거의 비례하여 증가하였습니다.



* 동일피험자

혈액투석 환자에서 단회 정맥내 투여 후의 혈중농도 추이 (평균치±표준편차)

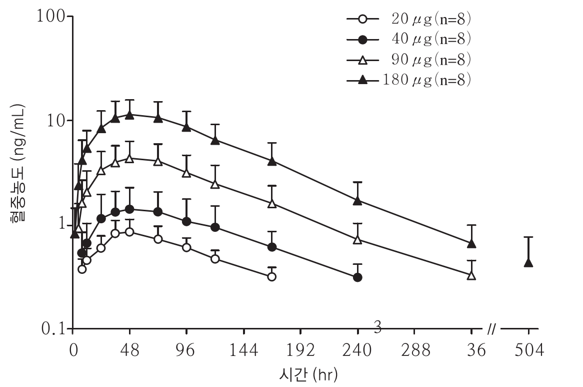
단회정맥내 투여시의 약물동태 파라미터

투여량 (㎍)	피험자수	$t_{1/2}$ (hr)	AUC (ng·hr/mL)	CL (mL/hr)	Vss (mL)
10	9	38.59±18.48	125.2±39.3	87.49±28.32	3970±826
20	10	34.54±6.42	268.2±56.8	77.21±14.15	3330±593
40	10	32.11±5.44	602.8±159	70.13±16.50	2851±476
60	10	32.58±5.33	817.6±133.3	75.17±12.28	3184±592
90	10*	45.37±13.23	1465.9±335.4	64.07±13.22	2947±623
120	10*	48.67±10.02	2075.2±419.9	59.85±11.33	2962±560
180	10*	47.02±6.31	3540.9±694.2	52.69±10.83	2785±545

* 동일피험자 평균치±표준편차

2) 피하 투여

성인 투석전 만성신부전 환자에게 본 제 20-180㎍ 을 단회 피하투여 시의 혈중농도는 투여량에 거의 비례하여 상승하였습니다. 약물동태 파라미터는 아래와 같으며, AUC는 투여량에 거의 비례하여 증가하였습니다.



투석전 만성신부전 환자에게 단회 피하투여시의 혈중농도 추이 (평균치±표준편차)

단회 피하투여시의 약물동태 파라미터

투여량 (㎍)	피험자수	$t_{1/2}$ (hr)	Cmax (ng/mL)	tmax (hr)	AUC (ng·hr/mL)
20	8	95.61±31.13	0.882±0.276	45.0±5.5	137.7±41.3
40	8	98.28±26.86	1.521±0.866	52.5±16.9	247.2±104.9
90	8	77.09±34.30	4.356±1.964	46.5±4.2	651.6±262.6
180	8	82.82±16.27	11.641±4.657	52.5±18.1	1675.4±668.0

평균치±표준편차

2. 반복 투여
   성인 혈액투석환자에게 본 제 10-60㎍을 28주간 반복 정맥내 투여한 결과, 최종 투여시의 약물동태는 초회 투여시와 비교하여 변화가 보이지 않았습니다. 투석을 받고 있는 만성신부전 환자 및 투석전 만성신부전 환자에게 본 제 10-180㎍을 반복 정맥내 투여시의 혈중 농도(Trough Level)에는 현저한 변동이 보이지 않았습니다. 복막투석환자 및 투석전 만성신부전 환자에게 본 제 15-180㎍을 반복 피하투여한 경우의 혈중 농도(Trough Level)에도 현저한 변동이 보이지 않았습니다.

저장 방법

밀봉용기, 2-8℃에서 차광 보관. 동결시키거나 진탕하지 마십시오.

포장 단위

1 시린지/박스

교환 및 제품문의

본 의약품은 엄격한 품질관리를 필한 제품입니다. 만일 구입시 사용기한이 경과되었거나 변질, 변패 또는 오손된 제품 등은 약국등의 개설자에 한하여 교환하여 드립니다. 또한 제품에 관한 문의사항이 있으시면 전화번호(02-3471-4321)로 연락 주시기 바랍니다.

작성일 : 2019.10.01.

제조자
Terumo Corporation, Kofu Factory
1727-1, Tsuijiarai, Showa-cho, Nakakoma-gun, Yamanashi, 409-3853, Japan
제조의뢰자
Kyowa Kirin Co., Ltd., Takasaki Plant
100-1 Hagiwara-Machi, Takasaki-shi, Gunma, Japan
수입판매자
한국쿄와기린(주)
서울시 강남구 논현로 430(역삼동), 11층(아세아타워빌딩)