의약품 품목허가 보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2015.09.23.
2015.07.10</td><td>접수번호</td><td>20150166381
20150120689</td></tr>
<tr><td colspan="2">신청구분</td><td colspan="3">자료제출의약품</td></tr>
<tr><td colspan="2">신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">알보젠코리아(주)</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">에포틴프리필드주2000IU/0.5mL(재조합인에리스로포이에틴)
에포틴프리필드주10000IU/mL(재조합에리스로포이에틴)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">재조합인에리스로포이에틴</td></tr>
<tr><td colspan="2">제조/수입 품목</td><td colspan="3">제조</td></tr>
<tr><td colspan="2">제형/함량</td><td colspan="3">제형 : 무색투명한 액이 무색투명한 프리필드시린지에 들어있는 주사제
함량 : 이 약 1.0밀리리터 중 재조합인에리스로포이에틴 4000아이유</td></tr>
<tr><td rowspan="5">최종
허가
사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2015.11.25</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="3">붙임1. 참조</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td colspan="3">붙임1. 참조</td></tr>
<tr><td>사용상의
주의사항</td><td colspan="3">붙임1. 참조</td></tr>
<tr><td>저장방법 및
사용기간</td><td colspan="3">붙임1. 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가조건</td><td colspan="3">붙임1. 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">국외 허가현황</td><td colspan="3"></td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>유전자재조합의약품과</td><td>허가담당자</td><td>박혜원, 이정윤, 송치원, 박윤주</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>유전자재조합의약품과</td><td>심사담당자</td><td>(안유) 이정윤, 송치원, 박윤주
(기시) 박혜원, 송치원, 박윤주</td></tr>
<tr><td colspan="2">GMP*
평가부서</td><td>경인청 의료제품실사과</td><td>GMP 담당자</td><td>강성각, 한원선, 김도훈</td></tr>
</table>

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

<붙임 1-1> 허가·심사 개요 (「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항 관련)

1.1 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과 :

(씨제이헬스케어(주)의 기허가 품목인 "에포카인프리필드주2000유니트/0.5밀리리터(재조합인에리스로포이에틴)"과 동일한 품목)

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

1. 만성신부전 환자에게 나타나는 빈혈 1) 증후성 빈혈 2) 수혈이 필요한 빈혈 2. 화학요법을 받는 암환자에게 나타나는 빈혈 3. 자가혈액 저장 프로그램에 참여하는 환자 : 자기 혈액 채혈량 증가를 위한 적혈구 생성 촉진 및 대수술이 예정되어 있고 수술 전 필요량의 자기 혈액 채혈이 어려운 환자의 헤모글로빈농도 저하 방지 적용례 : 1) 저 헤모글로빈 농도 2) 많은 양의 혈액(여성 : 4 units 이상의 혈액, 남성 : 5 units 이상의 혈액)이 필요한 대수술이 예정된 경우 3) 필요한 자가혈액량을 채혈하기 위한 수술 전 기간이 너무 짧은 경우

○ 용법·용량

이 약 투여 전에 다른 빈혈의 원인(예, 비타민 부족, 대사성 혹은 만성 염증 상황, 출혈 등)은 제거한다. 1. 만성신부전 환자 초기 투여량은 재조합인에리스로포이에틴으로서 1회 체중 kg당 50단위를 주 3회, 정맥주사 또는 피하주사한다. 투석받지 않는 환자의 경우도 정맥 또는 피하주사가 가능하다. 이후에 용량 증가는 초기반응에 따라 결정된다. 만일 필요하다면 4주 간격으로 용량을 체중 kg당 25단위씩 늘려 투여해도 좋다. 또한 체중 kg당 50단위 투여시 헤모글로빈의 증가율이 2 g/dL 이상일때는 1주일에 3회 중 1회를 생략함으로써 용량을 조절한다. 빈혈 개선효과의 목표치는 헤모글로빈 농도로 10 g/dL(헤마토크리트치로 30 %) 전후로 한다. 빈혈 개선효과가 얻어지면 유지량으로서 통상 1회 체중 kg당 25 ~ 50단위를 주 2 ~ 3회 투여한다. 최적 헤

모글로빈의 수준은 10 ~ 11 g/dL가 가장 적절한 것으로 알려져 있으며 헤모글로빈 수준이 낮을 때(6 g/dL) 치료를 시작한 환자는 헤모글로빈 8 g/dL 이상에서 치료를 시작한 환자에 비해 더 높은 유지용량을 필요로 하며, 나이에 따라서도 용량을 적절히 증감하여야 한다. 어떠한 경우에도 최대 투여용량이 1회 체중 kg당 200단위, 주 3회를 초과해서는 안된다. 철분 상태는 치료 전 또는 치료기간 중에 측정해야 하고 만일 필요하다면 철분을 투여해야 한다. 알루미늄중독 혹은 감염이 된 환자의 경우에는 반응이 떨어질 수 있다. 투석받지 않는 환자의 경우에도 유지량은 빈혈증상의 정도나 나이에 따라 결정하여야 하나, 1주에 체중 kg당 70 ~ 150단위를 투여시 6개월 이상 헤마토크리트치가 36 ~ 38 %로 유지됨이 보고된 바 있다. 유지기에는 피하주사시, 의사의 판단에 따라서 1주 2 ~ 3회 투여의 경우, 주당 총 용량을 1주 1회 투여할 수 있다.

2. 화학요법을 받는 암환자

초기투여량으로 재조합인에리스로포이에틴으로서 1회 체중 kg당 150단위를 주 3회 피하주사한다. 투여 8주후 반응이 충분치 않으면 용량을 1회 체중 kg당 300단위, 주 3회까지 증량할 수 있다. 만약 체중 kg당 300단위, 주 3회 용량에서도 반응이 충분치 않은 환자라면 용량을 더 이상 증가시켜도 효과를 기대하기 어렵다. 헤마토크리트치가 36 %를 초과하면 36 %로 떨어질 때까지 투여를 중단해야 하며, 투여를 재개하거나 최적의 헤마토크리트치를 유지하기 위해 용량을 적정하고자 할 때에는 투여량을 25 %씩 감소시켜야 한다. 만약 초기용량에 헤마토크리트치가 신속히 반응을 보이면(2주에 4 %를 초과하여 증가) 투여량을 감소시킨다. 임상시험 결과, 일반적으로 치료 시작시 혈청 에리스로포이에틴치가 낮았던 환자들이 높았던 환자들보다 치료에 더 잘 반응하였다. 이 약에 반응하지 않을 혈청 에리스로포이에틴치를 명확히 정할 수는 없으나 혈청 에리스로포이에틴치가 200 mUnit/mL을 넘는 환자에게는 이 약의 투여가 권장되지 않는다. 이 약 투여 중에는 헤마토크리트치가 안정화될 때까지 일주일에 한번씩 헤마토크리트치를 모니터링해야 한다.

3. 자가혈액 저장 프로그램에 참여하는 환자

대수술 전 3주 동안 주 2회의 자기혈액 채혈이 추천된다. 경험에 의하면, 적혈구 생성 촉진을 위한 유효용량은 체중 kg당 150 ~ 300단위, 주 2회, 3주 동안 정맥주사한다. 최대의 적혈구 생성 촉진이 필요한 환자에게는 체중 kg당 600단위, 주 2회 3주 동안의 정맥투여가 추천된다. 예를 들면, ① 혈액저장 ≥ 4 units가 필요한 환자로 헤모글로빈농도 ≤ 11 g/dL(Hb ≤ 6.8 mmol/L)인 환자, ② 혈액저장 ≥ 5 units가 필요한 환자로 헤모글로빈농도 ≥ 11g/dL(Hb ≥ 6.8 mmol/L)인 환자, ③ 수술전 기간이 짧은 환자(1 ~ 3주)가 여기에 해당한

다.
헤모글로빈 농도는 매주 조절하여야 한다.
이 약을 투여받는 모든 환자는 이 약 투여기간 동안 적절한 철 보충요법(예, 철분제제 1일 200 mg 경구투여)을 실시해야 한다. 철 보충요법은 이 약 투여 시작 전에 충분한 철분량을 저장하기 위하여 자가 채혈 실시 몇 주 전에 가능한 빨리 시작한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고
   1) 적혈구 수혈이 필요하지 않은 최소의 헤모글로빈 농도를 유지할 수 있는 용량으로 투여할 것.
   2) 이 약 투여시 혈중 헤모글로빈 농도가 12 g/dL(만성 신부전 환자는 11 g/dL)을 초과하는 경우 중대한 심혈관계 이상반응 및 사망의 위험성을 증가시킨다.
   3) 방사선 요법을 받고 있는 진행성 두경부암 환자, 화학요법을 받고 있는 전이성 유방암 환자, 화학요법 또는 방사선요법을 받지 않은 활동성 종양환자에서 이 약의 투여로 헤모글로빈 농도가 12 g/dL를 초과하는 경우, 사망의 위험성이 증가하고 종양의 진행시간을 단축시킨다.
   4) 수술 전 동종 적혈구 수혈의 감소를 목적으로 에리스로포이에틴 제제를 투여 받은 환자에서 심부 정맥 혈전증의 빈도가 높게 나타났다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것.
   1) 에리스로포이에틴제제 치료 후에 순수적혈구형성부전이 발생된 환자는 이 약이나 다른 에리스로포이에틴제제를 투여하지 말 것.
   2) 이 약 또는 이 약의 구성성분 및 다른 에리스로포이에틴제제와 다베포에틴알파제제에 과민반응 환자
   3) 조절 불가능한 고혈압 환자
   4) 포유동물세포기원 약물 또는 인알부민에 과민반응 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.
   1) 고혈압 환자(이 약 투여에 의해 혈압상승이 인정되는 경우가 있고 고혈압성 뇌병증이 나타날 수 있다.)
   2) 약물과민반응의 병력이 있는 환자
   3) 알레르기 소인이 있는 환자

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

5) 뇌실내 출혈 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

4. 이상반응

1) 쇼크 : 드물게 쇼크 및 아나필락시스성 과민반응(두드러기, 호흡곤란, 입술부종, 인두부종 등)을 일으킬 수 있으므로 관찰을 충분히 하고 이상이 인정되는 경우에는 투여를 중지하는 등 적절한 처치를 한다.

2) 순환기계

(1) 혈압상승, 누관(fistula) 등 혈관접촉부위의 혈전증, 때때로 심계항진이 나타날 수 있다.

(2) 고혈압성 뇌병증・뇌출혈 : 급격한 혈압상승에 의해 두통, 의식장애, 경련 등을 나타내는 고혈압성 뇌병증이 관찰되고 뇌출혈에 이르는 경우가 있으므로 혈압, 헤마토크리트 등의 추이를 충분히 주의하면서 투여한다.

(3) 심근경색・폐경색・뇌경색 : 심근경색・폐경색・뇌경색이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고 이상이 인정되는 경우에는 투여를 중지하는 등 적절한 처치를 한다.

3) 발작

임상시험 중 에리스로포이에틴제제를 투여받은 환자에서 발작이 관찰되었다. 성인 투석환자 중 이 약 투여 초기 90일 동안이 이후의 기간에 비해 발작의 발현율이 높았다(환자의 거의 2.5 %). 투여 초기 90일 동안에는 혈압과 신경계 증상에 대한 충분한 관찰이 필요하며 환자는 이 기간에 운전이나 중장비를 다루는 등의 활동은 삼가도록 주의한다. 발작과 헤마토크리트치 상승 비율간의 상관관계가 확실하지는 않으나 2주간 헤마토크리트치 상승이 4 %를 초과하는 경우 투여용량을 감량하는 것이 좋다

4) 간장 : 에리스로포이에틴제제에 의해 AST, ALT, γ-GTP, LDH, ALP, 빌리루빈상승을

수반하는 간기능장애, 황달이 보고되고 있으므로 관찰을 충분히 하고 이상이 인정되는 경우에는 투여를 중지하는 등 적절한 처치를 한다

5) 피부 : 때때로 가려움, 피부발진, 여드름 등이 나타날 수 있다.

6) 소화기계 : 때때로 복통, 구역, 구토, 식욕부진, 설사가 나타날 수 있다.

7) 혈액계

(1) 때때로 백혈구 증가, 호산구 증가, 드물게 혈소판 증가가 나타날 수 있다.

(2) 미숙아에서 때때로 과립구감소, 구루병이 나타날 수 있다.

(3) 만성신부전 환자들에게서 수개월에서 수년간 에리스로포이에틴제제로 치료 후 드물게 순수적혈구형성부전(적아구감소증)이 보고되었다

8) 감각기계 및 중추신경계 : 어지럼, 입안의 쓴맛, 두통, 편두통, 피로, 오한, 발열, 열감, 화끈거리는 느낌, 전신권태감, 관절통, 근육통, 불면이 나타날 수 있다

9) 기타 : 안저출혈(망막동맥혈전증, 망막정맥혈전증 등), 비종증대, 코출혈, 때때로 혈청칼륨, BUN, 크레아티닌 및 요산의 상승, 부종, 경련, 안검부종이 나타날 수 있다.

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

(1) 만성신부전 환자

만성신부전 환자 300여명이 참가한 위약대조이중맹검시험에서 이 약 투여 환자의 5 % 이상에서 보고된 반응은 다음 표와 같다.

이상반응	투여군(n=200)	대조군(n=135)
고혈압	24.0 %	18.5 %
두 통	16.0 %	11.9 %
관절통	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	7.0 %	11.9 %
어지럼	7.0 %	12.6 %
혈 전	6.8 %	2.3 %

만성 신부전 환자에 대한 이중맹검시험에서 유의성 있는 것으로 밝혀진 이상반응은 다음과 같다

이상반응	투여군(n=200)	대조군(n=135)
경 련	1.1 %	1.1 %

CVA/TIA	0.4 %	0.6 %
M I	0.4 %	1.1 %
사 망	0 %	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(0.2 5%), 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.

(2) 암환자

131명의 암환자를 대상으로 3개월간 실시된 위약대조이중맹검시험에서 10 % 이상의 환자에게 나타난 이상반응은 다음 표와 같다.

이상반응	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 %
숨이 참	13 %	9 %
감각이상	11 %	6 %
상기도감염	11 %	4 %
어지럼	5 %	12 %
상체통증	3 %	16 %

이 약 투여군과 위약 투여군 사이에 통계적으로 유의성 있는 약간의 차이가 있으나 이 약 투여군에서 보고된 전체적인 이상반응들은 암의 진행증상과 일치되었다. 32주 동안 체중 kg당 927단위 정도의 고용량을 투여받은 임상시험(n=72)에서도 보고된 이상반응들이 암의 진행증상과 일치하였다. 생존률에 대한 비교자료와 사망, 질환의 진행 또는 이상반응으로 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. 동물 종양모델로부터 유용한 자료와 이 약 투여후 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. 위약 투여군과 비교해 보면, 이 약 투여에 의해 말초백혈구 수의 변화는 없었다.

11) (‘에포카인프리필드주’ 제외) 국내에서 총 2,064명을 대상으로 사용성적조사를 실시한 결과 75명(3.6 %)의 환자에서 이상반응이 보고되었으며, 가장 발현빈도가 높은 이상반응은 혈압상승(28건)이었고 호흡곤란, 혈전증, 두통, 혈청칼륨 상승, 가려움, 구역 등이 보고되었다. 중대한 이상반응으로는 이식동정맥폐색, 뇌출혈이 각 1건씩 보고되었고 예상하지 못한 이상반응은 경미한 박리성피부염(인과관계 불명), 기침, 혈뇨가 보고되었다.

11)´ (‘에포카인프리필드주’에 한함) 이 약의 시판후 4년 동안 국내에서 637명의 환자를 대상으로 사용성적조사를 실시한 결과 35명에서 55건(8.63 %)의 이상반응이 보고되었으며, 390례의 환자를 대상으로 장기 사용성적조사를 실시한 결과 13명에서 23건(5.9%)의 이상반응이 보고되었다. 보고된 이상반응 중 현재까지 알려지지 아니한 것은 ‘기침’, ‘불면(증)’이었다.

5. 일반적 주의

1) 이 약의 투여는 빈혈에 수반하여 일상생활 활동에 지장을 초래하고 있는 신성빈혈 환자(및 암 환자 : *암환자 대상 효능효과 있는 제품에 한함.)에게 한정한다. 투여기준은 신성빈혈 환자인 경우 헤모글로빈농도 10 g/dL(헤마토크리트치로 30 %)미만(암 환자인 경우 혈청 에리스로포이에틴치 200 mUnit/mL 이하)으로 한다.

2) 종양성장에 대한 효과 : 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. 다른 에리스로포이에틴제제에 있어, 두 편의 조절된 임상 연구에서 에리스로포이에틴이 두경부암 및 유방암 등의 다양한 암환자에게 투여한 결과 예상하지 못한 많은 사망이 발생했다.

3) 심장질환(허혈성 심장질환, 울혈심부전)을 가지고 있는 1265명의 투석환자를 대상으로 실시한 임상시험(유지목표 헤마토크리트치 42±3 % 또는 30±3 %)에서 42%의 헤마토크리트치 유지를 목표로 한 시험군(634명 중 221명 사망, 사망률 35%)이 30 %의 헤마토크리트치 유지를 목표로 한 시험군(631명 중 185명 사망, 사망률 29 %) 보다 사망률이 증가하였다. 사망률이 증가된 이유는 알 수 없으나, 심근경색 (3.1 % ; 2.3 %), 혈관혈전증(39 % ; 29 %), 기타 혈전증(22 % ; 18%)도 42 %의 헤마토크리트치 유지 목표 시험군에서 더 높게 나타났다.

관상동맥우회술을 받고 만성신부전을 갖지 않은 성인 환자의 위약-시험약 대조시험에서도 에리스로포이에틴제제 투여군 126명 중 7명이 사망하였으나 위약 투여군에서는 사망증례가 없었다. 사망례 중 4례는 혈전증과 관련이 있었다. 혈전증의 위험이 있는 환자에서는 에리스로포이에틴제제의 치료효과와 치료에 따른 위험의 증가를 비교하여 투여하도록 한다

4) 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.

5) 쇼크 등의 반응을 예측하기 위해 충분한 문진을 한다. 더욱이 투여개시시 또는 휴약후의 초회투여시에는 이 약 소량을 정맥내에 주입하여 이상반응이 발견하지 않음을 확인한 후 전량을 투여하는 것이 바람직하다.

6) 이 약 투여중에는 헤모글로빈 농도 또는 헤마토크리트치를 정기적(투여초기에는 주 1회, 유지투여기에는 2주에 1회 정도)으로 관찰하며 필요이상의 조혈(헤모글로빈 농도로 12 g/dL 이상 또는 헤마토크리트치로 36 % 이상)이 되지 않도록 충분히 주의한다. 필요 이상의 조혈이 인정된 경우는 휴약 등 적절한 처치를 한다.

7) 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 투여 중지 이후에도 헤마토크리트치가 상승하는 경우가 있으므로 관찰을 충분히 한다. 따라서 이 약을 투여받는 환자 특히, 심혈관계 질환 환자 또는 고혈압이 발생될 소지가 있는 환자의 경우에는 혈압을 주의깊게 모니터링한다.

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

8) 이 약의 임상시험에 참가했던 만성신부전 환자에서 발작이 관찰되었다. 투석을 받는 환자에서는 다른 시기보다 치료 첫 90일 동안 발작발생의 빈도수(환자의 약 2.5 %)가 더 높았다. 화학요법을 받는 암환자에서는 이중맹검위약대조시험에서 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 투여받은 두 환자 모두 발작과 관련될 수 있는 중추신경계 질환을 갖고 있었다. 따라서 이 약을 투여받는 환자들은 혈압 및 이미 알려진 신경증상을 면밀히 모니터링한다.

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

10) 이 약 투여로 단락(shunt)폐색 및 혈액투석장치내의 잔혈이 생기는 경우가 있으므로 단락 또는 혈액투석장치내의 혈류량을 충분히 주의한다. 이러한 경우에는 단락의 교정, 항응고제의 증량 등 적절한 처치를 한다.

11) 철의 존재가 이 약의 효과발현에 영향을 미칠 수 있으므로, 치료 전과 치료하는 동안 철상태를 모니터링하여 철 결핍시에는 철제제를 투여한다.

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

13) 만성신부전 환자들에게서 수개월에서 수년간 이 약 또는 에리스로포이에틴제제로 치료 후 드물게 순수적혈구형성부전(적아구감소증)이 보고되었다. 순수적혈구형성부전의 사례는 주로 피하주사와 관련이 있었으므로 만성 신부전 환자에게 이 약은 가능한 정맥주사 한다. 순수적혈구형성부전이 나타난 환자중 대부분에게서 에리스로포이에틴 항체가 관찰되었다. 갑작스럽게 이 약의 효과감소가 나타난 환자에게서는 무반응에 대한 전형적인 원인(예, 철, 엽산 혹은 비타민 B12 결핍, 알루미늄 중독, 감염 혹은 염증, 실혈, 용혈) 유무를 검사하도록 한다. 만약 원인이 밝혀지지 않은 경우, 골수검사 실시를 고려한다. 순수적혈구형성부전으로 진단되면, 즉시 이 약의 투여를 중단하고, 에리스로포이에틴 항체검사를 고려한다. 항-에리스로포이에틴 항체는 다른 에리스로포이에틴제제와 교차반응하므로 다른 제제로 전환하지 않도록 한다. 순수적혈구형성부전의 다른 원인들을 제거하고, 적절한 치료법을 시행하도록 한다.

6. 상호작용

1) 이 약이 다른 약물의 대사를 변화시킨다는 증거는 없다. 그러나, 시클로스포린이 적혈구에 결합한다는 것으로 미루어 약물 상호작용의 가능성은 있다. 시클로스포린과 병용투여시에는 시클로스포린의 혈중농도를 관찰하고, 헤마토크리트 상승에 따라 그 용량을 조절한다.

2) 조혈약과 병용 투여시 이 약의 효과가 증가할 수 있다.

3) 혈압강하제와 병용 투여시 혈압강하제의 작용이 감소될 수 있다.

7. 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 동물실험에서 임신 6 ~ 18일 사이에 500 단위/kg의 높은 용량을 투여했을 때 이상반응이 나타나지 않았다.

3) 임신중의 투여에 대한 안전성이 확립되어 있지 않으므로, 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성에게 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.

8. 소아에 대한 투여

소아에 대한 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않다.

9. 고령자에 대한 투여

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

10. 과량투여시의 처치

이 약물에 대한 반응은 투여용량에 따라 개인별로 차이가 있다. 과량투여시 고혈압, 적혈구증가증이 나타날 수 있다. 적혈구 증가(헤모글로빈 수치가 과다하게 높아짐)가 나타나면 정맥절개술을 시행할 수 있다.

11. 적용상의 주의

1) 이 약 투여시 다른 제제와의 혼합 주사를 피한다.

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

3) 정맥내 점적주입하지 않는다.

4) 사용 전에 상온에 도달하도록 한다. 보통 15 ~ 30분 정도 소요된다.

○ 저장방법 및 사용기간

저장방법 : 밀봉용기, 2-8℃에서 냉장보관 사용기간 : 제조일로부터 18개월

1.3 허가조건 (해당하는 경우)

○ 해당 없음

1.4 개량생물의약품 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당 없음

1.5 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당 없음

1.6 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당 없음

1.7 검토이력

구 분	품목허가	안전성·유효성 기준및시험방법 관련 자료	제조및품질관리기준 관련 자료	시험법 관련 자료	RMP 관련 자료	기타 (의료기기)
신청일자	2015.9.23		2015.9.25			
보완요청 일자						
보완접수 일자						
최종처리 일자	2015.11.25					