

※ 사용전에 첨부문서를 숙지하시고 의약품과 함께 보관하십시오.

전문의약품 **분류번호** : 249

에리포틴 프리필드 주 10000 IU/mL

재 조 합 인 에 리 스 로 포 이 에 틴

에리포틴프리필드주는 유전자 재조합 기술을 이용하여 재조합 인 에리스로포이에틴으로 화학적 성질 및 생화학적, 생물학적 성질 등에 관한 연구와 약효, 약리시험, 독성 시험 등을 실시하여 안전성과 유효성이 입증된 조절 호르몬 제제입니다.

【**원료약품 및 그 분량**】－ 1프리필드시린지 중－

주성분：재조합 인 에리스로포이에틴(별규)(숙주영：CHO dnlr－, 벡터명：pDCE)

규 격	1프리필드시린지 중	총진량	안정(화)제:인 혈청 알부민 (생기)
3000IU/0.3mL	3000IU	0.3mL	0.75mg
4000IU/0.4mL	4000IU	0.4mL	1.00mg
5000IU/0.5mL	5000IU	0.5mL	1.25mg
6000IU/0.6mL	6000IU	0.6mL	1.50mg
8000IU/0.8mL	8000IU	0.8mL	2.00mg
10000IU/1.0mL	10000IU	1.0mL	2.50mg

부성분：염화나트륨, 인산이수소나트륨이수화물, 인산일수소나트륨이수화물, 수산화나트륨, 주사수

【**성 상**】무색 또는 미황색을 띠는 투명한 액이 들어있는 프리필드시린지

【**효능·효과**】만성신부전 환자에게 나타나는 다음의 빈혈 1) 중추성 빈혈 2) 수혈이 필요한 빈혈

【**용법·용량**】

1. **투여경로**：정맥주사, 피하주사

2. **용법·용량**

초기투여량은 재조합 인 에리스로포이에틴으로서 1회 50 단위/kg을 주 3회, 서서히 피하주사하거나 또는 1～2분간에 걸쳐 정맥주사합니다. 이후에 용량증가는 초기반응에 따라 결정됩니다. 만일 필요하면 4주 간격으로 용량을 25 단위/kg씩 늘려 투여해도 좋습니다. 또한 50 단위/kg 투여시 헤모글로빈의 증가율이 2 g/dL 이상일 때는 1주일에 3회 중 1회를 생략함으로써 용량을 조절합니다. 빈혈 개선효과와 목표치는 헤모글로빈 농도로 10 g/dL(헤마토크리트치 30%) 전후로 합니다. 빈혈 개선효과가 얻어지면, 유지량으로서 통상 1회 25～50 단위/kg을 주 2～3회 투여합니다. 최적 헤모글로빈의 수준은 10～12 g/dL가 가장 적절한 것으로 알려져 있으며 헤모글로빈 수준이 낮을 때(6 g/dL) 치료를 시작하는 환자는 헤모글로빈 8 g/dL 이상에서 치료를 시작한 환자에 비해 더 높은 유지용량을 필요로 하며, 나이에 따라서도 용량을 적의 증감하여야 합니다. 어떠한 경우에도 최대 투여용량이 1회 200 단위/kg, 주 3회를 초과해서는 안 됩니다. 철분상태는 치료 전 또는 치료기간 중에 측정해야 하고 만일 필요하다면 철분을 투여해야 합니다. 알루미늄 중독 혹은 감염된 환자의 경우에는 반응이 떨어질 수 있습니다. 투석 받지 않은 환자의 경우에도 유지량은 빈혈 증상의 정도나 나이에 따라 결정하여야 하나, 주당 70～150 단위/kg을 투여시 6개월 이상 헤마토크리트치가 36～38%로 유지됨이 보고된 바 있습니다.

【**사용상의 주의사항**】

1. **다음 환자에게는 투여하지 마십시오.**

- 에리스로포이에틴 제제 치료 후에 순수적혈구 형성부전이 발생한 환자는 이 약이나 다른 에리스로포이에틴 제제를 투여하지 마십시오.
- 이 약 또는 다른 에리스로포이에틴 제제에 과민증 환자
- 조절 불가능한 고혈압 환자
- 폐우동맥 세포기원 악물 또는 인 알부민에 과민한 환자

2. **다음 환자에게는 신중히 투여하십시오.**

- 고혈압 환자가 이 약 투여에 의해 혈압상승이 인정되는 경우가 있고 고혈압성 뇌병증이 나타날 수 있습니다.)
- 악혈과민증의 병력이 있는 환자
- 알레르기 소인이 있는 환자
- 심근경색, 폐경색, 뇌경색 등의 환자, 또는 이러한 질환의 병력이 있는 환자(혈액점도가 상승한다는 보고가 있고, 혈전 색전증을 악화 또는 일으킬 수 있습니다. 또한 특히 지기혈액저장을 위해 사용하는 경우와 수술 후에는 혈액응고기능이 항진할 수 있으므로 관찰을 충분히 합니다.)
- 뇌실내출혈 및 뇌실질내 출혈이 있는 미숙아(뇌출혈이 악화될 수 있습니다.)
- 허혈성 혈관질환 환자
- 발작의 병력이 있는 환자
- 간질 환자
- 혈소판증가증 환자
- 만성 간부전 환자

3. **이상반응**

- 속：드물게 속을 일으킬 수 있으므로 관찰을 충분히 하고 이상이 인정되는 경우에는 투여를 중지하는 등 적절한 처치를 합니다.
- 순환기계
 - 혈압상승, 두근(tustle) 등 혈관정맥 부위의 혈전증, 때때로 심계항진이 나타나는 일이 있습니다.
 - 고혈압성 뇌증：급격한 혈압상승에 의해 두통, 의식장애, 경련 등을 나타내는 고혈압성 뇌병증이 관찰되고 뇌출혈에 이르는 경우가 있으므로 혈압, 헤마토크리트 등의 추이를 충분히 주의하면서 투여합니다.
 - 뇌경색：뇌경색이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고 이상이 인정되는 경우에는 투여를 중지하는 등 적절한 처치를 합니다.
- 피부：때때로 가려움, 피부발진, 여드름 등이 나타나는 일이 있습니다.
- 간장：때때로 AST, ALT, LDH, ALP, 총 빌리루빈의 상승 등 간기능 이상이 나타날 수 있습니다.
- 소화기계：때때로 구역, 구토, 식욕부진, 설사, 복통이 나타날 수 있습니다.
- 혈액：때때로 백혈구 증가, 호산구 증가가 나타날 수 있습니다. 미숙아에는 때때로 과립구 감소, 구루병이 나타날 수 있습니다. 때때로 혈청칼륨, BUN, 크레아티닌 및 요산 의 상승이 나타날 수 있습니다. 드물게 혈소판증가증이 나타날 수 있습니다. 만성신부전환자에게서 수개월에서 수년간 에리스로포이에틴제제로 치료 후 드물게 순수적혈구형성부전(적아구감소증)이 보고 되었습니다.
- 중추신경계：때때로 두통, 편두통, 피로, 오한, 어지러움, 발열, 미열, 화끈거리는 느낌, 전신권태가 나타날 수 있습니다.
- 기타：안저출혈, 비종출대, 코출혈, 부종, 관절통, 근육통, 입안의 쓴맛, 경련, 안검부종이 나타날 수 있습니다.
- 이 약은 일반적으로 좋은 내성을 나타냅니다. 보고된 유해반응은 종종 환자 자신의 질환 후유증으로서 반드시 이 약 투여에 의한 것은 아닙니다.

A. 만성신부전 환자

만성신부전 환자 3000여명이 참가한 위약대조, 이중맹검 실험에서 이 약 투여 환자의 5% 이상에서 보고 된 반응은 다음 표와 같습니다.

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
홍 통	7.0	8.8
피부반응(투여부위)	7.0	11.9
무 력	7.0	11.9
어 지 러 움	7.0	12.6
혈 전	6.8	2.3

만성신부전 환자에 대한 이중맹검시험에서 유의성 있는 것으로 밝혀진 부작용은 다음과 같습니다.

부작용	투여군(N=200)(%)	대조군(N=135)(%)
경 련	1.1	
CVA / TIA	0.4	0.6
M	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(0.25%), 숨이 참(0.14%), 고칼륨 혈증(0.11%) 및 설사(0.11%)였습니다. 보고된 다른 반응들은 환자 1인당 1년간 0.10% 이하의 비율로 일어났습니다.

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

B. 암환자

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

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 일치되었습니다. 32 주 동안 927 IU/kg 정도의 고용량을 투여받은 임상시험(N=72)에서도 보고된 부작용들이 암의 진행증상과 일치하였습니다. 생종율에 대한 비교자료와 사망, 질환의 진행 또는 부작용으로 인해 치료를 중단한 환자의 비율이 약 투여군 22%, 위약 투여군 13%, p=0.25)에 대한 근거에 의하면 이 약과 위약 투여군의 임상결과가 유사하게 나타났습니다. 동물종양모델로부터 유용한 자료와 이 약 투여 후 임상생검표본에서 채취한 고형종양세포의 증식을 측정한 결과는 이 약이 종양증식을 촉진하지 않는다는 것을 보여줍니다. 그럼에도 불구하고 이 약이 특히 골수임과 같은 종양형의 성장을 촉진시킬 수 있다는 가능성을 배제할 수 없습니다. 현재 이러한 사실을 평가하기 위해 무작위 제4상 비교임상시험을 진행하고 있습니다. 위약 투여군과 비교하면 이 약 투여에 의해 말초백혈구 수의 변화는 없었습니다.

4. **일반적주의**

- 이 약의 투여는 빈혈증에 수반하여 일상생활 활동에 지장을 초래하고 있는 신성 빈혈환자 및 암환자에게 한정합니다. 더욱이 투여대상은 신성 빈혈환자인 경우 헤모글로빈 농도 10 g/dL (헤마토크리트치 30%) 미만, 암 환자인 경우 혈청 에리스로포이에틴치 200 mU/mL 이하를 기준으로 합니다.
- 이 약 투여시 신성 빈혈임을 확인하고 다른 빈혈증(심혈성빈혈, 범혈구감소증, 알루미늄축적증, 비타민 B₁₂ 결핍은 이 약의 효력을 감소시킬 수 있으므로 주의합니다.
- 속 등의 반응을 예측하기 위해 충분한 문진을 합니다. 더욱이 투여 개시 시 또는 휴약 후의 최초 투여 시에는 이 약 소량을 정맥 내에 주입하여, 이상반응이 발견되지 않음을 확인 후, 전량을 투여하는 것이 바람직합니다.
- 이 약 투여 중에는 헤모글로빈 농도 또는 헤마토크리트치를 정기적(투여 초기에는 주 1회, 유지 투여기에는 2주에 1회 정도)으로 관찰하여 필요이상의 조절(헤모글로빈 농도 로 12 g/dL 이상, 또는 헤마토크리트치로 36% 이상을 기준으로 합니다.)이 되지 않도록 주의합니다. 필요 이상의 조절이 인정된 경우는 휴약 등 적절한 처치를 합니다.
- 이 약 투여로 혈압상승 및 고혈압성 뇌병증이 나타날 수 있으므로 혈압, 헤마토크리트치, 헤모글로빈 농도등의 변화에 대해 관찰을 충분히 한 후 투여합니다. 특히 헤마토 크리트치, 헤모글로빈 농도는 천천히 상승하도록 주의합니다. 또한 투여중지 이후에도 헤마토크리트치가 상승하는 경우가 있으므로 관찰을 충분히 합니다. 따라서 이 약을 투여 받는 환자 특히, 심혈관계 질환 환자 또는 고혈압이 발생될 소지가 있는 환자의 경우에는 혈압을 주의 깊게 모니터링 합니다. 이 약 투여로 헤마토크리트치가 급속히 상승되는(2주간 4% 이상의 증가) 환자는 헤마토크리트치의 과도한 증가가 고혈압을 악화시킬 가능성이 있으므로 투여량의 감소 등 용량 조절을 고려합니다.
- 이 약의 임상시험에 참가했던 만성신부전 환자에서 발작이 관찰되었습니다. 투석을 받는 환자에서는 다른 시기보다 치료 첫 90일 동안 발작 발생의 빈도수(환자의 약 2.5%)가 더 높았습니다. 화학요법을 받는 암환자에게는 이중맹검, 위약대조시험에서 이 약 투여군 3.2% (N=2/63)와 위약 투여군 2.9%(N=2/68)에서 발작이 보고되었습니다. 이 약 투여군 1.6% (N=1/63)에서는 발작이 유의적인 혈압상승 및 헤마토크리트치의 증가와 관련되어 나타났습니다. 그러나 이 약을 투여 받는 두 환자 모두 발작과 관련될 수 있는 중추신경계 질환을 갖고 있었습니다. 따라서 이약을 투여 받는 환자들은 혈압 및 이미 알려진 신경증상을 면밀히 모니터링합니다.
- 이 약 투여로 특히 만성 신부전 환자에게서 고칼륨혈증이 나타날 수 있으므로, 이 약으로 치료하는 동안 정기적으로 혈중 칼륨 농도를 모니터링하여 식사관리를 적절히 시행합니다. 고칼륨혈증이 나타난면 칼륨농도가 정상단계가 될 때까지 치료를 중지합니다.
- 이 약 투여로 단락(shun)배색 및 혈액투석장치 내의 잔혈이 생기는 경우가 있으므로 단락의 교정, 항응고제의 증량 등 적절한 처치를 합니다.
- 철의 존재가 이 약의 효과발현에 영향을 미칠 수 있으므로, 치료 전과 치료하는 동안 철 상태를 모니터링하여 철 결핍 시에는 철제제를 투여합니다.
- 이 약은 근본적으로 적혈구생성을 촉진하는 성장인자입니다. 그러나 이 약이 특히 골수임과 같은 종양에 대한 성장인자로 작용할 가능성을 배제할 수는 없습니다.
- 만성신부전 환자에서서 수개월에서 수년간 이 약 또는 에리스로포이에틴제제로 치료 후 드물게 순수적혈구형성부전(적아구감소증)이 보고되었습니다. 순수적혈구형성부 전의 시에는 주로 피하주사와 관련이 있었으며 만성 신부전 환자에게 이 약은 가능한 정맥 주사합니다. 순수적혈구형성부전이 나타난 환자 중 대부분에게서 에리스로포이 에틴 항체가 관찰되었습니다. 갑작스럽게 이 약의 효과감소가 나타난 환자에게는 무반응에 대한 전형적인 원인(예를 들면, 철, 염산, 혹은 비타민 B₁₂ 결핍, 알루미늄중독, 감염 혹은 염증, 실험, 용혈) 유무를 검사하도록 합니다. 만약 원인이 밝혀지지 않은 경우, 골수검사 실시를 고려합니다. 순수 적혈구형성부전으로 진단되면, 즉시 이 약의 투여를 중단하고, 에리스로포이에틴 항체검사를 고려합니다. 항-에리스로포이에틴 항체는 다른 에리스로포이에틴제제와 교차 반응하므로 다른 제제로 전환하지 않도록 합니다. 순수적혈구 형성부전의 다른 원인들을 제거하고, 적절한 치료법을 시행하도록 합니다.

5. **상호작용**

- 시클로스포린이 적혈구와 결합되어 있으므로 이 약과 병용 투여시 시클로스포린의 혈중농도를 모니터링 하여 HCT가 증가함에 따라 시클로스포린의 용량조절이 필요할 수 있습니다.
- 조혈약과 병용투여 시 이 약의 효과가 증가할 수 있습니다.

6. **임부 및 수유부에 대한 투여**

- 캣트를 대상으로 한 동물실험에서 1주일 용량으로 사람의 1주 용량의 20배를 투여했을 때 태자 체중의 감소, 골화 지연 및 사망률의 증가가 나타났습니다.
- 토끼를 대상으로 한 실험에서 임신 6～18일 사이에 체중 kg당 500 단위의 높은 용량을 투여 했을 때 부작용이 나타나지 않았습니다.
- 임신 중의 투여에 대한 안정성이 확립되어 있지 않으므로 임부 또는 임신할 가능성이 있는 부인에게 투여하지 않는 것이 바람직합니다. 그러나 투여해야만 할 경우에는 치료상의 유의성이 위험성을 상회한다고 판단되는 경우에만 투여합니다.
- 이 약의 유증으로의 이행여부가 확실하지 않으므로 수유부에 투여하지 않는 것이 바람직합니다.
- 사람의 임신 및 수유기에 이 약을 투여한 적절한 임상경험은 없습니다.

7. **소아에 대한 투여**

소아에 대한 안전성은 확립되어 있지 않습니다.

8. **고령자에 대한 투여**

일반적으로 고령자에서는 생리가능이 저하되고 또한 고혈압 등 순환기계 질환이 합병되는 경우가 많으므로 이 약의 투여 시 혈압 및 헤모글로빈 농도 또는 헤마토크리트치 등을 수회 측정하여 투여량 및 투여횟수를 적절히 조절합니다.

9. **과량 투여시의 처치**

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

10. **적응상의 주의**

- 이 약을 투여 시 다른 제제와의 혼합 주사를 피합니다.
- 혈액투석 환자의 경우에는 혈액투석 이후에 주사하는 것이 바람직합니다. 독감유사증상이 있는 환자에 투여 시 5분 이상 천천히 주사하는 것이 바람직합니다.
- 정맥 내 점적주입하지 않습니다.

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 않았습니다. 중대한 유해사례 발현율은 0.49%(3명/610명, 3건)이며 전신쇠약, 폐렴, 폐부종 각 1건이 보고되었습니다. 예상하지 못한 유해사례 발현율은 3.77%(23명/610명, 24건)로, 중대하지 않으나 예상하지 못한 유해사례는 가슴쓰림 4건, 통증 3건, 혈노, 변비 각 2건, 부갑상선 기능항진증, 갈증, 이소성박동, 요통, 소화불량, 방항각상실성, 불면증, 탈모, 자반병, 혈전성혈소판감소성자반증, 호흡곤란 각 1건이며, 중대하고 예상하지 못한 유해사례는 폐렴, 폐부종 각 1건으로 보고되었습니다. 24주 이상 투여된 장기사용성적조사 결과, 유해사례 발현율은 18.57%(13명/70명, 14건)이었고, 중대한 유해사례는 보고되지 않았습니다. 예상하지 못한 유해사례 발현율은 8.57%(6명/70명, 6건)이었고, 혈노, 가슴쓰림, 통증, 불면증, 탈모, 자반병 각 1건으로 모두 중대하지 않으나 예상하지 못한 유해사례는 폐렴, 폐부종

【**포장단위**】 0.3mL, 0.4mL, 0.5mL, 0.6mL, 0.8mL, 1.0mL / 프리필드시린지 X 자사포장단위

【**저장방법**】 밀봉용기, 냉장보관(2～8℃)하며, 동결을 피하십시오.

【**유효기간**】 제조일로부터 24개월

※ 본 의약품은 우수의약품 제조관리기준(KGMP) 적격업체에서 제조하여 엄격한 품질관리를 필한 제품입니다. 구입 시 유효기한이 경과되었거나 변질·변패·오염되거나 손상된 의약품은 구입처를 통하여 교환하여 드립니다.

※ 첨부문서 작성일 이후 변경된 내용은 소비자 상담실(032-342-0875)이나 http://://drug.mfds.go.kr에서 확인할 수 있습니다.

〈 첨부문서 작성연월일：2016. 11. 14〉