125mg, 250mg, 500mg

헤모시록스 확산정

데페라시록스

전 문 의 약 품 | 분류번호 : 392

※의약품을 사용하기 전에 첨부문서를 주의깊게 읽어야 하며, 첨부문서를 의약품과 함께 보관하십시오.

[원료약품 및 분량]
헤모시록스확산정 125밀리그램(데페라시록스) : 1정 중
- 데페라시록스(별규) 125mg
- 첨가제(동물유래성분) : 유당수화물(건강한 소의 우유)

헤모시록스확산정 250밀리그램(데페라시록스) : 1정 중
- 데페라시록스(별규) 250mg
- 첨가제(동물유래성분) : 유당수화물(건강한 소의 우유)

헤모시록스확산정 500밀리그램(데페라시록스) : 1정 중
- 데페라시록스(별규) 500mg
- 첨가제(동물유래성분) : 유당수화물(건강한 소의 우유)

[성 상]
흰색 내지 옅은 황백색의 평평한 원형 정제

[효능·효과]
수혈의존성 헤모시데린침착증의 치료

[용법·용량]

1. 용량
정기적으로 수혈을 받는 환자에서, 이 약으로의 치료는 농축적혈구 약 20unit(100mL/kg과 동등) 수혈이후 또는 임상모니터링결과 만성 철분축적의 임상증거가 있을 때(혈청페리틴 > 1000μg/L 또는 간내철분농도 > 2mg Fe/g dry weight) 시작하는 것을 추천한다. 용량을 mg/kg으로 계산하여 이와 가장 근접한 함량의 정제를 통째로 사용하여야 한다.
 1) 개시 용량
 이 약의 추천개시용량은 1일 1회, 1회 20mg/kg이다.
 30mg/kg/일의 개시용량은 농축 적혈구 14mL/kg/개월을 초과하여 수혈받고 있고(성인에서 매달 4unit 초과), 철분 과부하의 감소가 필요한 환자에서 고려될 수 있다.
 10mg/kg/일의 개시용량은 농축 적혈구 7mL/kg/개월 미만을 받고 있고(성인에서 매달 2unit 미만), 철분 농도를 유지하여야 하는 환자에서 고려될 수 있다.
 데페록사민치료에 이미 잘 반응하는 환자에서, 이 약의 개시용량은 데페록사민 용량의 절반에 해당하는 용량으로 고려되어야 한다. (예를 들면, 1주일마다 5일동안 데페록사민 40mg/kg/일 또는 동등한 용량을 투여받던 환자는 이 약 20mg/kg/일 용량으로 투여가 시작될 수 있다.)
 2) 유지 용량
 혈청페리틴은 매달마다 모니터되며, 이 약의 용량은 필요시 혈청 페리틴의 변동에 따라 3-6개월마다 조정할 것을 추천한다. 용량은 5-10mg/kg씩 단계적으로 조정될 수 있으며, 이는 환자의 반응 및 치료 목표(철 부하의 유지 또는 감소)에 따라 개별적으로 이루어져야 한다. 30mg/kg의 용량으로 충분히 조절되지 않는 환자(예를 들면, 혈청 페리틴 수치가 지속적으로 2500μg/L를 초과하며, 시간에 따른 감소 경향이 보이지 않는 경우)에서는, 40mg/kg까지 용량 증량이 고려될 수 있다. 1일 40mg/kg을 초과하는 용량의 사용경험이 제한적이므로, 1일 40mg/kg을 초과하는 용량은 추천되지 않는다. 혈청페리틴이 수차례 연속측정에서 500μg/L미만이면 이 약의 투여는 중단되어야 한다. 요중 철분배설은 투여 모니터링을 위한 적절한 파라미터는 아니다.
 3) 신장애 환자
 이 약은 연령에 따른 적절한 정상범위의 상한치 보다 높은 혈청 크레아티닌 수치를 보이는 환자에게는 주의하여야 한다. 병용약 투여, 탈수 또는 중증 감염 등 신기능을 손상시킬 수 있는 부가적인 위험 요소를 가진 환자에서는 특히 주의하여야 한다. 신장애 환자에 대한 추천 개시용량은 일반적인 성인 환자에서와 동일하다. 혈청 크레아티닌은 모든 환자에 대해 매달마다 모니터되어야 하며 필요한 경우 1일 용량을 10mg/kg까지 감소시킬 수 있다.
 4) 간장애 환자
 중등도 간장애 환자(Child-Pugh B)의 개시용량은 약 50%까지 감소시키며, 중증 간장애 환자(Child-Pugh C)에는 투여하지 않는다. 경증(Child-Pugh A) 또는 중등도 간장애 환자(Child-Pugh B)에서는 용량 조절이 필요할 수 있는 유효성과 이상반응 발현을 면밀히 모니터링해야 한다. 모든 환자에서의 간기능은 치료 개시 전, 투약 첫 달에는 2주마다, 그 이후에는 매달마다 모니터되어야 한다.
 5) 소아 및 청소년 환자
 2세에서 6세미만의 소아에서의 노출은 성인에서보다 더 낮다. 따라서 성인에서의 필요량보다 더 고용량이 요구될 수 있다. 하지만 개시용량은 성인에서와 동일해야 하며 이후에는 개인별로 조절 되어야 한다. 용량을 계산할 때, 시간에 따른 소아 환자의 체중 변화를 고려하여야 한다. 이 약은 2세 미만의 소아에서의 효능 및 안전성에 대한 자료가 불충분하기 때문에 이에 해당하는 소아에게는 투여가 추천되지 않는다.
 6) 고령 환자
 고령 환자에 대한 추천 용량은 성인 환자에서와 동일하다. 임상시험에서, 고령의 환자는 젊은 환자보다 이상반응의 빈도가 더 높게 나타났으므로, 용량 조정이 요구될 수 있는 이상반응에 대하여 면밀하게 모니터하여야 한다.

2. 용법
이 약은 가능하면 매일 동일한 시간에, 음식물섭취 적어도 30분 이전에 공복상태에서 1일 1회 복용해야 한다. 이 약은 균일한 현탁액이 될 때까지 물, 사과쥬스 또는 오렌지쥬스(100-200mL)에 잘 섞어 확산시킨다. 현탁액을 복용한 후, [illegible]

[사용상의 주의사항]

1. 경고

[illegible]

 5) 혈구감소증 : 이 약을 투여 받은 환자에서 무과립구증, 호중구감소증 및 혈소판감소증을 포함한 혈구감소증이 발생되었다는 시판 후 보고(자발보고 및 임상시험으로부터)가 있었으며 이들 중 대부분은 사망하였다. 이들 환자의 대부분은 빈번하게 골수기능부전과 관련된 혈액학적 장애의 병력을 가지고 있었으며 이 약 투여와 발생한 이상반응의 관련성은 확실하지 않다. 이러한 혈액학적 장애의 표준 임상관리를 위해 혈구수는 정기적으로 모니터되어야 한다. 원인불명의 혈구감소증이 발생한 환자에서는 이 약의 투여중단이 고려되어야 하며, 혈구감소증의 원인이 밝혀진 경우에만 이 약의 투여 재개가 고려될 수 있다.
 6) 과민반응 : 이 약을 투여받은 환자에서 드물게 심각한 과민반응(아나필락시스 및 혈관부종)이 보고되었으며 이들 대부분은 투여 첫 달 이내에 발생하였다. 이들 반응이 중증인 경우에는 이 약의 투여를 중단하고 적절한 치료가 시작되어야 한다. 이 약은 이전에 데페라시록스에 과민반응을 나타낸 경험이 있는 환자들에게는 아나필락시스 쇼크의 위험이 있으므로 재투여하지 않아야 한다.
 7) 이 약은 알루미늄축적환자에서 시험된 적은 없으며 이의 치료에 사용되어서는 안된다.
 8) 이 약은 다른 철킬레이트요법과의 병용에 대한 안전성이 확립되어 있지 않기 때문에 함께 병용투여 되어서는 안된다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것
 1) 주성분 또는 이 약의 다른 성분에 과민증인 환자
 2) 크레아티닌 청소율 60 mL/min 미만이거나 또는 혈청 크레아티닌 수치가 연령에 따른 적절한 정상범위 상한치의 2배를 초과하는 환자
 3) 고위험의 골수형성이상증후군 또는 진행성 악성종양 환자
 4) 혈소판 수치가 50 x 10⁹/L 미만인 골수형성이상증후군 환자
 5) 2세 미만의 소아
 6) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다.

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것
 1) 신장애 환자
 신장애 환자에 대한 자료는 없으므로 이들 환자에게는 주의하여 사용하여야 한다.
 2) 간장애 환자('1.경고' 중 3)항 참조)
 3) 선천성글루쿠로니데이션 장애가 있는 환자
 데페라시록스는 신장을 통해 최소량(용량의 8%)만이 배설되며 주로 글루쿠로니데이션에 의해 제거되므로 선천성 글루쿠로니데이션 장애가 있는 환자에는 주의하여 사용하여야 한다.
 4) 혈소판 수치가 50 x 10⁹/L 미만 또는 호중구 수치가 1 x 10⁹/L 미만인 환자
 5) 임부 및 수유부
 6) 고령자 (65세 이상)

4. 이상반응
 1) 이 약의 장기투여동안 성인 및 소아환자에서 보고된 가장 빈번한 이상반응은 약 26% 환자에서 나타난 위장관장애(주로 구역, 구토, 설사 또는 복통)와 7% 환자에서 나타난 피부발진이었다. 이들 반응은 용량의존적이며, 대부분 경증에서 중등도였고, 일반적으로 일시적이었으며 투여를 지속할 때조차도 대부분 소실되었다.
 2) 36% 환자에서 경증이며 대부분 정상범위이내의 비 - 진행성 혈청 크레아티닌 증가가 발생하였다. 이들은 용량의존적이고 종종 자연적으로 소실되었으며 때로는 용량을 감소함으로써 경감될 수 있는 것이었다.
 3) 약 2% 환자에서 간 트랜스아미나제의 상승이 보고되었다. 이들은 용량 의존적이지 않았으며 이들 대부분의 환자들은 이 약 투여전에 상승된 수치를 가지고 있었다. 간염을 암시하는 정상범위 상한치의 10배가 넘는 트랜스아미나제 상승은 흔하지 않았다(0.3%) 이 약의 시판 후 약물 이상반응 보고에서 간부전이 보고되었다. 간부전이 보고된 대부분이 간경화 및 다기관 기능부전을 포함한 유의한 동반질환이 있는 환자들이었으며, 이 중 일부 환자에서 치명적 결과가 보고되었다.
 4) 다른 철킬레이트요법에서와 마찬가지로 이 약을 투여받은 환자에서 고주파 청각상실 및 수정체혼탁(조기 백내장)의 보고는 흔하지 않았다.
 5) 임상시험에서 보고된 이상반응은 다음과 같은 빈도정의에 따라 분리 나열되었다. : 매우 흔하게(≥1/10), 흔하게(≥1/100, <1/10), 흔하지 않게(≥1/1,000, <1/100), 드물게(≥1/10,000, <1/1,000), 매우 드물게(<1/10,000). 각각 빈도가 같은 군 내에서는 중증의 증상이 먼저 기재되었다.

정신장애 흔하지 않게	 불안, 수면장애
신경장애 흔하게 흔하지 않게	 두통 어지러움
눈장애 흔하지 않게 드물게	 조기 백내장, 황반장애 시각신경염
귀 및 미로장애 흔하지 않게	 청각소실
호흡기, 흉부 및 종격 장애 흔하지 않게	 인후통
위장관장애 흔하게 흔하지 않게 드물게	 설사, 변비, 구토, 구역, 복통, 복부팽만, 소화불량 위장관 출혈, 위장관 궤양 (다발성 궤양포함), 십이지장 궤양, 위염 식도염
간담도장애 흔하게 흔하지 않게	 트랜스아미나제 증가 간염, 담석증
피부 및 피하조직장애 흔하게 흔하지 않게 드물게	 발진, 가려움증 색소침착장애 다형홍반
신장 및 요로장애 매우 흔하게 흔하게 흔하지 않게	 혈중크레아티닌 증가(>ULN이나 <2xULN) 단백뇨 신세뇨관병증 (판코니 증후군)
전신장애 및 투여부위상태 흔하지 않게	 발열, 부종, 피로

 6) 자발 보고된 이상약물반응(빈도 불명)은 아래 표와 같으며 이들은 빈도나 약물노출과의 인과관계를 확실하게 입증하기가 항상 가능하지 않다.

신장 및 요로장애	신장세뇨관괴사, 급성신부전(대부분 혈청 크레아티닌 증가 ≥ 2x 정상값의 상한치, 일반적으로 투여중단 후 소실), 요세관간질신장염
위장관 장애	위장관 천공, 급성췌장염*
간담도 장애	간부전
피부 및 피하조직 장애	스티븐스-존슨증후군, 백혈구파괴혈관염, 두드러기, 탈모증, 독성표피괴사용해(TEN)
면역계 장애	과민반응(아나필락시스 및 혈관부종포함)

* 기저 담도 질환과 관계없이 중증의 급성 췌장염이 보고됨

 7) 이 약을 투여받은 환자에서 무과립구증, 호중구감소증, 혈소판감소증, 빈혈 악화를 포함하여 혈구감소증이 발생되었다는 시판 후 보고(자발보고 및 임상시험으로부터)가 있었다. 이들 환자의 대부분은 빈번하게 골수기능부전과 관련된 혈액학적 장애의 병력을 가지고 있었으며 이 약 투여와 발생한 이상반응의 관련성은 확실하지 않다. 이 약의 시판 후 약물 이상반응 보고에서 간부전이 보고되었고 일부는 치명적이었다. 보고된 환자들의 대부분이 [illegible] 이상이었고 간경화 및 다기관 기능부전 등의 유의한 동반질환이 있는 환자들이었다.
 8) 이 약을 투여받은 환자들 중에서 신세관병증이 보고되었다. 이러한 환자 중 대부분은 베타 지중해빈혈이 있고 혈청 페리틴이 1,500 μg/L 미만인 소아 또는 청소년이었다.
 9) 국내 시판 후 조사결과
 국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 1,530명을 대상으로 실시한 사용성적조사 결과 유해사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 44.25%(677/1,530명)[1,449건]으로 보고되었고, 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 유해반응은 21.24%(325/1,530명)[461건]이었다.

[illegible]

 2) 수유부
 동물시험에서 데페라시록스는 모유로 신속하고 광범위하게 배설되는 것으로 밝혀졌다. 모체의 비-독성 데페라시록스 용량에서 자손에 대한 영향은 나타나지 않았다. 데페라시록스가 사람의 모유로 배설되는지는 알려진 바 없다. 많은 약물이 사람의 모유로 배설되고, 젖먹이 유아에 대한 데페라시록스와 그 대사체의 중대한 이상반응의 가능성이 있기 때문에, 수유부에게 이 약을 투여할 때, 약물의 중요성을 고려하여 수유를 중단할지 약물 투여를 중단할지를 결정하도록 한다.

8. 소아에 대한 투여
이 약을 투여하는 2세부터 6세 미만(등록 당시)의 수혈의존성 헤모시데린침착증 소아 267명을 대상으로 한 5년간의 관찰 연구에서, 예상되지 않은 안전성 결과(이상반응 또는 비정상적인 실험실적 검사 수치 등)는 없었다. 이 소아에서 성장 및 발달에는 영향이 없었다. 하지만 수혈에 의한 철분과잉의 소아에 대한 일반적 주의사항으로 체중, 신장 및 성적발달을 주기적으로(12개월마다) 관찰하여야 한다.

9. 과량투여시의 처치
 1) 과량 복용한(수 주일동안 처방용량의 2-3배) 몇몇 환자가 보고되었다. 1명 환자에서 잠재성 간염이 발생하였으며 이는 이 약의 투여중단 후 장기적 영향없이 치유되었다. 철분축적된 지중해성 빈혈 환자에서 80mg/kg의 단회 투여용량은 내약성이 있었으며 경미한 구역 및 설사만이 발생하였다. 건강한 피험자에서 40mg/kg까지의 용량은 좋은 내약성을 보였다.
 2) 과량복용의 급성 임상신호는 구역, 구토, 두통 및 설사가 포함될 수 있다. 과량투여는 구토유도 또는 위세척 및 대증치료에 의해 치료될 수 있다.

10. 적용상의 주의
이 약의 탄산음료 또는 우유에서의 확산은 각각 거품과 느린 확산 때문에 추천되지 않는다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항
 1) 30°C이하에서 습기로부터 보호하기 위해 원포장 상태로 보관한다.
 2) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

12. 기타
 1) 장기치료에서의 주요 발견으로는 신장독성, 담관변화 및 수정체 혼탁(백내장)이었다. 이와 유사한 발견은 신생 및 어린 동물에서도 관찰되었다. In vitro유전독성시험은 음성(Ames test, 인간 림프구세포에서 염색체변이 시험) 또는 양성(V79 스크린)이었다. In vivo 치사용량에서 데페라시록스투여로 비-철분축적된 랫트의 골수에서 소핵형성이 발생했다. 하지만 철분축적된 랫트에서는 이러한 세포독성효과가 간 또는 골수에서 관찰되지 않았다. 데페라시록스는 2년동안 랫트에 투여되었을 때와 6개월동안 이형 유전자이식성 p53+/- 마우스에 투여되었을 때 발암성은 아니었다.

13. 의약품동등성시험 정보
 가. 시험약 데페라시록스확산정500밀리그램((주)한국팜비오)과 대조약 엑스자이드확산정500밀리그램(한국노바티스(주))을 2X2 교차시험으로 각 1정씩 건강한 성인 44명에게 공복 시 단회 경구투여하여 혈중 데페라시록스를 측정한 결과, 비교평가항목치(AUCt, Cmax)를 로그변환하여 통계처리하였을 때, 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였다.

구 분		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC_{0-8hr} (μg·hr/mL)	C_{max} (μg/mL)	T_{max}(hr)	$t_{1/2}$(hr)
대조약	엑스자이드확산정500밀리그램 (한국노바티스㈜)	193.6±50.2	13.41±3.70	3.25(1.50-6.00)	16.88±10.27
시험약	데페라시록스 확산정500밀리그램 (㈜한국팜비오)	217.7±55.5	15.15±4.69	3.00(1.50-6.00)	14.53±6.40
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		log 1.0761~1.1760	log 1.0479~1.1930	-	-

(AUC_t, C_{max}, $t_{1/2}$; 평균값±표준편차, T_{max} ; 중앙값(범위), n=44)

AUC_t : 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 t까지의 혈중농도-시간곡선하면적
C_{max} : 최고혈중농도
T_{max} : 최고혈중농도 도달시간
$t_{1/2}$: 말단 소실 반감기
* 비교평가항목치를 로그변환한 평균치 차의 90%신뢰구간

 나. 의약품동등성시험기준 제7조제2항에 따라, 시험약 데페라시록스확산정250밀리그램 및 데페라시록스확산정 125밀리그램((주)한국팜비오)은 대조약 데페라시록스확산정 500밀리그램((주)한국팜비오)과의 비교용출시험자료를 제출하였으며, 대조약과 용출양상이 동등하였다. 이에 따라 해당 자료로서 생물학적동등성을 입증하였다.

[저장방법] 기밀용기, 30°C 이하에서 습기를 피해 보관

[사용기간] 제조일로부터 36개월까지

[포장단위] 28정 (7정/PTP X 4)

※ 올바른 복용법을 모르거나 의문사항이 있는 경우는 의사·약사와 상담하십시오.
※ 본 의약품은 "우수의약품제조관리기준(KGMP)"에 따라 엄격하게 제조 및 품질관리를 실시한 제품입니다. 만약 구입 시 사용기한이 경과되었거나 변질, 변패, 오염 또는 손상된 제품은 구입한 장소에서 교환하여 드립니다.
※ 문서작성(개정)일 이후 변경된 내용 및 기타 자세한 의약품 정보는 홈페이지(www.pharmbio.co.kr)의 제품정보 또는 온라인의약도서관(http://drug.mfds.go.kr)을 통해 확인하실 수 있습니다.
☎소비자상담실 : 02-587-2551(구입문의 : 경영지원부 ARS 2번 / 복약문의 : 학술부ARS 3번)

설명서작성연월일 2017년 01월 11일
HMT-1

제조·판매자
(주) 한국팜비오
충북 충주시 대소원면 첨단산업9로 36