

페듀로우 현탁액

(데페라시룩스).....

- 성분 · 함량** : 이 약 100mL 중
- 유효성분 : 데페라시룩스(염구) 2,500 mg
 - 첨가제(보존제) : 벤조산나트륨 60 mg
 - 기타 첨가제 : 라우릴황산나트륨, 메판황, 미결정셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스나트륨, 바나나향E21074, 백당, 수크랄로오스, 시메티콘, 시트르산 수화물, 정제수, 카르복시메틸셀룰로오스나트륨
- 성상**
- 백색 또는 미황색의 메판황과 바나나향이 나는 액이 불투명한 백색의 플라스틱 병 또는 알루미늄 호일 파우치에 들어있는 현탁액
- 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 추천합니다. 용량을 mg/kg으로 계산하여 현탁액을 복용합니다.
- 1) 개시 용량
- 이 약의 추천개시용량은 1일 1회, 1회 20mg/kg입니다.
- 30mg/kg/일의 개시용량은 농축 적혈구 14mL/kg/개월을 초과하여 수혈받고 있고(성인에서 매달 4unit 초과), 철분 과부하의 감소가 필요한 환자에서 고려될 수 있습니다.
- 10mg/kg/일의 개시용량은 농축 적혈구 7mL/kg/개월 미만을 받고 있고(성인에서 매달 2unit 미만), 철분 농도를 유지하여야 하는 환자에서 고려될 수 있습니다.
- 데페룩사민치료에 이미 잘 반응하는 환자에서, 이 약의 개시용량은 데페룩사민 용량의 절반에 해당하는 용량으로 고려되어야 합니다. (예를 들면, 1주일에 4.5일동안 데페룩사민 40mg/kg/일 또는 동등한 용량을 투여받던 환자는 이 약 20mg/kg/일 용량으로 투여가 시작될 수 있습니다.)
- 2) 유지 용량
- 혈청페리틴은 매달마다 모니터링되며, 이 약의 용량은 필요시 혈청 페리틴의 변동에 따라 3-6개월마다 조정할 것을 추천합니다. 용량은 5-10mg/kg 씩 단계적으로 조정될 수 있으며, 이는 환자의 반응 및 치료 목표 (철 부하의 유지 또는 감소에 따라 개별적으로 이루어져야 합니다. 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 있습니다. 1일 40mg/kg을 초과하는 용량의 사용경험이 제한적이므로, 1일 40mg/kg을 초과하는 용량은 추천되지 않습니다.
- 혈청페리틴이 수차례 연속측정에서 500µg/L미만이면 이 약의 투여는 중단되어야 합니다. 요중 철분배설은 투여 모니터링을 위한 적절한 파라미터는 아닙니다.
- 3) 신장에 환자
- 이 약은 연령에 따른 적절한 정상범위의 상한치 보다 높은 혈청 크레아티닌 수치를 보이는 환자에게는 주의하여야 합니다. 병용약 투여, 탈수 또는 중증 감염 등 신기능을 손상시킬 수 있는 부가적인 위험 요소를 가진 환자에서는 특히 주의하여야 합니다. 신장에 환자에 대한 추천 개시용량은 일반적인 성인 환자에서와 동일합니다. 혈청 크레아티닌은 모든 환자에 대해 매달마다 모니터링되어야 하며 필요한 경우 1일 용량을 10mg/kg까지 감소시킬 수 있습니다.
- 4) 간장에 환자
- 중등도 간장애 환자 (Child-Pugh B)의 개시용량은 약 50%까지 감소시키며, 중증 간장애 환자 (Child-Pugh C)에는 투여하지 않습니다. 경증(Child-Pugh A) 또는 중등도 간장애 환자(Child-Pugh B)에서는 용량 조절이 필요할 수 있는 유효성과 이상반응 발현을 면밀히 모니터링해야 합니다. 모든 환자에서의 간기능은 치료 개시 전, 투약 첫 달에는 2주마다, 그 이후에는 매달마다 모니터링되어야 합니다.
- 5) 소아 및 청소년 환자
- 2세에서 6세미만의 소아에서의 노출은 성인에서보다 더 낮습니다. 따라서 성인에서의 필요량보다 더 고용량이 요구될 수 있습니다. 하지만 개시용량은 성인에서와 동일해야 하며 이후에는 개인별로 조절되어야 합니다. 용량을 계산할 때, 시간에 따른 소아 환자의 체중 변화를 고려하여야 합니다. 이 약은 2세 미만의 소아에서의 효능 및 안전성에 대한 자료가 불충분하기 때문에 이에 해당하는 소아에게는 투여가 추천되지 않습니다.
- 6) 고령 환자
- 고령 환자에 대한 추천 용량은 성인 환자에서와 동일합니다. 임상시험에서, 고령의 환자는 젊은 환자보다 이상반응의 빈도가 더 높게 나타났으므로, 용량 조정이 요구될 수 있는 이상반응에 대하여 면밀하게 모니터링하여야 합니다.
2. 용법
- 이 약은 가능하면 매일 동일한 시간에, 음식물섭취 적어도 30분 이전에 공복상태에서 1일 1회 복용해야 합니다. 현탁액을 복용한 후, 남은 잔류약물은 소량의 물을 넣어 재현탁시켜 복용해야 합니다. 1 회 복용량 포장의 경우 약물이 남지 않도록 유의하여 복용합니다.

사용상의 주의사항

1. 경고
- 1) 이 약은 신부전을 포함한 신기능장애, 간부전을 포함한 간기능장애 및 위험한 출혈을 야기할 수 있습니다. 몇몇 경우에는 치명적인 것으로 보고되었고, 이러한 반응은 나이가 많고, 고위험의 골수형성이상증후군(Myelodysplastic syndrome, MDS), 신장 또는 간 기능장애의 기저질환이 있는 환자, 또는 혈소판 수치가 낮음($50 \times 10^9/L$ 미만) 환자에서 더 빈번히 관찰되었습니다. 이 약을 투여할 때에는 다음과 같은 면밀한 모니터링이 필요합니다.
- 혈청 크레아티닌, 크레아티닌 청소율 : 치료 개시 전과 이후 매달 측정하고, 신기능 장애 또는 신기능 장애의 위험이 높은 환자의 경우에는 투여개시 이후 첫 번째 달에는 매주, 이후에는 매달 측정합니다.
 - 혈청 트랜스아미나제, 빌리루빈, 알칼리성 포스파타제 : 치료 개시 전, 투약 첫 달에는 2주마다, 그 이후에는 매달 측정합니다.
- 2) 신기능 장애 : 혈청 크레아티닌, 크레아티닌 청소율은 치료 개시 전에 2번 측정하고 이후에는 매달마다 모니터링하는 것이 추천됩니다. 데페라시룩스를 투여받은 몇 명의 환자에서 혈청크레아티닌의 비-진행적상승이 관찰된 적이 있었으나 일반적으로 정상범위이내의 값이었습니다. 데페라시룩스의 시판 후 사용에서 급성 신부전이 보고되었는데, 일부 환자에서는 치명적이었고, 일부 환자에서는 투석을 필요로 하였습니다. 치명적 결과의 대부분은 여러 수반된 질환이 있고 진행된 단계의 혈액학적 장애가 있는 환자에서 발생했습니다. 이 약 투여 전 및 투여 후 매달 혈청 크레아티닌을 평가할 것을 추천합니다. 신장질환 병력이 있거나 신기능 억제 가능성이 있는 약물을 투여받고 있는 환자, 고령자, 수반된 다른 질환이 있거나 합병증의 위험이 증가되어 있는 환자는 투여개시 또는 치료법 변경 이후 첫 번째 달에는 매주, 이후에는 매달 혈청 크레아티닌, 크레아티닌 청소율을 모니터링할 것이 추천됩니다. 특히 병용약 투여나, 탈수 또는 중증 감염과 같이 신기능을 손상시킬 수 있는 부가적 위험 요소가 있는 환자의 신기능을 면밀히 모니터링합니다. 데페라시룩스를 투여받은 환자들 중에서 신세관병증이 보고되었습니다. 이러한 환자 중 대부분은 배터 지중해반환이 있고 혈청 페리틴이 1500 µg/L 미만인 소아 또는 청소년이었습니다. 매달 단백뇨 검사가 이루어져야 합니다. 설사 또는 구토가 발생한 환자는 적절한 수화가 유지되도록 관리되어야 합니다. 성인 환자에서, 두 번의 연속 방문시 혈청크레아티닌의 비-진행적상승치가 투여전 측정치 평균값의 33%를 초과하고 이러한 상승이 다른 원인에 의한 것이 될 수 없다면, 이 약의 1일 용량은 10mg/kg으로 감소시킬 수 있습니다. 소아환자에 대해서는 두 번의 연속 방문시 혈청크레아티닌이 연령에 따른 적절한 정상범위의 상한치를 초과하여 상승하면 용량을 10mg/kg으로 감소시킬 수 있습니다. 혈청크레아티닌이 정상 상한치이상의 진행적 상승을 보인다면 이 약의 투여는 중지되어야 합니다. 개인의 임상상황에 따라 이 약의 투여는 재개될 수 있습니다. 또한, 단백뇨에 대한 검사는 매달 측정하는 것이 추천됩니다.
- 3) 간기능 장애 : 이 약은 중증의 간장애 환자(Child-Pugh C)에게 투여하지 않습니다. 간장애 환자를 대상으로 한 연구결과, 중등도 간장애 환자(Child-Pugh B)의 개시용량은 약 50%까지 감소시키는 것이 권장됩니다. 경증(Child-Pugh A) 또는 중등도 간장애 환자(Child-Pugh B)에서는 용량 조절이 필요할 수 있는 유효성과 이상반응 발현을 면밀히 모니터링해야 합니다. 간 트랜스아미나제 기저치가 정상범위 상한치 5배인 환자에서만 투여가 개시되었습니다. 데페라시룩스의 약물동력학은 이러한 트랜스아미나제치에 의해 영향을 받지 않았습니다. 데페라시룩스는 주로 글루쿠로니데이션에 의해 제거되며, 산화적 CYP450 효소에 의해 최소량 (약 8%)이 대사됩니다. 이 약은 선천성 글루쿠로니데이션(glucuronidation) 장애가 있는 환자에게는 주의하여야 합니다. 데페라시룩스 임상시험에서 비특 혼하지 않았으나 (0.3%), 트랜스아미나제의 정상 범위 상한치보다 10배 이상 상승과 암시적 간염이 관찰되었습니다. 시판후 보고에서 데페라시룩스를 투여한 환자에게 간부전이 발생하였습니다. 간부전이 보고된 대부분이 간경화 및 다기관 기능부전을 포함한 유한한 동반질환이 있는 환자들이었으며, 이 중 일부 환자에서 치명적 결과가 보고되었습니다. 혈청 트랜스아미나제, 빌리루빈 및 알칼리성 포스파타제는 치료 개시 전, 투약 첫 달에는 2주마다, 그 이후에는 매달 모니터링하는 것이 추천됩니다. 다른 원인에 의한 것이 될 수 없는 혈청트랜스아미나제치의 지속적이고 점진적인 증가가 나타나면 이 약의 투여는 중지되어야 합니다. 일단 간기능시험에서의 이상수치의 원인이 명백하게 밝혀지거나 정상치로 되돌아간 이후라면 이 약의 투여는 저용량에서 신중하게 재개하고 점차 증량시키는 것이 고려될 수 있습니다.
- 4) 위장관 장애 : 이 약 투여 중 위장관 자극이 나타날 수 있습니다. 치명적 위장관 출혈이 드물게 보고되었으며, 이는 특히 진행성 혈액학적 중증 또는 낮은 혈소판 수를 보이는 고령의 환자들에서 나타났습니다. 소아와 청소년을 포함하여 데페라시룩스를 투여한 환자들에서 치명적이지 않은 상부 위장관 자극, 궤양 및 출혈이 보고되었습니다. 일부 환자들에서 다발성 궤양이 관찰되었습니다. 외사와 환자는 이 약을 투여하는 도중 위장관 궤양 및 출혈의 징후와 증상이 나타나는지 주의를 기울여야 하며, 중증의 위장관계 이상반응이 의심될 경우 즉시 추가적인 평가와 치료를 시작하여야 합니다. 데페라시룩스를 투여한 환자들에서 위장관 천공(치명적인 결과 포함)을 동반하는 궤양이 보고되었습니다. 비스테로이드성 진통소염제, 코르티코스테로이드 또는 경구 비스소포니드와 같이 궤양을 유발할 가능성이 있는 약물을 이 약과 병용 투여하는 환자, 항응고제를 복용하는 환자 및 $50 \times 10^9/L$ 미만 혈소판 수치의 환자에게 이 약을 투여시 주의하여야 합니다.
- 5) 혈구감소증 : 데페라시룩스를 투여 받은 환자에서 무과립구증, 호중구감소증 및 혈소판감소증을 포함한 혈구감소증이 발생되었다는 시판 후 보고(자발보고 및 임상시험으로부터)가 있었으며 이들 중 대부분은 사망하였습니다. 이들 환자의 대부분은 빈번하게 골수기능부전과 관련된 혈액학적 장애의 병력을 가지고 있었으며 데페라시룩스 투여와 발생한 이상반응의 관련성은 확실하지 않습니다. 이러한 혈액학적 장애의 표준 임상관리를 위해 혈구수는 정기적으로 모니터링되어야 합니다. 원인불명의 혈구감소증이 발생한 환자에서는 이 약의 투여중단이 고려되어야 하며, 혈구감소증의 원인이 밝혀진 경우에만 이 약의 투여 재개가 고려될 수 있습니다.
- 6) 기관지염 : 데페라시룩스를 투여받은 드물게 심각한 과민반응(아나필락시스 및 혈관부종)이 보고되었으며 이들 대부분은 투여 첫 달 이내 에 발병하였습니다. 이들 반응이 중증인 경우에는 이 약의 투여를 중단하고 적절한 치료가 시작되어야 합니다.
- 7) 이 약은 일부미용학적환자에서 시험된 적은 없으며 이의 치료에 사용되어서는 안됩니다.
- 8) 이 약은 다른 철결레이트요법과의 병용에 대한 안전성이 확립되어 있지 않기 때문에 함께 병용투여되어서는 안됩니다.

2. 다음 환자에게 투여하지 않습니다.

- 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 혈청 크레아티닌 증가가 발생하였거나. 이들은 용량의존적이며, 대부분 경증에서 중등도였고, 일반적으로 일시적이었으며 투여를 지속할 때조차도 대부분 소실되었습니다.
- 4) 혈소판 수치가 $50 \times 10^9/L$ 미만인 골수형성이상증후군 환자
- 5) 2세 미만의 소아
3. 다음 환자에게 신중히 투여해야 합니다.
- 1) 신장애 환자
- 신장애 환자에 대한 자료는 없으므로 이들 환자에게는 주의하여 사용하여야 합니다.
- 2) 간장애 환자[1.경고 중 3항 참조]
- 3) 선천성글루쿠로니데이션 장애가 있는 환자
- 데페라시룩스는 신장을 통해 최소량(용량의 8%)만이 배설되며 주로 글루쿠로니데이션에 의해 제거되므로 선천성 글루쿠로니데이션 장애가 있는 환자에는 주의하여 사용하여야 합니다.
- 4) 혈소판 수치가 $50 \times 10^9/L$ 미만 또는 호중구 수치가 $1 \times 10^9/L$ 미만인 환자
- 5) 임부 및 수유부
- 6) 고령자 (65세 이상)

4. 이상반응

- 1) 데페라시룩스의 장기투여동안 성인 및 소아환자에서 보고된 가장 빈번한 이상반응은 약 26% 환자에서 나타난 위장관장애(주로 구역, 구토, 설사 또는 복통)와 7% 환자에서 나타난 피부발진이었습니다. 이들 반응은 용량의존적이며, 대부분 경증에서 중등도였고, 일반적으로 일시적이었으며 투여를 지속할 때조차도 대부분 소실되었습니다.
- 2) 36% 환자에서 경증이며 대부분 정상범위이내의 비 진행성 혈청 크레아티닌 증가가 발생하였습니다. 이들은 용량의존적이고 종종 자연적으로 소실되었으며 때로는 용량을 감소함으로써 경감될 수 있는 것이었습니다.
- 3) 약 2% 환자에서 간 트랜스아미나제의 상승이 보고되었습니다. 이들은 용량 의존적이지 않았으며 이들 대부분의 환자들은 데페라시룩스 투여전에 상승된 수치를 가지고 있었습니다. 간염을 암시하는 정상범위 상한치의 10배가 넘는 트랜스아미나제 상승은 흔하지 않았습니다.(0.3%) 데페라시룩스의 시판 후 약물 이상반응 보고에서 간부전이 보고되었습니다. 간부전이 보고된 대부분이 간경화 및 다기관 기능부전을 포함한 유한한 동반질환이 있는 환자들이었으며, 이 중 일부 환자에서 치명적 결과가 보고되었습니다.
- 4) 다른 철결레이트요법에서와 마찬가지로 데페라시룩스를 투여받은 환자에서 고주파 청각성실 및 수정체혼탁(조기 백내장)의 보고는 흔하지 않았습니다.
- 5) 임상시험에서 보고된 이상반응은 다음과 같은 빈도정역에 따라 분리 나열되었습니다. : 매우 흔하게($\geq 1/10$), 흔하게($\geq 1/100$, $<1/10$), 흔하지 않게($\geq 1/1,000$, $<1/100$), 드물게($\geq 1/10,000$, $<1/1,000$), 매우 드물게($<1/10,000$). 각각 빈도가 같은 군 내에서는 중증의 증상이 먼저 기재되었습니다.

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), 심야지장 궤양, 위염 식도염

간담도장애	
흔하게	트랜스아미나제 증가
흔하지 않게	간염, 담석증
피부 및 피하조직장애	
흔하게	발진, 가려움증
흔하지 않게	색소침착장애
드물게	다형홍반
신장 및 요로장애	
매우 흔하게	혈중크레아티닌 증가(XULN이나 (2xULN)
흔하게	단백뇨
흔하지 않게	신세뇨관병증 (판코니 증후군)
전신장애 및 투여부위상태	
흔하지 않게	발열, 부종, 피로

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

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

7) 데페라시룩스를 투여받은 환자에서 무관립구증, 호중구감소증, 혈소판감소증, 빈혈 악화를 포함하여 혈구감소증이 발생되었다는 시판 후 보고(자발 보고 및 임상시험으로부터)가 있었습니다. 이들 환자의 대부분은 빈번하게 골수기능부전과 관련된 혈액학적 장애의 병력을 가지고 있었으며 데페라시룩스 투여와 발생한 이상반응의 관련성은 확실하지 않습니다. 데페라시룩스의 시판 후 약물 이상반응 보고서에 간부전이 보고되었고 일부는 치명적되었습니다. 보고된 환자들의 대부분이 55세 이상이고 간경화 및 다기관 기능부전 등의 유익한 동반질환이 있는 환자들이었습니다.

8) 데페라시룩스를 투여받은 환자들 중에서 신세관병증이 보고되었습니다. 이러한 환자 중 대부분은 베타 지중해빈혈이 있고 혈청 페리틴이 1,500 µg/L 미만인 소아 또는 청소년이었습니다.

9) 데페라시룩스 확산성의 국내 시판 후 조사결과
 국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 1,530명을 대상으로 실시한 사용성적조사 결과 유효사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 44.25%(677/1,530명)(1,449건)으로 보고되었고, 이 중 데페라시룩스와 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응은 21,24%(325/1,530명)(461건)이었습니다.

• 보고된 약물유해반응은 혈중크레아티닌증가 2.94%(45/1,530명)(48건), 오심 2.75%(42/1,530명)(42건), 발진 2.61%(40/1,530명)(41건), ALT증가 2.55%(39/1,530명)(41건), AST증가 2.22%(34/1,530명)(35건), 설사 2.16%(33/1,530명)(33건), 구토 1.57%(24/1,530명)(24건), 복통 0.65%(10/1,530명)(11건), 소화불량, 가려움증 각 0.65%(10/1,530명)(10건), 위장장애, 질소혈증 각 0.59%(9/1,530명)(9건), 상복부통, 식욕부진 각 0.52%(8/1,530명)(8건), 혈액요소질소증가 0.46%(7/1,530명)(7건), 위궤양, 간기능이상, 두통 각 0.39%(6/1,530명)(6건), 요단백(크레아티닌 비 증가, 발열 각 0.33%(5/1,530명)(5건), 두드러기 0.26%(4/1,530명)(5건), 복부불편감, 위염, 간기능검사이상, 트랜스아미나제증가, 연하저하 각 0.26%(4/1,530명)(4건), 기침, 혈중빌리루빈증가, 무력증, 단백뇨, 어지러움 각 0.20%(3/1,530명)(3건), 입안두통증 0.13%(2/1,530명)(3건), 상기도감염, 호흡곤란, 고빌리루빈혈증, ALP증가, 구진, 피부장애, 감각이상, 통풍, 난청, 신기능장애 각 0.13%(2/1,530명)(2건), 상복부불편감, 구강건조, 구강점막박거짐, 위식도역류, 연하곤란, 책장염, 간질한, 모낭염, 여드름, 여드름성 피부염, 색소침착장애, 흉반, 사구체여과율감소, 부종, 피로, 팔다리통증, 얼굴부종, 전신부종, 불면증, 지랄콜혈증, 지랄설혈증, 고칼륨혈증, 대사성산증, 체중감소, 단순포진, 중이염, 혈소판감소증, 멍 경향 증가, 비장질환, 이식편대숙주질환, 결막염, 편도비대 각 0.07%(1/1,530명)(1건)으로 보고되었습니다.
 • 중대한 약물유해반응은 혈중크레아티닌증가, 중이염 각 0.07%(1/1,530명)(1건)으로 보고되었습니다.
 • 예상하지 못한 약물유해반응은 질소혈증 0.59%(9/1,530명)(9건), 식욕부진 0.52%(8/1,530명)(8건), 혈액요소질소증가 0.46%(7/1,530명)(7건), 연하저하 0.26%(4/1,530명)(4건), 기침, 혈중빌리루빈증가, 무력증 각 0.20%(3/1,530명)(3건), 상기도감염, 호흡곤란, 고빌리루빈혈증, ALP증가, 구진, 피부장애, 감각이상, 통풍 각 0.13%(2/1,530명)(2건), 구강건조, 구강점막박거짐, 위식도역류, 연하곤란, 책장염, 간질한, 모낭염, 여드름, 여드름성피부염, 흉반, 팔다리통증, 지랄콜혈증, 지랄설혈증, 고칼륨혈증, 대사성산증, 체중감소, 단순포진, 중이염, 멍 경향 증가, 비장질환, 이식편대숙주질환, 결막염, 편도비대 각 0.07%(1/1,530명)(1건)으로 보고되었습니다.

5. 일반적 주의

1) 철 결이이션 치료의 목적은 수혈을 통하여 투여된 철을 제거하고 필요시 현재의 철 부하를 감소시키는 것입니다. 축적된 철을 제거하고자 하는 결정은 이 약의 예상되는 임상적 이익과 위험에 따라 개별적으로 이루어져야 합니다.

2) 치료에 대한 환자의 반응을 평가하기 위하여 혈청 페리틴을 매달 측정하는 것이 권장됩니다. 혈청페리틴이 연속적으로 500µg/L미만일 경우 이 약의 투여 중지를 고려하여야 합니다. 철 부하가 낮아지자 혈청 페리틴 수치가 약간 상승한 환자에게 이 약을 부적합하게 고용량 투여할 경우, 다른 이온 칼슘이온제 투여와 마찬가지로 독성의 위험이 증가할 수 있습니다.

3) 데페라시룩스의 시판 후 조사에서 스티븐스-존슨증후군(Stevens-Johnson syndrome, SJS)이 보고되었습니다. 만일 스티븐스-존슨증후군이 의심되면 이 약의 치료를 중단하고 재투여하지 않습니다. 데페라시룩스 투여 중에 다형홍반이 나타난 사례가 드물게 보고되었습니다. 이 약의 투여동안 피부발진이 나타날 수 있습니다. 경증에서 중증도의 발진에 대해서는, 발진이 종종 자면적으로 소실되기 때문에 용량조정없이 이 약의 투여를 지속할 수 있습니다. 약물중단이 필요할 수 있는 중증의 발진의 경우, 발진 소실 후 저용량에서 시작하여 점차 증량하는 식으로 이 약의 투여를 재개할 수 있습니다.

4) 데페라시룩스 투여에 의한 청각(청력소실, 청각감소) 및 시력 장애(수정체혼탁, 백내장, 안압 상승, 망막 이상)가 임상시험에서 보고되었습니다((1%), 이 약 투여개시 전과 이후 정기적인(12개월마다) 청각 및 안과적(안저검사 포함) 검진이 추천됩니다. 장애가 발생하면 용량감소 또는 투여중단을 고려합니다.

5) 데페라시룩스는 임상시험에서 5년까지 추적 관찰하였을 때, 소아의 성장 지연과 관련성이 없었습니다. 그러나 일반적인 예방책으로서 소아환자에서의 체중 및 신장은 정기적(12개월마다)으로 모니터링되어야 합니다.

6) 데페라시룩스는 고령자에게 투여시 이상반응의 빈도가 더 높게 나타났으므로, 사용시 주의하여야 합니다.

7) 임상시험구비혈에서의 수혈의존성 철분축적에 대한 데페라시룩스의 효과는 아직까지 충분히 장기기간동안 추적조사회여 입증되지 않았습니다. 현재 킬레이트요법을 받지 않은 환자와 비교할 때 겸상적혈구 위기상황(sickle cell crises)의 발생빈도에 대한 경험은 없습니다.

8) 동반 질환 : 생존율을 증가시키고 임상적 이익을 확정하는 임상시험은 아직 완료되지 않았습니다. 데페라시룩스는 임상시험에서 혈청 페리틴과 간내 철분 농도를 감소키는 것으로 나타났습니다. 이 약을 투여하기 이전에 환자 개인 특성 및 기저질환과 관련된 예후 등을 고려합니다. 데페라시룩스 시판 후 보고서에 몇몇은 치명적인 중대한 이상반응이 보고되었는데, 주로 나이가 많고 동반 질환 또는 매우 진행된 질병으로부터의 합병증이 있는 환자에서였습니다. 사망 건의 대부분은 데페라시룩스 투여 개시 후 6개월 이내에 발생하였고, 일반적으로 동반 질환의 악화가 수반되었습니다. 이러한 보고는 사망에 데페라시룩스가 영향을 미쳤을 가능성을 배제하지 않습니다.

9) 이 약이 운전능력 및 기계조작에 대해 영향을 미치는지에 대한 시험은 수행된 적이 없습니다. 어지러움과 같은 흔하지 않은 이상반응을 경험한 한 자들은 운전 또는 기계조작 시에 주의하여야 합니다.

6. 상호작용

1) 건강한 자원자를 대상으로 한 시험에서, 데페라시룩스 (30mg/kg 단회투여)를 강력한 UDP-글루쿠루론산전이효소 (UDP-glucuronosyltransferase, UGT) 유도제인 리팜피신(600mg/day 반복투여)과 병용 투여했을 때 데페라시룩스의 노출이 44% 감소하였습니다. 이에 따라 강력한 UGT 유도제(예: 리팜피신, 페니토인, 페르바리탈)와 데페라시룩스의 병용 투여는 데페라시룩스의 효과를 저하시킬 수 있으므로, 데페라시룩스와 강력한 UGT 유도제와 병용 투여를 피하고, 병용투여가 필요할 경우에는 치료에 대한 임상반응에 근거하여 데페라시룩스의 증량을 고려하여야 합니다.

2) 데페라시룩스의 생체이용률은 음식물과 함께 투여될 때 일정하지 않은 범위로 증가되었습니다. 따라서 데페라시룩스는 매일 동일한 시간대에 음식섭취 적어도 30분전에 공복상태에서 투여되어야 합니다.

3) 건강한 자원자를 대상으로 한 시험에서, 데페라시룩스를 미다졸람(CYP3A4 기질)과 병용시 미다졸람의 노출이 17% 감소하였습니다. 임상적 환경에서 이러한 효과는 더욱 크게 나타날 수 있습니다. 따라서 효능의 감소가 나타날 가능성이 있으므로, CYP3A4를 통해 대사되는 기질에 : 사이클로스포린, 심바메탄, 호르몬성 피임제를 데페라시룩스와 병용 투여시에는 주의하여야 합니다.

4) 건강한 자원자를 대상으로 한 시험에서, 데페라시룩스(30mg/kg/day 반복투여)을 레파글리니드 (CYP2C8 기질, 0.5mg 단회투여)와 병용시, 레파글리니드의 AUC와 Cmax가 각각 13%와 62% 증가하였습니다. 데페라시룩스와 레파글리니드와 병용 투여시, 레파글리니드의 감량을 고려하고 혈당 수치를 주의감게 모니터링하여야 합니다. 데페라시룩스와 다른 CYP2C8 기질 (예: 파클리탁셀) 간의 상호작용 역시 배제될 수 없습니다.

5) 건강한 자원자를 대상으로 한 시험에서, 데페라시룩스(30mg/kg/day 반복투여)과 테오필린(CYP1A2 기질, 120mg 단회투여) 병용시 테오필린의 AUC가 84% 증가하였습니다. 단회투여 시 테오필린의 Cmax에는 영향이 없었으나, 지속적으로 병용투여 시에는 테오필린의 Cmax가 증가될 것으로 예측됩니다. 데페라시룩스와 테오필린의 병용투여 시, 테오필린 농도 모니터링과 가능한 테오필린의 용량 감소를 고려해야합니다. 데페라시룩스와 다른 CYP1A2 기질간의 상호작용이 나타날 수 있습니다.

6) 건강한 자원자에서 데페라시룩스와 디곡신간의 상호작용은 관찰되지 않았습니다.

7) 데페라시룩스와 비타민 C와의 병용투여는 공식적으로 시험된 적은 없습니다. 1일 200mg까지의 비타민 C의 용량은 부정적 결과를 일으키지 않았습니다.

8) 데페라시룩스와 알루미늄-함유 제산제의 병용투여는 공식적으로 시험된 적이 없습니다. 데페라시룩스가 철에 대해서보다 알루미늄에 대해 더 낮은 결합친화력을 가지고 있음에도 불구하고 데페라시룩스는 알루미늄-함유 제산제와 함께 복용해서는 안됩니다.

9) 데페라시룩스와 케약을 유혈할 가능성이 있는 약물(비스테로이드성 진통소염제, 코르티코스테로이드 또는 경구 비스포스포네이트)의 병용 투여 또는 형용고제를 복용하는 환자에게 데페라시룩스를 투여시 위장관 자극의 위험이 증가할 수 있습니다.

10) 데페라시룩스와 갈륨 contrast media와의 상호작용은 시험된 적 없습니다. 철분킬레이트인 데페라시룩스에 의해 갈륨-67이 킬레이트선되어 갈륨-67 영상 결과가 왜곡될 수 있다고 알려져 있습니다. 따라서 갈륨-67 스inti그래피이전 적어도 5일내에는 데페라시룩스의 투여가 중단될 것이 추천됩니다.

11) 데페라시룩스와 콜레스테라민은 병용투여는 데페라시룩스의 효능을 저하시킬 수 있습니다. 건강한 자원자를 대상으로 한 시험에서, 데페라시룩스 단회 투여 후 데페라시룩스의 노출이 45% 감소되었습니다. 데페라시룩스와 콜레스테라민은 병용 투여를 피하고, 병용투여가 필요할 경우에는 치료에 대한 임상반응에 근거하여 데페라시룩스의 증량을 고려하여야 합니다.

7. 일부, 가임여성 및 수유부에 대한 투여

1) 일부 및 가임여성

데페라시룩스가 임부에 노출된 임상자료는 없습니다. 동물시험결과 모체의 독성용량에서 일부 생식독성을 보였습니다. 사람에 대한 잠재적 위험은 알려져 있지 않습니다. 따라서 이 약이 명백하게 필요한 경우가 아니라면 임부에게 투여하지 말 것을 추천합니다.

랫트와 토끼를 이용한 동물시험에서 데페라시룩스로 인한 초기형성은 나타나지 않았으나, 랫트에 비-철분축적 모체에 중증의 독성을 일으키는 고용량을 투여했을 때 골격변위와 사산의 발생 빈도 수가 증가되었습니다. 데페라시룩스는 수태능 또는 생식능에 다른 영향을 일으키지 않았습니다. CYP3A4에 의한 대사로 인해 호르몬성 피임제의 효능이 감소할 수 있으므로, 데페라시룩스를 호르몬성 피임제와 병용 투여할 때는 주의하여야 합니다.

2) 수유부

동물시험에서 데페라시룩스는 모유로 신속하고 광범위하게 배설되는 것으로 밝혀졌습니다. 모체의 비-독성 데페라시룩스 용량에서 자손에 대한 영향은 나타나지 않았습니다. 데페라시룩스가 사람의 모유로 배설되는지는 알려진 바 없습니다. 많은 약물이 사람의 모유로 배설되고, 젖먹이 유아에 대한 데페라시룩스와 그 대사체의 중대한 이상반응의 가능성이 있기 때문에, 수유부에게 이 약을 투여할 때, 약물의 중요성을 고려하여 수유를 중단할지 약물 투여를 중단할지를 결정하도록 합니다.

8. 과량투여시의 처치

1) 과량 복용한수 주일동안 처방용량의 2-3배) 몇몇 환자가 보고되었습니다. 1명 환자에서 잠재성 간염이 발생하였으며 이는 데페라시룩스의 투여중단 후 장기적 영향없이 치유되었습니다. 철분축적된 지중해성 빈혈환자에서 80mg/kg의 단회투여용량은 내약성이 있었으며 경미한 구역 및 설사만이 발생하였습니다. 건강한 피험자에서 40mg/kg까지의 용량은 좋은 내약성을 보였습니다.

2) 과량복용의 급성 임상징후는 구역, 구토, 두통 및 설사가 포함될 수 있습니다. 과량투여는 구토유도 또는 위세척 및 대증치료에 의해 치료될 수 있습니다.

9. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관합니다.

2) 오용을 피하고 다른 용기에 바꾸어 넣지 않습니다.

10. 기타

장기간치료에서의 주요 발견으로는 신장독성, 담관변화 및 수정체 혼탁(백내장)이었습니다. 이와 유사한 발견은 신생 및 어린 동물에서도 관찰되었습니다. In vitro 유전독성시험은 음성(Ames test, 인간 임프구세포에서 염색체변이 시험) 또는 양성(V79 스크린)이었습니다. In vivo 치사용량에서 데페라시룩스투여로 비-철분축적된 랫트의 골수에서 소핵형성이 발생했습니다. 하지만 철분축적된 랫트에서는 이러한 세포독성효과가 간 또는 골수에서 관찰되지 않았습니다. 데페라시룩스는 2년동안 랫트에 투여되었을 때와 6개월동안 이형 유전자자식성 p53+/+ 마우스에 투여되었을 때 발암성은 아니었습니다.

| 저장방법 : 기밀용기, 실온(1~30℃)보관

| 사용기간 : 외부포장 참조

| 포장단위 : 280 mL/병, 10 mL/포 x 28, 20 mL/포 x 28

※ 본 약품들은 KGMP의약품제조 및 품질관리기(중)적격업체에서 생산하여 엄격한 품질 관리를 필한 제품입니다. 만약 구입시 유효기한 또는 사용기한이 경과 되었거나 변질, 변패 또는 오손된 제품은 구입한 약국 등 판매업소에 한하여 구입처를 통하여 교환하여 드립니다.

※ 약은 소아의 손이 닿지 않는 곳에 보관합니다.

※ 작성일자 이후 변경된 내용은 홈페이지(www.daewonpharm.co.kr) 나 전화(080-489-8272)에서 확인하십시오.

※ 약품용 용어설명 및 기타 자세한 약품정보는 온라인약도사전(http://drug.meds.go.kr) 약품용 정보를 참조하십시오.

* 작성일자 : 2017. 11. 13