

사용상의주의사항

1. 투여 금기

- 1) 이 약 또는 구성성분에 과민반응이 있는 환자
- 2) 임부, 임신 가능성을 배제할 수 없는 환자
- 3) 크레아티닌 청소율 < 30 mL/min인 신부전 환자

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 1) 요실금 환자 : 환자의 뇨를 통해 방사선에 노출될 수 있다(‘10. 적용상의 주의’ 참조).
- 2) 혈액학적 기능이 손상된 환자, 이전에 화학요법을 받았거나 외부 빔 방사선치료를 받은 환자 : 혈액학적 독성의 위험이 있으므로 투여 전 혈액학적 검사를 실시하여 투여 여부를 결정한다(‘용법용량’ 및 ‘4. 일반적 주의’ 참조).
- 3) 신장애 환자 : 이 약은 주로 신장으로 배설되므로 신장의 방사선 노출을 감소시키기 위하여 아미노산 수액을 병용한다. 투여 전 신기능 검사를 실시하여 투여 여부를 결정하고, 신장애 환자에서는 신기능 모니터링을 더 자주 실시한다. 크레아티닌 청소율 < 40 mL/min 인 신장애 환자에서는 사용이 권장되지 않는다. 또한, 크레아티닌 청소율 < 50 mL/min인 환자는 아미노산 용액으로 인한 일시적인 고칼륨혈증 위험 증가를 고려해야 한다 (‘용법용량’ 및 ‘4. 일반적 주의’ 참조).
- 4) 간장애 환자 : 간장애가 있는 환자는 방사선 피폭으로 인해 간독성의 위험이 증가할 수 있다. 투여 전 간기능 검사를 실시하여 투여 여부를 결정한다. 정상 상한치(UNL)의 3배를 초과하는 총 빌리루빈 수치 또는 INR (International Normalized Ratio) 1.5 초과이며 알부민 수치 30 g/L 미만인 저알부민혈증 환자에서는 치료의 유익성이 간독성의 위해성을 상회한다고 평가되는 경우에만 이 약을 투여한다(‘용법용량’ 및 ‘4. 일반적 주의’ 참조).

3. 이상반응

1) 안전성 프로파일의 요약

이 약의 전반적인 안전성 프로파일은 임상시험(NETTER-1 제 3상 및 ERASMUS 제 1/2상) 및 동정적 사용 프로그램의 환자로부터 얻은 자료를 근거로 한다.

이 약을 투여받은 환자에서 가장 빈번하게 보고된 약물이상반응은 오심(58.9%)과 구토(45.5%)로 주입 초기에 발생하며, 그 인과관계는 신장 보호를 위해 병용 투여되는 아미노산 용액 주입으로 인한 구토유발 효과와 구분이 어렵다.

이 약의 골수독성으로 인하여 혈액독성이 예상된다: 혈소판감소증(25%), 림프구감소증(22.3%), 빈혈(13.4%), 범혈구감소증(10.2%).

이 외에 매우 흔하게 보고된 약물이상반응으로 피로(27.7%), 식욕감퇴(13.4%) 등이 있다.

NETTER-1 시험의 최종 분석 시점에, 각 시험 군에서 추적조사 기간 중앙값 76개월 이후, 안전성 프로파일은 이전에 보고된 것과 일치하였다.

2) 약물이상반응 요약표

약물이상반응(표 1)은 MedDRA 기관계 대분류(SOC)에 따라 기재하였다.

빈도는 다음과 같이 구분한다: 매우 흔하게 ($\geq 1/10$); 흔하게 ($\geq 1/100 \sim < 1/10$); 흔하지 않게 ($\geq 1/1,000 \sim < 1/100$); 드물게 ($\geq 1/10,000 \sim < 1/1,000$); 매우 드물게 ($< 1/10,000$), 빈도불명

표 1. 임상시험 및 시판 후 조사에서 보고된 약물이상반응의 빈도

MedDRA 기관계 대분류 (SOC)	매우 흔하게	흔하게	흔하지 않게
감염 및 기생충 감염			결막염 기도감염 방광염 폐렴 대상포진 눈대상포진 인플루엔자 포도상구균 감염 포도상구균 혈증
양성, 악성 및 상세불명 신생물(낭종 및 용종 포함)		다계열 형성이상 불응성 혈구 감소증 (골수형성이상증후군)	급성 골수성 백혈병 급성 백혈병 만성 골수 단핵구 백혈병
혈액 및 림프계 장애	혈소판감소증 ² 림프구감소증 ³	백혈구감소증 ⁵ 호중구감소증 ⁶	단일계열 형성이상 불응성 혈구감소증 신원성 빈혈 골수부전 혈소판감소자색반

	빈혈 ⁴ 범혈구감소증		
면역계 장애			과민증
내분비 장애		속발성 갑상샘 기능저하증	갑상샘 기능저하증 당뇨 카르시노이드 위기 부갑상샘항진증
대사 및 영양 장애	식욕 저하	과혈당증 탈수 저마그네슘혈증 저나트륨혈증	저혈당증 고나트륨혈증 저인산혈증 중양용해 증후군 고칼슘혈증 저칼슘혈증 저알부민혈증 대사 산증
정신 장애		수면 장애	불안 환각 지남력 장애
신경계 장애		어지럼증 미각 이상 ¹⁰ 두통 기면 실신	개미기는 느낌 간성 뇌병증 지각 이상 이상후각 졸음 척수 압박
눈 장애			눈 장애
귀 및 미로 장애			현기증
심장 장애		심전도 QT 연장	심방세동 두근거림 심근경색증 협심증 심장성 쇼크
혈관 장애		고혈압 홍조 안면홍조 저혈압	혈관확장 수족냉증 창백 기립성저혈압 정맥염
호흡기, 흉곽 및 종격 장애		호흡곤란	구인두 통증 흉막 삼출 가래 증가 숨막힘
위장관 장애	오심 구토	복부 팽만 설사 복통 변비 상복부 통증 소화 불량 위염	구갈 위창자내공기참 복수 위장관 통증 구내염 흑색변 복부 불편감 장폐색 대장염

			급성 췌장염 급성 췌장출혈 혈변 하복부 통증 토혈 출혈 복수 장폐색증
간담도 장애		고빌리루빈혈증 ⁹	췌장 효소 감소 간세포 손상 담즙정체 간 울혈 간 부전
피부 및 피하 조직 장애		탈모	발진 건성 피부 안면부종 다한증 전신성 소양증
근골격 및 결합조직 장애		근골격계 통증 ⁸ 근경련	
신장 및 요로 장애		급성 신장 손상 혈뇨 신부전 단백뇨	백혈구 뇨증 요실금 사구체여과율 감소 신 장애 급성 신전성 신부전 신장 장애
전신장애 및 투여부위 병태	피로 ¹	주사 부위 반응 ¹¹ 말초 부종 투여 부위 통증 오한 인플루엔자 유사 증상	주사 부위 덩어리 홍부 불편감 홍통 발열 권태감 통증 사망 이상감각
임상검사		혈중 크레아티닌 증가 GGT* 증가 ALT** 증가 AST*** 증가 혈중 ALP***** 증가	혈중 칼륨 감소 혈중 요소 증가 당화 헤모글로빈 증가 적혈구 용적률 감소 단백뇨 체중 감소 혈중 크레아틴 인산활성효소 증가 혈중 젖산 탈수소효소 증가 혈중 카테콜아민 C-반응성 단백질 증가
			쇄골 골절

손상, 중독 및 시술 합병증			
외과적 및 내과적 시술		수혈	복강 배액 투석 위장관 튜브 삽입 스텐트 설치 농양 배액 골수 채취 용종절제
사회 환경			지체 장애
¹ 무력증 및 피로 포함 ² 혈소판감소증 및 혈소판 수 감소 포함 ³ 림프구감소증 및 림프구 수 감소 포함 ⁴ 빈혈 및 헤모글로빈 감소 포함 ⁵ 백혈구감소증 및 백혈구 수 감소 포함 ⁶ 호중구감소증 및 호중구 수 감소 포함 ⁷ 고혈압 및 고혈압 위기 포함 ⁸ 관절통, 사지통증, 요통, 골통증, 옆구리통증, 근골격계 흉통 및 목 통증 포함 ⁹ 혈중 빌리루빈 증가 및 고빌리루빈혈증 포함 ¹⁰ 두통 및 편두통 포함 ¹¹ 주사부위 통증, 주사부위 과민증, 주사부위 경화, 주사부위 부종 포함 * 감마-글루타밀전이효소(Gamma-glutamyltransferase) **알라닌 아미노 전이 효소(Alanine amino transferase) *** 아스파르테이트 아미노 전이 효소(Aspartate amino transferase) **** 알칼리 포스파타아제(Alkaline phosphatase)			

3) 자발적 보고에서 발생한 약물이상반응 (빈도 알 수 없음)

다음 약물 이상반응은 자발적 보고를 통한 이 약의 시판 후 경험에서 비롯되었다. 이러한 반응은 불확실한 규모의 모집단에서 자발적으로 보고되어 발생 빈도를 추정할 수 없으므로, 빈도 알 수 없음으로 구분되었다. 약물이상반응은 MedDRA의 기관계 대분류(SOC)에 따라 기재하였다. 각 기관계 분류 내에서 약물 이상반응은 중증도가 높은 순서부터 표시된다.

표2 자발적 보고에서 발생한 약물 이상반응 (빈도 알 수 없음)

면역계 장애
혈관부종

4) 국내 시판 후 조사 결과

국내에서 재심사를 위하여 4년 동안 83명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 72.29%(60/83명, 239건)로 보고되었다. 이 중 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응과 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응은 발현빈도에 따라 아래 표에 나열하였다.

발현빈도	기관계	중대한 약물이상반응 2.41%(2/83명, 4건)	예상하지 못한 약물이상반응 6.02%(5/83명, 6건)
흔하게 (1~10% 미만)	각종 눈 장애		시각 장애
	각종 위장관 장애	복통, 설사, 구토	
	각종 신경계 장애		체위성 어지러움
	혈액 및 림프계 장애	범혈구 감소증	
	임상 검사		간 기능 시험 이상
	피부 및 피하 조직 장애		두드러기

4. 일반적 주의

1) 방사선 피폭

이 약은 환자의 전반적인 장기 누적 방사선 피폭의 한 원인이 된다. 장기간 누적된 방사선 피폭은 암 위험의 증가와 관련이 있다. 치료의 유익성이 방사선 피폭에 의한 위해성을 상회한다고 판단되는 경우에만 투여한다.

이 약 투여 후 30일까지 환자의 뇨에서 방사성이 검출될 수 있다. 이 약의 소실을 용이하게 하기 위해 투여 당일 및 그 다음날 충분한 양의 물을 마시도록 하고, 매일 배변하며 필요시 하제를 사용하도록 권장한다.

이 약 치료를 받은 환자는 이 약 투여 중 및 관련 법률에서 규정하는 방사선 방출 한도에 이를 때까지, 보통 이 약 투여 후 4 ~ 5시간 동안은 다른 사람으로부터 격리되어야 한다.

이 약 치료 후 적어도 7일 동안은 환자, 의료진 및 가족에게 방사선 피폭은 최소화되어야 하며, 기관의 우수 방사선 안전 관리 기준 및 환자 관리 절차에 부합해야 한다(‘10. 적용상의 주의’ 참조).

2) 골수억제

이 약으로 치료받은 환자의 다수에서 골수억제가 보고되었다. 골수 기능이 손상된 환자뿐만 아니라 이전에 화학요법을 받았거나 외부 빔 방사선치료를 받은 환자(골수의 25% 이상을 포함)는 이 약 치료 동안 높은 혈액학적 독성의 위험이 있을 수 있다.

NETTER-1 시험에서 골수억제는 시험군(이 약과 지속성 옥트레오티드 병용투여)에서 대조군(고용량 지속성 옥트레오티드 투여)에 비하여 더 빈번하게 보고되었다(전체/Grade 3 또는 4): 빈혈(81/0% vs 54/1%), 혈소판 감소증(53/1% vs 17/0%), 호중구 감소증(26/3% vs 11/0%).

NETTER-1 시험에서 혈소판의 최저치 도달 시점의 중간값은 첫 번째 투여 후 5.1개월이었고, 혈소판 감소증을 경험한 59명의 환자 중 68%에서 혈소판 수치가 베이스라인 또는 정상치로 회복되었고, 회복까지의 소요 시간 중간값은 2개월이었다. 혈소판 수치의 회복이 문서화되지 않은 19명의 환자 중 15명은 그 다음으로 낮은 혈소판 수치(post-nadir)를 보였다. 이들 15명의 환자 중, 5 명은 1 등급, 9명은 2 등급 그리고 1명은 3 등급으로 개선되었다.

환자의 혈액학적 수치를 베이스라인 및 매 투여 전에 평가하여, 혈액학적 독성의 중증도에 따라 투여 여부 및 용량을 결정하여야 한다(용법용량 참조).

베이스라인 및 치료 중 혈액학적 기능이 심하게 손상된 환자에게 단순 림프구감소증만으로 인한 경우가 아니면 치료는 권장되지 않는다(예, Hb <4.9 mmol/L 또는 8 g/dL, 혈소판 $<75 \times 10^9$ /L 또는 백혈구 $<2 \times 10^9$ /L)

3) 이차 골수형성이상증후군 및 급성 백혈병

이 약 치료 후 지연성 골수형성이상증후군 및 급성 백혈병이 보고된 바 있다.

추적 관찰 기간의 중앙값이 76개월인 주요 제 3상 시험(NETTER-1)에서, 골수형성이상증후군은 이 약과 옥트레오티드 LAR 병용투여 중 3명 (무작위 배정군에서 2명, 선량 측정 하위 연구의 비무작위 배정군에서 1 명) (2.3%)에서 보고되었고, 대조군(고용량 옥트레오티드 LAR 투여)에서는 보고되지 않았다.

ERASMUS시험에서는 16명(2.0%)에서 골수형성이상증후군이 발생하였고 4명(0.5%)에서는 급성 백혈병이 발생하였다. 발병까지 걸린 시간의 중앙값은 골수형성이상증후군은 29개월(9 ~ 45 개월), 급성 백혈병은 55 개월(32 ~ 125 개월)이었다.

4) 신장 독성

이 약의 치료 중 및 치료 후 신기능장애가 발생할 수 있다. 임상시험에서 점진적인 사구체 여과능 감소가 장기적으로 관찰되어, 이 약과 관련된 신장 질환은 치료 후 수 개월에서 수 년에 걸쳐 진행된 만성 신장 질환임을 알 수 있다.

NETTER-1 시험에서 치료 후 수 년 동안 경증 또는 중등증의 신부전 사례가 3건 보고되었다. ERASMUS 시험에서 이 약 치료 3~36개월 후에 8명의 환자(<1%)에서 신부전이 발생하였고, 이 중 두 명은 신손상 또는 신부전의 위험인자(당뇨, 고혈압 등)를 가지고 있었고 투석이 요구되었다.

이 약은 대부분 신장을 통해 배설되므로, L-lysine과 L-arginine을 포함하는 아미노산 용액을 반드시 병용투여 한다. 아미노산 용액은 신세뇨관에서 이 약의 재흡수를 억제하여 신장의 방사선 노출을 유의하게 감소시킨다. 아미노산 용액의 권장 용법용량을 투여하였을 때(이 약 투여 30분 전 개시하여 투여 완료 후 3시간 이상

투여) 신장의 방사선 노출이 평균 47% 감소되었다. 이 약의 투여용량이 감소하여도 아미노산 용액의 양을 감소시켜서는 안된다.

이 약 투여 전, 투여 후 당일 및 다음날 수분을 유지하고(예: 시간 당 최소 1잔) 가능한 자주 소변을 보도록 환자에게 권고한다.

혈청 크레아티닌과 크레아티닌 클리어런스를 베이스라인 및 매 투여 전에 평가하여 이 약의 투여 여부 및 용량을 결정하고, 투여 후 최소 1년간 신기능을 평가한다(용법용량 참조).

투여 전 신장애가 있거나 신장 또는 요로관의 형태학적 이상이 있는 경우, 방사선 노출 증가로 인한 독성의 위험이 증가할 수 있다.

5) 간 독성

이 약 치료를 받는 많은 환자들은 간 전이를 가지고 있다. ERASMUS 시험에 참여한 2명의 환자(< 1%)에서 간 종양 출혈, 부종 또는 괴사가 보고되었고, 1명의 환자가 간내 울혈 및 담즙 분비 장애를 경험하였다.

간 전이 또는 이전에 진행된 간 장애가 있는 환자는 방사선 피폭으로 인해 간독성의 위험이 증가될 수 있다.

간기능 수치(ALT, AST, 빌리루빈, 알부민, INR)를 매 투여 전 평가하여 이 약의 투여 여부 및 용량을 결정한다(용법 용량 참조).

6) 과민성

이 약을 투여 받은 환자의 시판 후 상황에서 과민반응이 보고되었다 (단독 혈관부종 사건 포함) (3. 이상반응 참조). 심각한 과민반응이 발생한 경우, 이 약의 투여를 즉시 중단해야 한다. 이러한 반응을 관리하기 위하여 즉시 사용할 수 있는 적절한 약물과 장비가 준비되어야 한다.

7) 신경 내분비 호르몬 위기

ERASMUS에서, 홍조, 설사, 기관지 경련 및 저혈압을 비롯한 신경내분비 호르몬 위기가 2명(0.25%)의 환자에서 보고되었고, 보통 이 약 첫 투여 동안 또는 첫 투여 후 24시간 이내에 발생하였다. 2명(< 1%)의 환자에서 저칼슘혈증이 보고되었다.

홍조, 설사, 저혈압, 기관지 경련 등 종양 관련 호르몬 분비의 징후 및 증상에 대해 모니터링 한다. 일부 환자에서는(약물학적으로 증상 조절이 잘 되지 않는 환자 등) 모니터링을 위해 입원을 고려할 수 있다.

호르몬 위기가 발생한 경우에는 소마토스타틴 유사체, 수액, 코르티코스테로이드, 설사 및/또는 구토를 동반한 환자에서의 전해질 교정 등이 권장된다.

8) 종양용해증후군

루테튬(¹⁷⁷Lu)을 함유하는 의약품을 투여받은 환자에서 종양용해증후군(tumour lysis syndrome)이 보고되었다. 신기능 부전 이력이 있거나 종양 부담이 큰 환자에서 위험성이 클 것으로 추정되므로 주의가 필요하다. 베이스라인 및 치료 기간 중 신기능과 전해질 균형을 모니터링 한다.

9) 병용 투여 신장 보호용 아미노산 용액 관련 주의

(1) 고칼륨혈증

크레아티닌 청소율 <50 mL/min 인 환자는 아미노산용액으로 인한 일시적인 고칼륨혈증 위험 증가를 고려해야 한다.

아르기닌과 리신을 투여 받은 환자에서 발생한 혈중 칼륨 농도의 일시적 증가는 일반적으로 아미노산 용액 주입 후 24시간 내에 정상 범위로 회복된다.

매 아미노산 용액 투여 전 혈중 칼륨 농도를 검사해야 한다. 고칼륨혈증 환자의 경우, 고칼륨혈증 병력과 병용 투여 약물을 확인해야 한다. 고칼륨혈증은 주입 전에 교정되어야 한다.

기준에 임상적으로 유의한 고칼륨혈증을 가지고 있는 경우, 아미노산 용액 투여 전 두 번째 모니터링을 통해 고 칼륨혈증이 성공적으로 교정되었는지 확인해야 한다. 이 환자는 무호흡, 쇠약, 무감각, 흉통 및 심장증상(전도 이상, 심장 부정맥)과 같은 고칼륨혈증의 증상과 징후가 면밀히 모니터링되어야 한다. 환자 퇴원 이전에 심전도 검사를 수행해야 한다.

베이스라인 혈중 칼륨 농도와 관계없이, 아미노산 용액을 주입하는 동안 활력 징후를 모니터링해야 한다. 과량의 칼륨 배설을 조절하기 위해 이 약 투여 전, 투여 후 당일 및 다음날 수분을 유지하고(예: 시간 당 최소 1잔) 가능한 자주 소변을 보도록 환자에게 교육해야 한다.

아미노산을 주입하는 동안 고칼륨혈증 증상이 발현되는 경우, 적절한 조치를 취해야 한다. 심각한 고칼륨혈증 증상이 나타나는 경우 신장 보호와 급성 고칼륨혈증의 유익성-위해성을 고려하여 아미노산 용액의 투여 중단을 고려한다.

(2) 심부전

용적 과부하와 관련된 임상적 합병증의 가능성이 있으므로, NYHA(New York Heart Association) 분류의 class III 또는 class IV로 정의된 중증 심부전 환자에서는 아르기닌 및 리신 사용 시 주의를 기울여야 한다. NYHA분류의 class III 또는 class IV로 정의된 중증 심부전 환자에게는 유익성-위해성을 주의깊게 평가한 후 치료해야 하며, 아미노산 용액의 부피와 삼투압을 고려해야 한다.

(3) 대사성 산증

정맥 영양 프로토콜의 일환으로 복합 아미노산용액을 투여한 경우 대사성산증이 관찰된 바 있다. 산-염기 균형의 변화는 세포 외-세포 내 칼륨 균형을 바꾸며 산증의 발현은 혈장 칼륨의 급격한 증가와 관련이 있을 수 있다.

5. 상호작용

1) 소마토스타틴 유사체

소마토스타틴 및 그 유사체는 소마토스타틴 수용체에 경쟁적으로 결합하여, 이 약의 유효성을 저해할 수 있다. 따라서, 이 약의 투여 전 최소 4주 이상 지속성 소마토스타틴 유사체 투여를 중단한다.

필요시, 속효성 소마토스타틴 유사체를 투여할 수 있으나, 이 약 투여 최소 24시간 전에는 속효성 소마토스타틴 유사체 투여를 중단한다.

2) 글루코코르티코이드

글루코코르티코이드가 소마토스타틴 수용체 아형 2 (subtype 2 somatostatin receptors, SSTR2)의 하향조절을 유도할 수 있다는 연구 결과가 있다. 따라서, 이 약으로 치료하는 기간에는 고용량 글루코코르티코이드의 반복 투여를 피한다. 글루코코르티코이드를 만성적으로 사용한 이력이 있는 환자는 소마토스타틴 수용체의 충분한 발현을 신중하게 평가해야 한다.

간헐적 글루코코르티코이드의 사용이 구역/구토 예방과 관련되는지 여부는 확인되지 않았으므로, 예방적 항구토제로 사용하는 것은 바람직하지 않다. 구역 및 구토에 대한 이전 치료가 불충분한 경우에는 이 약 투여 종료 1시간 이상 후에 글루코코르티코이드의 단회 투여는 가능하다.

3) 대사 및 수송체 기반 상호작용

루테튬(175Lu) 옥소도트레오타이드로 실시한 시험관 내 약물 상호작용 시험 결과, 이 약은 인간 CYP450 효소(CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C19, 2D6, 2E1 또는 3A4)에 대한 유의미한 억제 또는 유도 효과가 없으며, P-당단백질 뿐만 아니라 OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, 및 BCRP 수송체와의 상호작용 가능성이 없고, 단백질결합이 높은 물질이 아님을 보였다. 그러므로 이 약은 임상적으로 관련있는 다른 약물 상호작용을 유발할 가능성이 낮다.

6. 임부, 수유부, 가임 여성 및 남성에게 투여

1) 임부

이 약은 임신이 확인되었거나 의심되는 환자 또는 임신이 배제되지 않은 환자에게 투여해서는 안된다. 이 약은 그 작용기전을 근거로 임부에게 투여 시 태아 손상을 유발할 수 있다.

임부에게 이 약을 사용한 자료는 없다. 생식 및 배-태자 발달에 대한 영향을 평가하기 위해 루테튬(^{177}Lu) 옥소도트레오타이드를 사용한 동물시험은 수행된 바 없다. 그러나 방사선 의약품인 이 약은 태아 손상을 유발할 가능성이 있다. 태아에 대한 위험성을 임부에게 알려야 한다.

2) 수유부

이 약 투여 후 루테튬(^{177}Lu) 옥소도트레오타이드가 모유로 이행되는지 여부 또는 모유 수유한 영아 및 모유 생산에 미치는 영향에 대한 자료는 없다. 동물에서의 수유 시험은 수행되지 않았다.

모유 수유한 영아에 대한 중대한 이상반응의 잠재적인 위험성이 있으므로, 이 약을 투여 받는 동안 및 투여 종료 후 2.5개월 동안 모유 수유를 하지 않도록 한다. 모유 수유 중에 이 약 치료가 시작되었다면, 모유 수유를 중단해야 한다.

3) 가임 여성 및 남성

가임 여성의 경우, 이 약의 치료를 시작하기 전에 임신 여부를 확인해야 한다. 이 약은 임부에게 투여 시 태아 손상을 유발할 수 있으므로, 가임여성에게 이 약을 투여하는 경우에는 이 약을 투여받는 동안 및 투여 종료 후 7개월간 효과적인 피임법을 사용하도록 권고한다.

가임 여성 파트너가 있는 남성 환자에게 이 약을 투여하는 경우에도 이 약을 투여받는 동안 및 투여 종료 후 4개월간 효과적인 피임법을 사용하도록 권고한다.

루테튬(^{177}Lu) 옥소도트레오타이드가 여성 및 남성의 생식능에 미치는 영향에 대해 수행된 동물 시험은 없다. 이 약의 권장 누적용량인 29.6 GBq는 고환과 난소에서 외부 빔 방사선치료인 경우 일시적 또는 영구적 불임이 예상될 수 있는 범위의 방사선 흡수 선량을 초래한다.

7. 소아 및 고령자에 대한 투여

1) 소아

18세 미만 소아 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

2) 고령자

임상 경험에서 고령자 및 성인 환자 간에 반응 차이가 확인되지 않았기 때문에 65세 이상 환자에서 용량 조절은 필요하지 않다. 하지만, 고령자(70세 이상)에서는 혈액독성의 위험성이 증가하므로 필요시 즉각적인 조치가 가능하도록 면밀한 관찰이 권장된다. 75세 이상 환자에서 약동학적 프로파일은 확립되지 않았다.

8. 신장애 및 간장애 환자에 대한 투여

1) 신장애

경증 및 중등증 신장애 환자에서 용량 조절은 필요하지 않으나, 독성 위험이 증가할 수 있으므로 신기능 모니터링을 더 빈번히 실시한다. 중증 신장애 환자(Cockcroft-Gault 공식에 따른 크레아티닌 청소율 $< 30 \text{ mL/min}$) 또는 말기 신질환 환자에서 이 약의 약동학적 프로파일 및 안전성은 평가되지 않았다.

2) 간장애

경증 또는 중등도의 간 장애 환자에서 용량 조절은 권장되지 않는다. 중증 간장애 환자(총 빌리루빈 $> \text{ULN} \times 3$ 및 임의의 AST)에서 이 약의 약동학 프로파일 및 안전성은 연구된 바 없다.

9. 과량투여시의 처치

이 약은 과량 투여가 예상되지 않는다. 이 의약품은 사전에 정해진 방사능 양을 함유하는 “단회 용량” 그리고 “사용이 준비된” 제품으로 제공되며, 방사성의약품의 안전 사용 및 취급에 있어 특정 교육 및 경험으로 자격을 갖춘 의사에 의해 혹은 그 통제 하에 사용되어야 하기 때문이다. 과량 투여가 발생한 경우, 방사능 독성과 관련된 약물이상반응의 빈도 증가가 예상된다.

이 약으로 방사선이 과량 투여되면, 주입 후 첫 48시간 동안 잦은 배뇨 또는 강제 이뇨와 방광 배뇨를 통해 체내 방사능 물질의 제거를 증가시킴으로써 환자의 흡수선량을 가능한 감소시켜야 한다. 적용된 유효 용량을 추정하는 것이 도움이 된다.

백혈구, 혈소판 및 헤모글로빈을 포함한 혈액학적 모니터링과 혈청 크레아티닌과 혈당을 포함하는 혈액 화학 모니터링을 10주 동안 매주 실시해야 한다.

10. 적용상의 주의

1) 투여방법

조제 및 투여

- 이 약액을 투여할 때에는 무균 기술 및 방사선 차폐가 사용되어야 한다. 방사선 피폭을 최소화하기 위해 바이알 취급 시 집게를 사용한다.
- 제품은 투여하기 전에 차폐된 스크린 하에서 입자상 물질 및 변색에 대해 육안으로 검사해야 한다. 바이알에 입자상 물질 또는 변색이 있는 경우, 이를 폐기해야 한다.
- 포장에 손상이 있는지 검사하고 교정된 방사능 측정 시스템을 사용하여 방사능 오염이 있는지 확인한다. 바이알 또는 납 용기가 온전한 상태가 아닌 경우 제품을 사용해서는 안 된다.

- 이 약은 다른 정맥주사 용액에 직접 주사해서는 안된다.
- 이 약 투여 전과 후에 교정된 방사능 측정 시스템으로 환자에게 전달된 방사능량을 확인하여 실제 투여된 방사능량이 계획된 양과 동일한지 확인한다.
- 이 약을 급속 정맥주사로 투여하지 않는다.
- 주입 시작 직후에 교정된 방사능 측정 시스템을 사용하여 환자의 방사능 방출을 모니터링하여 선량이 전달되었는지 확인한다. 주입하는동안 환자로부터의 방사능 방출은 꾸준히 증가해야 하는 반면, 이 약 바이알에서 방출되는 방사능은 감소해야 한다.
- 주입하는 동안 환자의 활력 징후를 면밀히 관찰하는 것이 권장된다.

투여

이 약 투여 시 중력법(gravity method), 연동펌프법 또는 주사기 펌프법을 사용하는 것이 권장된다. 특히 용량 감량이 필요한 경우, 적절하고 안전한 다른 방법(연동펌프, 주사기 펌프의 사용을 포함)을 사용할 수 있다. 중력법 또는 연동펌프법 사용 시 이 약의 본래 용기에서 직접 주입해야 한다. 약물이상반응에 대한 용량 조절 후 이 약의 감량된 용량을 투여하는 경우 연동펌프법 또는 주사기 펌프법을 사용해야 한다 (용법용량, 표3. 약물이상반응에 대한 이 약의 권장 용량 조절 참조). 중력법을 사용하여 이 약의 감량된 용량을 투여하는 경우 투여 전에 용량을 조정하지 않으면 잘못된 부피가 전달될 수 있다. 사용된 투여 방법에 관계없이 방사선 안전 예방조치를 취해야 한다.

정맥 투여 방법

ㄱ. 중력법

- 2.5 cm, 20 게이지의 바늘(짧은 바늘)을 이 약 바이알에 넣고 카테터로 500 mL 0.9% 멸균 염화나트륨 용액에 연결한다(주입을 하는 동안 이 약 용액을 이동시키는 데에 사용). 짧은 바늘이 바이알 내의 약액에 닿지 않게 하며, 이 짧은 바늘을 환자에게 직접 연결하지 않도록 한다. 이 약 주입을 시작하기 전에 이 약 바이알에 염화나트륨 용액이 흘러 들어가지 않도록 하며, 이 약 용액을 염화나트륨에 직접 주사하지 않는다.
- 9 cm, 18 게이지(긴 바늘)의 두 번째 바늘을 이 약 바이알에 넣고 전체 주입 시간 동안 이 긴 바늘이 이 약 바이알의 바닥에 닿아 고정되도록 한다. 사전에 0.9% 멸균 염화나트륨으로 채운 정맥 카테터로 긴 바늘을 환자에게 연결하며, 이 카테터는 환자에게 이 약 주입 전용으로 사용한다.

- 클램프나 주입 펌프를 사용하여, 짧은 바늘을 통해 이 약 바이알로 들어가는 염화나트륨 용액의 흐름을 5~10분간은 50 mL/hour ~ 100 mL/hour로, 그 이후 25 ~ 30분간은 200 mL/hour ~ 300 mL/hour로 조절한다(짧은 바늘을 통해 바이알로 유입되는 염화나트륨 용액이 이 약 용액과 함께 긴 바늘을 통해 환자에게 총 30 ~ 40분간 주입된다).
- 주입속도는 환자의 정맥 상태에 따라 조절하고, 전체 주입시간 동안 바이알 내부의 압력을 일정하게 유지한다.
- 주입하는 동안 투명 차폐 용기 사용 시 반복적인 직접 시각 제어, 납 선적 용기 사용시 집계를 사용하여 이 약 바이알 내의 용액 수준을 일정하게 유지하여야 한다.
- 5분 이상 방사능 수준이 안정화되면 긴 바늘 라인으로부터 바이알을 분리하고 식염수 라인을 고정한다.
- 그 이후 정맥 카테터를 통해 환자에게 0.9% 멸균 염화나트륨 25 mL을 정맥 주입한다.
- 사용하지 않은 약 또는 폐기물은 규정에 따라 처리한다.

ㄴ. 연동펌프법

- 여과된 2.5 cm, 20 게이지의 바늘(짧은 바늘)을 이 약 바이알에 넣는다. 짧은 바늘이 바이알 내 약액에 닿지 않게 하며, 이 짧은 바늘 또는 연동펌프를 환자에게 직접 연결하지 않도록 한다.
- 9 cm, 18 게이지(긴 바늘)의 두 번째 바늘을 이 약 바이알에 넣고 전체 주입 시간 동안 이 긴 바늘이 이 약 바이알의 바닥에 닿아 고정되도록 한다. 이 긴 바늘과 0.9% 멸균 염화나트륨 용액을 적절한 튜브를 통해 주사기용 3방 콕 밸브에 연결한다.
- 제조업체의 지침에 따라 주사기용 3방 콕 밸브의 출력 부분을 연동펌프의 주입 부분에 설치된 튜브에 연결한다.
- 주사기용 3방 콕 밸브를 열고 약액이 튜브를 통해 밸브의 출구에 도달할 때까지 펌핑하여 라인을 청소한다.
- 0.9% 멸균 염화 나트륨 용액의 주사기용 3방 콕 밸브를 열고 0.9% 멸균 염화나트륨 용액이 카테터 튜브의 출구에 도달할 때까지 펌핑하여 환자와 연결된 정맥 카테터를 청소한다.
- 정맥 카테터를 환자에게 연결하고 이 약액과 연동펌프가 일직선이 되도록 주사기용 3방 콕 밸브를 설치한다.
- 30~40분 동안 적절한 부피의 이 약 용액을 주입하여 원하는 방사능을 전달한다.

- 이 약액이 적정량 전달되면, 연동펌프를 멈추고 주사기용 3방 콕 밸브의 위치를 바꿔서 연동펌프가 0.9% 멸균 염화나트륨 용액과 일직선이 되도록 한다. 연동펌프를 다시 시작하여 정맥 카테터를 통해 환자에게 0.9% 멸균 염화나트륨 용액 25mL을 정맥주사 한다.

ㄷ. 주사기 펌프법

- 주사기 실드가 장착된 일회용 주사기와 9 cm, 18 게이지의 일회용 멸균 바늘(긴 바늘)을 사용하여 원하는 방사능을 전달하기 위해 적절한 양의 이 약 용액을 빼낸다. 용액을 빼내기 위하여, 2.5 cm, 20 게이지의 여과 바늘(짧은 환기 바늘)을 사용하여 가압된 바이알의 저항을 줄일 수 있다. 짧은 바늘은 바이알 내의 이 약 용액에 닿지 않도록 한다.

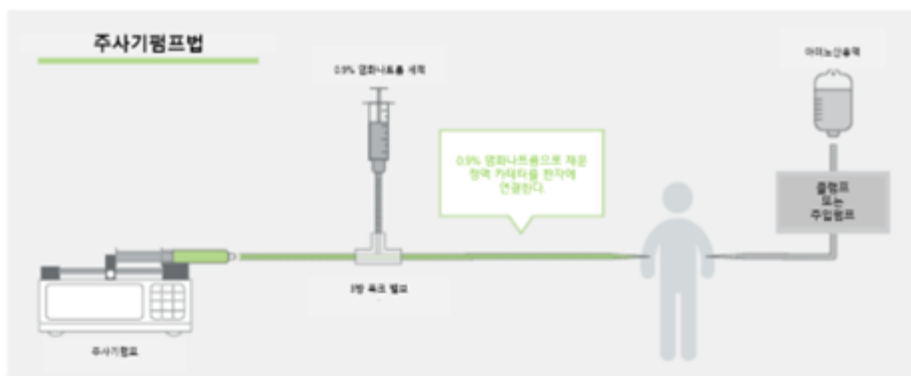
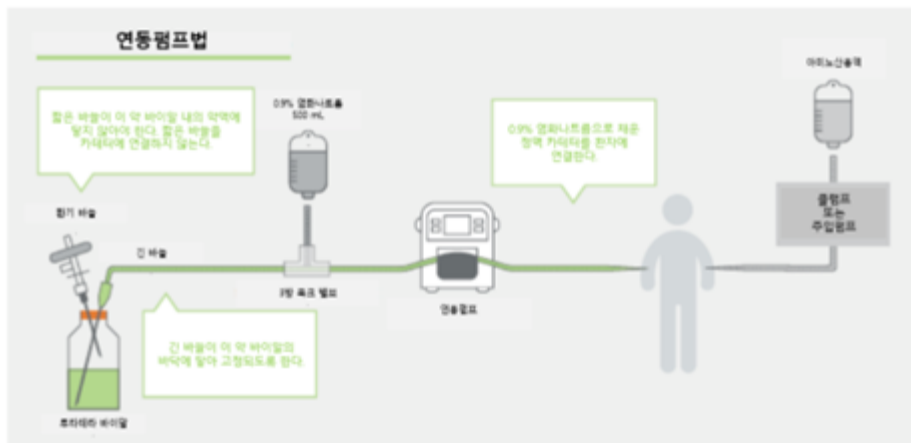
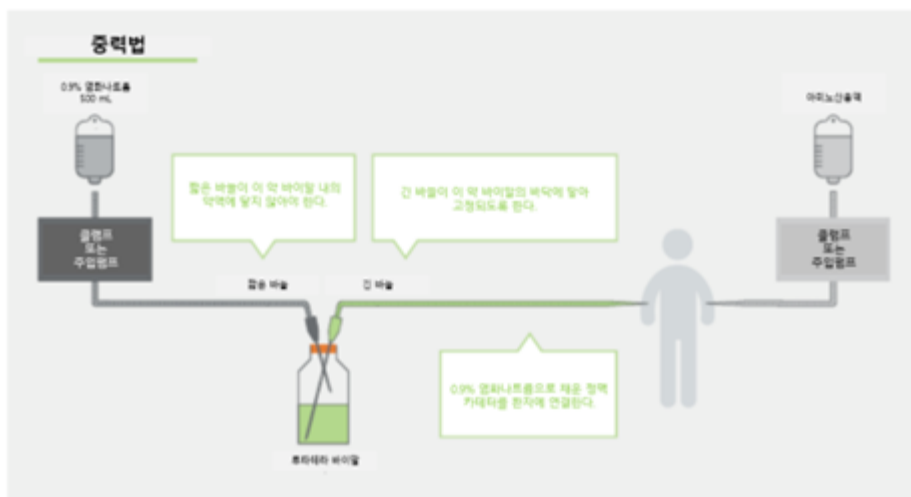
- 주사기를 차폐된 펌프에 끼우고 0.9% 멸균 염화나트륨 용액으로 채워져 있는 주사기와 환자에게 이 약을 투여하기 위해 사용하는 정맥 내 카테터 사이에 3방 콕 밸브를 끼운다.

- 30~40분 동안 적절한 부피의 이 약 용액을 주입하여 원하는 방사능을 전달한다.

- 원하는 방사능이 전달되면, 주사기 펌프를 중지하고 3방 콕 밸브의 위치를 변경하여 주사기를 0.9% 멸균 염화나트륨 용액 25 mL로 세척한다. 주사기 펌프를 다시 시작한다.

- 주사기 세척이 완료된 후, 정맥 카테터를 통해 환자에게 0.9% 멸균 염화나트륨 용액 25 mL를 사용하여 정맥 세척을 수행한다.

그림 1. 투여 방법의 개요



방사능 선량 측정

루테튬(^{177}Lu) 옥소도트레오타이드의 선량 측정 및 약동학은 제 3상 NETTER-1 하위시험에 등록된 환자 20 명의 부분집합에서 연구되었다. 본 연구는 루테튬(^{177}Lu) 옥소도트레오타이드의 약동학을 정의하고 전신 및 기관의 방사능 선량을 계산하기 위해 수행되었으며, 특히 신장, 골수와 같은 주요 기관에 흡수된 방사능 양에 초점을 맞추었다.

이 약을 투여 받은 성인환자에서 방사선 흡수 선량 추정치의 평균 및 표준편차(SD)는 표2와 같다. 조직내 침투는 최대 2.2mm, 평균 0.67mm 였다.

표2. 이 약의 방사선 흡수 선량 추정치(NETTER-1)

	4 x 7.4 GBq 에 대해 계산된 흡수 선량
--	----------------------------

	단위 활성 당 흡수 선량 (Gy/GBq) (N=20)		(29.6 GBq 누적 활성) (Gy)	
	평균	SD	평균	SD
기관				
부신	0.037	0.016	1.1	0.5
뇌	0.027	0.016	0.8	0.5
유방	0.027	0.015	0.8	0.4
담낭 벽	0.042	0.019	1.2	0.6
심장 벽	0.032	0.015	0.9	0.4
신장	0.654	0.295	19.4	8.7
간*	0.299	0.226	8.9	6.7
하부 대장 벽	0.029	0.016	0.9	0.5
폐	0.031	0.015	0.9	0.4
근육	0.029	0.015	0.8	0.4
골형성세포	0.151	0.268	4.5	7.9
난소**	0.031	0.013	0.9	0.4
췌장	0.038	0.016	1.1	0.5
적색 골수	0.035	0.029	1.0	0.8
피부	0.027	0.015	0.8	0.4
소장	0.031	0.015	0.9	0.5
비장	0.846	0.804	25.1	23.8
위벽	0.032	0.015	0.9	0.5
고환***	0.026	0.018	0.8	0.5
가슴샘	0.028	0.015	0.8	0.5
갑상샘	0.027	0.016	0.8	0.5
전신	0.052	0.027	1.6	0.8
상부 대장 벽	0.032	0.015	0.9	0.4
방광 벽	0.437	0.176	12.8	5.3
자궁**	0.032	0.013	1.0	0.4
*N=18 (간 전이의 흡수로 인해 간 흡수 선량에 비뚤림이 발생하여 2명의 환자가 제외되었다.) **N=9 (여성 환자) ***N=11 (남성 환자)				

2) 방사선 방호 규칙

이 약은 항상 이 약 주입 전용 정맥 카테터로 주입해야 한다. 주입 전 및 주입을 하는 동안 카테터의 위치가 적절한지 점검해야 한다.

핵의학 의사는 환자가 병원의 통제 구역을 떠날 수 있는 시점, 즉 제3자에 대한 방사선 피폭이 규제 한계점을 초과하지 않는 시점을 결정해야 한다.

환자에게 이 약 투여 후 가능한 많이 소변을 보도록 독려해야 한다. 환자에게 소실을 용이하게 하기 위해 주입 당일 및 그 다음날 충분한 양의 물(시간 당 1잔)을 마시도록 지시해야 한다. 환자에게 매일 배변을 하고 필요 시 하제를 사용하도록 독려해야 한다. 소변 및 대변은 국가 규정에 따라 폐기되어야 한다.

주입 시스템의 누출 또는 요실금과 같은 이유로 환자의 피부가 오염되지 않은 한, 피부 및 토사물의 방사능 오염은 예상되지 않는다. 그러나 피부와 접촉하는 의료기기 또는 기타 기구(예, ECG)로 표준 치료 또는 검사를 수행할 때, 장갑 착용, 방사성 의약품 주입 전 물질/전극 설치, 측정 후 물질/전극 교체 및 사용 후 장비의 방사능 최종 모니터링과 같은 기본적인 보호 조치를 준수해야 한다.

환자가 퇴원하기 전에 핵 의학 의사는 가족 구성원 및 제 3자와의 교류 시 필요한 방사선 방호 규칙과 치료 후 일상 활동 중에 환자가 준수해야 하는 일반적 주의사항을 설명해야 한다.

이 약 투여 후 7일 동안 다른 사람과의 밀접한 접촉(1미터 미만)은 제한되어야 한다. 어린이 및/또는 임부의 접촉은 1미터 이상의 거리를 유지한 채 하루에 15분 미만으로 제한한다. 환자는 루타테라주 투여 후 7일 동안 다른 사람과 별도의 침실을 사용해야 한다. 임신한 파트너 및/또는 어린이의 경우는 환자와 15일 동안 별도의 침실을 사용해야 한다.

3) 혈관 외 유출 시 권고되는 조치

일회용 방수 장갑을 착용해야 한다. 이 약의 주입을 즉시 중단하고 투여 기기(카테터 등)를 제거해야 한다. 핵 의학 의사와 관련 종사자에게 알려야 한다.

모든 투여 기기 재료는 잔류 방사성 및 활성을 측정하기 위해 보관되어야 하며, 실제로 투여된 활성 및 최종 흡수량이 확인되어야 한다. 혈관 외 유출 부분은 지워지지 않는 펜으로 구분하고, 가능하면 사진을 찍어 둔다. 또한, 혈관 외 유출 시간 및 혈관 외 유출 부피를 추정하여 기록하는 것이 권장된다.

이 약 투여를 계속하기 위해서는 반드시 반대편 정맥에 새로운 카테터를 이용한다.

혈관 외 유출이 발생한 곳과 동일한 쪽에 추가로 의약품을 투여해서는 안된다.

이 약 확산을 가속화하고 조직 내 정체를 방지하기 위해 영향이 있는 팔을 들어 혈류를 증가시킬 것을 권장한다. 경우에 따라 혈관 확장을 촉진하기 위해 혈관 외 유출액의 흡인, 염화나트륨 9 mg/mL (0.9%) 주사용액의 관류주사, 또는 주입 부위에 따뜻한 압박 또는 가열 패드를 적용하는 것이 고려되어야 한다.

증상, 특히 염증 및/또는 통증을 치료해야 한다. 상황에 따라 핵의학 의사는 환자에게 혈관 외 유출 손상과 관련한 위험에 대해 고지해야 하며, 잠재적 치료 및 필요한 후속요건에 대해 조언해야 한다. 혈관 외 유출 부위를 환자가 퇴원할 때까지 모니터링 해야 한다. 이 건은 중증도에 따라 이상반응으로 명시해야 한다.

4) 요실금 환자

이 약 투여 후 처음 2일 동안, 요실금 환자의 경우 방사능 오염 확산을 피하기 위해 특별한 예방 조치를 취해야 한다. 이것은 소변으로 오염될 가능성이 있는 모든 물질의 취급을 포함한다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

이 약은 2~27℃에서 보관한다. 이온화 방사선으로부터 보호하기 위해 원래의 포장(납 차폐용기: 원자력법령에 의함)에 보관한다. 방사성 의약품의 보관은 방사성 물질에 대한 국가 규정에 부합해야 하며, 어린이의 시야 및 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다. 이 약은 교정한 날짜 및 시간으로부터 72시간 내에 사용해야 한다.