

가싸이바주(오비누투주맵, 유전자재조합)



전문의약품

원료약품 및 그 분량

이 약 1 바이알(40 밀리리터) 중

유효성분: 오비누투주맵(별규).....1000mg

첨가제: 엘히스티딘, 엘히스티딘염산염일수화물, 주사용수, 트레할로스이수화물, 폴록사머 188

성상

무색 또는 연한 갈색액이 무색 바이알에 충전된 주사제

효능·효과

○ 만성 림프구성 백혈병

- 동반질환이 있으며 이전에 치료받은 적이 없는 만성 림프구성 백혈병에서 클로람부실과 병용투여

○ 여포형 림프종

- 이전에 치료받은 적이 없는 stage II(bulky), III 또는 IV 여포형 림프종에서 화학요법과 병용투여 후 유지요법으로 단독 투여

- 리톡시맵 단독요법 또는 리톡시맵이 포함된 병용요법에 반응하지 않거나, 투여 중 또는 투여 후에 질병이 진행된 여포형 림프종에서 벤다무스틴과 병용투여 후 유지요법으로 단독 투여

용법·용량

소생술이 즉시 가능한 환경에서 경험이 있는 의사의 면밀한 감독 하에 전용 라인을 통하여 정맥 점적주입(i.v. infusion)으로 투약하여야 한다. 이 약을 급속 정맥주입(i.v. push) 또는 정맥주사(i.v. bolus)로 투여해서는 안 된다. 등장성의 0.9% 생리식염주사액을 희석액으로 사용한다(‘사용상의 주의사항’의 ‘8.적용상의 주의’항을 참고한다).

종양용해증후군(TLS)의 예방 및 전처치

종양 부하가 높고/또는 순환 림프구 수치가 높음(> 25 X 10⁹/L)/또는 신장장애(CrCl < 70mL/min) 환자는 종양용해증후군의 위험성이 높은 것으로 간주되어 예방조치를 받아야 한다. 표준 요법에 따라 이 약 투여를 시작하기 전에, 충분한 수분공급과 요산증치료제(예, 알로푸리놀) 또는 요산 산화효소(예, 라스부리카제)와 같은 적절한 대체제의 투여가 예방법으로 구성되어야 한다. 적절하다고 판단되면, 다음 약물을 투여하기 전, 예방조치를 계속 반복한다.

주입관련반응(IRR)에 대한 예방 및 전처치

주입관련반응의 위험을 감소시키기 위한 전처치(‘사용상의 주의사항’의 ‘1. 경고’항 참고)를 표 1에 요약하였다. 여포형 림프종 환자(FL)에 대한 코르티코스테로이드 전처치가 권장되며, 만성 림프구성 백혈병 환자(CLL)의 첫 점적주입 시에는 필수적이다. 아래에 설명된 대로 후속 주입 시의 전처치나 기타 전처치를 해야 한다.

표 1. 주입관련반응의 위험을 감소시키기 위한 목적으로, 이 약 주입 전에 투여되는 전처치

치료 주기 일자	전처치가 필요한 환자	전처치	투여
1주기: CLL Day 1, 2	모든 환자	정맥 코르티코스테로이드 ^{1,2}	이 약 주입 1시간 이전에 완료
FL Day 1		경구 진통제/해열제 ³	이 약 주입 30분 이전에 투여
		항히스타민제 ⁴	
모든 후속 주입: CLL 및 FL	이전 주입시 IRR이 발생하지 않은 환자	경구 진통제/해열제 ³	이 약 주입 30분 이전에 투여
	이전 주입시 IRR이 발생한 환자 (1 또는 2등급)	경구 진통제/해열제 ³	이 약 주입 30분 이전에 투여
		항히스타민제 ⁴	
	이전 주입시 3등급 IRR이 발생한 환자 또는 후속 치료 전 림프구수가 25×10 ⁹ /L을 초과하는 환자	정맥 코르티코스테로이드 ¹	이 약 주입 1시간 이전에 완료
경구 진통제/해열제 ³		이 약 주입 30분 이전에 투여	
	항히스타민제 ⁴		

¹100mg 프리드니손/프레드니솔론, 20mg 덱사메타손, 80mg 메칠프레드니솔론. 히드로코르티손은 주입관련반응(IRR) 감소에 유효하지 않았으므로 사용하면 안 된다.

²이 약과 같은 날에 코르티코스테로이드를 포함하는 화학요법제를 투여한다면, 경구용 코르티코스테로이드를 이 약 투여 최소 60분 전에 투여해야 한다. 이러한 경우 전처치로서 추가적인 정맥 코르티코스테로이드는 필요하지 않다.

³예, 1000mg 아세트아미노펜/파라세타몰

⁴예, 50mg 디펜히드라민

주입관련반응의 증상으로 정맥 점적주입시 저혈압이 나타날 수 있다. 따라서 이 약 투여 12 시간 전과 투여 중 그리고 투여 후 1 시간동안 항고혈압제 투여 보류를 고려해야 한다.

● **표준 권장 용량**

만성 림프구성 백혈병 (클로람부실과 병용투여)

1 주기

이 약의 권장 용량은 첫 번째 28 일 투여 주기에서 Day 1-2, Day 8 과 Day 15 에 1000 밀리그램을 표 2 와 같이 투여하는 것이다. 점적주입시 주입용 백을 두 개 준비한다(첫 번째 주입용 100 밀리그램, 두 번째 주입용 900 밀리그램). 100mg 용량을 점적주입 속도 변화나 중단 없이 투여한 경우, 점적주입동안 적절한 시간, 조건, 의학적 감독이 가능하다면 900mg 용량을 같은 날 투여할 수 있다(투약 지연 없이). 첫 번째 100 밀리그램 투여시 점적주입 속도 변화나 중단이 있었다면, 900mg 용량은 반드시 다음날에 투여해야 한다(표 2 참고).

2-6 주기

이 약의 권장 용량은 28 일 투여 주기에서 매 Day 1 에 1000 밀리그램을 표 2 와 같이 투여하는 것이다.

표 2. 만성 림프구성 백혈병 환자에 대한 이 약의 투여 용량 및 주입 속도

투약 일자		이 약의 용량	주입 속도 (주입 시에 나타나는 주입관련반응 관리는 표4 참고)
1주기	Day 1	100 mg	4시간동안 25mg/hr 속도로 투여. 주입 속도를 높이지 않음
	Day 2 또는 Day 1(연속)	900 mg	이전 투여시 주입관련반응이 없었던 경우, 50mg/hr 속도로 투여. 주입 속도는 매 30분마다 50mg/hr씩 올릴 수 있고 최대 속도는 400mg/hr. 이전 투여시에 주입관련반응이 있었던 환자는, 25mg/hr 속도로 투여를 시작. 주입 속도는 매 30분마다 50mg/hr씩 올릴 수 있고 최대 속도는 400mg/hr.
	Day 8	1000 mg	이전에 최종 주입속도 100mg/hr 이상에서도 주입관련반응이 없었던 경우, 주입은 100mg/hr 속도로 시작하고 매 30분마다 100mg/hr씩 올릴 수 있고 최대 속도는 400mg/hr.
	Day 15	1000 mg	
2-6 주기	Day 1	1000 mg	이전 투여시에 주입관련반응이 있었던 환자는, 50mg/hr 속도로 투여를 시작. 주입 속도는 매 30분마다 50mg/hr씩 올릴 수 있고 최대 속도는 400mg/hr.

투약일이 지났거나 투약을 놓친 경우(만성 림프구성 백혈병)

이 약의 투약을 놓친 경우에는 다음 계획된 투여까지 기다리지 말고, 가능한 빨리 투여해야 한다. 이 약의 계획된 치료 간격이 투여 간에 유지되어야 한다.

여포형 림프종

이 약의 권장 용량은 1000mg 을 표 3 과 같이 정맥으로 투여하는 것이다.

이전에 치료받은 적이 없는 여포형 림프종

이전에 치료받은 적이 없는 여포형 림프종 환자에게 유도요법으로 이 약을 다음과 같이 화학요법제와 병용투여한다.

- 28 일 투여주기의 벤다무스틴과 병용투여 6 주기 또는,
 - 21 일 투여주기의 시클로포스파미드, 독소루비신, 빈크리스틴, 프레드니손(CHOP)과 병용투여 6 주기, 이후에 이 약 단독 투여 2 주기 또는,
 - 21 일 투여주기의 시클로포스파미드, 빈크리스틴, 프레드니손(CVP)와 병용투여 8 주기
- 이 약과 화학요법의 병용으로 완전 반응(complete response) 또는 부분 반응(partial response)을 보인 이전에 치료받은 적이 없는 환자는 유지요법으로서 2 달에 한 번씩 이 약(1000mg)을 단독으로 질병 진행시까지 또는 최대 2 년까지 지속한다.

재발성/불응성 여포형 림프종

리툽시맙이나 리툽시맙을 포함하는 요법 후에 재발하거나 불응한 여포형 림프종 환자들은 유도요법으로 이 약을 벤다무스틴과 병용하여 28 일 투여주기로 6 주기 동안 투여한다.

완전반응 또는 부분 반응, 또는 안정된 질환상태인 환자는 유지요법으로서 2 달에 한 번씩 이 약 1000mg 을 단독으로 질병 진행시까지 또는 최대 2 년까지 지속한다.

표3. 여포형 림프종 환자에 대한 이 약의 투여 용량 및 주입 속도

투약 일자		이 약의 용량	주입 속도 (주입 시에 나타나는 주입관련반응 관리는 표4 참고)
1주기	Day 1	1000 mg	50mg/hr 속도로 투여. 주입 속도는 매 30분마다 50mg/hr씩 올릴 수 있고 최대 속도는 400mg/hr.
	Day 8	1000 mg	이전에 최종 주입속도 100mg/hr 이상에서도 주입관련반응이 없었거나 1등급인
	Day 15	1000 mg	

2-6 주기 또는 2- 8주기	Day 1	1000 mg	경우, 주입은 100mg/hr 속도로 시작하고 매 30분마다 100mg/hr씩 올릴 수 있고 최대 속도는 400mg/hr.
여포형 림프종 환자의 유지요법	질병 진행 또는 최대 2년까지 매 2달마다	1000mg	이전에 2등급이상의 주입관련반응이 있었던 환자는, 50mg/hr로 주입. 주입속도는 매 30분마다 50mg/hr씩 올릴 수 있고 최대 속도는 400mg/hr.

투약일이 지났거나 투약을 놓친 경우(여포형 림프종)

이 약의 투약을 놓친 경우에는 생략하거나 다음 계획된 투여까지 기다리지 말고, 가능한 빨리 투여해야 한다.

이 약과 화학요법의 투여 동안, 화학요법 주기 사이의 간격을 유지하도록 투여 일정을 조정해야 한다. 유지 요법 동안 원래의 투여 일정을 후속 투여에서도 지켜야 한다.

● 치료 중 용량조절 (모든 적응증)

이 약의 감량은 권장되지 않는다.

중증 이상사례(주입관련반응 포함)의 관리는 아래 표 4 와, '사용상의 주의사항'의 '1. 경고'항을 참고한다.

표 4. 주입관련 반응시 주입 속도 조절 가이드라인 ('사용상의 주의사항'의 '1. 경고'항 참고)

4등급(치명적)	주입을 멈추고, 치료를 영구적으로 중단한다.
3등급(중증)	일시적으로 휴약하고 증상을 치료한다. 증상이 완화되면, 이전 속도(주입관련반응이 발생한 시점의 주입속도)의 절반 이하 속도로 주입을 재개할 수 있다. 주입반응 증상이 더 이상 나타나지 않는 경우에는, 치료 용량에 적절한 단위 및 주기로 주입속도를 다시 증가시킬 수 있다(표2, 3 참조). 만성 림프구성 백혈병 환자가 1주기의 Day 1 용량을 2일에 걸쳐 나눠 투여한다면, Day1 주입속도는 1시간 후 25mg/hr까지 늘릴 수 있지만 그 이상 늘리지 않는다. 만약 환자가 3등급 주입관련 반응을 두 번째 겪는 경우 주입을 멈추고, 치료를 영구적으로 중단한다.
1-2등급(경증-중등도)	주입속도를 줄이고, 증상을 치료한다. 증상이 완화되면, 주입을 지속한다. 주입반응 증상이 나타나지 않는 경우에는, 치료 용량에 적절한 단위 및 주기로 주입속도를 다시 증가시킬 수 있다(표2, 3 참조). 만성 림프구성 백혈병 환자가 1주기의 Day 1 용량을 2일에 걸쳐 나눠 투여한다면, Day 1 주입속도는 1시간 후 25mg/hr 까지 늘릴 수 있지만 그 이상 늘리지 않는다.

● 특수 환자군

신장에 환자

이 약은 주요 임상시험(pivotal trial)에서 크레아티닌 청소율이 70mL/min 미만인 환자에서 연구되었다. 경증 또는 중등도의 신장에 환자는 용량 조절이 필요하지 않다. 크레아티닌 청소율이 30mL/min 미만의 환자에서는 이 약은 연구되지 않았다.('사용상의 주의사항'의 '6. 5)신장에 환자'항 참고)

사용상의 주의사항

1. 경고

1) 주입관련반응 (IRR)

이 약을 투여받은 환자에서 가장 빈번하게 관찰된 약물이상반응(ADRs)은 대부분 최초 1000mg 주입시에 발생한 주입관련반응(IRR)이었다. 주입관련반응을 예방하기 위한 조치(적절한 코르티코스테로이드, 경구 진통제/항히스타민제 투여, 항고혈압 약물 치료제 보류)를 취한 만성 림프구성 백혈병 환자는 모든 등급의 주입관련반응 발생률 감소가 관찰되었다.

3-4 등급 주입관련반응의 비율(상대적으로 적은 수의 환자에 근거한)은 완화조치를 시행하기 전과 후에 있어서 비슷하였다. 주입관련반응을 감소시키기 위해 완화조치를 따라야 한다('용법용량' 참조). 주입관련 증상의 발생률과 중증도가 최초 주입 이후 대체적으로 감소하였으며, 대부분의 환자는 추후 투여기간 동안 주입관련반응이 없었다('3. 약물이상반응'항 참조).

적응증과 상관없이 대부분의 환자에서는 주입관련반응이 경증 및 중등도였으며 1 차 주입을 일시적으로 중단하거나 감속함으로써 조절이 가능하였다. 그러나 증상치료가 필요한 중증 및 치명적인 주입관련반응도 보고되었다. 주입관련반응은 면역글로불린 E 매개성 알레르기반응(예, 아나필락시스)과 임상적으로 구분하기 어려울 수 있다. 중앙부하가 높은 환자(예, 만성림프구성백혈병에서 말초혈액림프구 수치가 높은 환자(>25x10⁹/L))는 중증 주입관련반응의 위험이 증가될 수 있다. 예방에 관한 정보는 '용법용량'을 참고하고, 반응 등급에 따라 주입관련반응을 조절하는 방법은 '용법용량' 표 4. 주입관련 반응시 주입 속도 조절 가이드라인을 참고한다.

다음의 경우에는 이 약의 추가 주입을 중단해야 한다.

● 급성 치명적 호흡기 증상

● 4 등급 (예, 치명적) 주입관련반응 또는,

● (1 차 주입을 재개한 이후 또는 다음 주입기간 동안) 3 등급 주입관련반응이 2 차로 발생한 경우(지속적/재발성)

기준에 심장 또는 폐 질환이 있는 환자는 주입기간 전체와 주입 이후에도 주의 깊게 모니터링 해야 한다. 저혈압이 이 약 투여 중에 일어날 수 있다. 그러므로 이 약의 매 주입 전 12 시간부터 주입 후 1 시간까지 고혈압 치료 보류를 고려해야 한다. 고혈압위기의 급성 위험이 있는 환자는 고혈압 치료제 보류에 따른 유익성과 위해성을 평가해야 한다.

2) 과민반응

즉시성(예, 아나필락시스) 및 후발성(예, 혈청병) 과민반응이 이 약을 투여한 환자에서 보고되었다. 주입하는 동안이나 주입 후에 과민반응이 의심되면(예, 전형적으로 이전에 노출된 후에 발생하고, 최초주입시에는 매우 드물게 나타남), 주입을 멈추고 치료를 영구적으로 중단해야 한다. 이 약에 대한 알려진 과민반응이 있는 환자에는 이 약을 투여하지 말아야 한다. 과민반응은 주입관련반응과 임상적으로 구분하기 어려울 수 있다.

3) 중앙용해중후군(TLSD)
이 약을 투여한 환자에서 중앙용해중후군이 보고되었다. 중앙용해중후군의 위험이 있을 것으로 판단되는 환자(예, 중앙 부하가 높고/또는 순환 림프구수치가 높음(>25x10⁹/L)/또는 신장애(CrCl < 70mL/min) 환자는 예방조치를 받아야 한다. '용법용량'항에 따라 이 약 주입 전에 충분한 수분공급과 요산증치료제(예, 알로푸리놀) 또는 요산 산화효소(예, 라스부리카제)와 같은 적절한 대체제의 투여가 예방법으로 구성되어야 한다. 위험하다고 판단되는 모든 환자는 투여 첫째 날에 신장 기능, 칼륨, 요산 수치에 특별히 집중하여 신중히 모니터링 한다. 표준 요법에 따른 추가 가이드라인이 있다면 따라야 한다. 중앙용해중후군을 치료하기 위해서는, 전해질 이상을 바로잡고, 신기능 및 체액 평형을 모니터링하며, 투석을 포함한 지지요법을 투여한다.

4) 호중구감소증
열성 호중구감소증을 포함하는 중증이고 치명적인 호중구감소증이 이 약 치료기간동안 보고되었다. 호중구감소증을 경험한 환자는 소실될 때까지 정기적인 실험실 검사로 면밀히 모니터링 해야 한다. 치료가 필요하면 가이드라인에 따라 투여하고, 과립구집락 자극인자(granulocytes colony stimulating factors, G-CSF) 투여를 고려해야 한다. 동반 감염 징후는 적절하게 처치해야 한다. 후발성 호중구감소증 (late onset, 치료가 끝난 후 28 일 후에 발생) 또는 지속적 호중구감소증(치료 완료/중단 후 28 일 이상 지속)이 보고되었다.

5) 혈소판감소증
이 약의 치료기간 동안 급성 혈소판감소증(주입 후 24 시간 이내 발생)을 포함해 중증이고 생명을 위협하는 혈소판감소증이 관찰되었다. 치명적인 출혈이 이 약을 투여하는 동안 1 주기에서 보고되었다. 혈소판감소증과 출혈 사이에 명확한 인과관계는 확립되지 않았다. 특히 1 주기 투여 동안, 혈소판감소증에 대해 환자를 면밀히 모니터링한다. 정기적 실험실 검사를 경과가 소실될 때까지 실행하고, 중증이거나 치명적인 혈소판감소증의 경우 투여 연기를 고려한다. 관리체계에 따른 혈액제제 수혈(예, 혈소판 수혈)은 치료담당 의사의 재량에 따른다. 혈소판 억제제와 항응고제와 같이 혈소판감소증을 악화시킬 수 있는 모든 병용 요법의 투여는 특히 1 주기에서 신중히 고려해야 한다.

6) 기존 심장상태의 악화
기저 심장 질환이 있는 환자에서 이 약으로 치료 시, 부정맥(심방세동 및 부정빈맥과 같은), 협심증, 급성 관상동맥중후군, 심근경색증, 심장기능상실이 발생하였다. 주입관련반응의 일부로 발생하고 치명적일 수 있으므로, 심장질환 병력이 있는 환자는 면밀히 모니터링 해야 한다. 또한, 이러한 환자에서는 잠재적인 체액과부하를 방지하기 위해 주의하여 수분공급을 해야 한다.

7) 감염
활성 감염이 있는 경우에는 이 약을 투여해서는 안 된다. 재발 또는 만성 감염의 병력이 있는 환자에게 이 약 투여를 고려할 경우에는 주의가 필요하다. 이 약 치료 기간과 치료완료 후에 중증의 박테리아성, 진균성, 신규 또는 재활성 바이러스 감염이 발생할 수 있다. 치명적인 감염이 보고되었다.
여포형 림프종 연구에서, 추적 방문을 포함한 모든 단계의 연구에서 높은 빈도로 감염이 관찰되었으며, 유지요법에서 가장 높은 빈도를 보였다. 추적 방문 단계에서, 유도요법으로 벤다무스틴과 이 약을 투여한 환자에서 3-5 등급의 감염이 더 많이 관찰되었다.

8) B 형 간염 재활성화
몇몇 경우에 전격감염을 일으키는 B 형 간염 바이러스 재활성화, 간부전 그리고 사망이 이 약을 포함해 항 CD20 항체를 투여받은 환자에서 발생할 수 있다.
이 약의 투여를 시작하기 전에 모든 환자들에 대해 B 형 간염 바이러스 스크리닝 검사를 실시해야 한다. 최소한, HBsAg 와 HbAb 검사를 실시한다. 이는 가이드라인에 따라 적절한 표지로 보완될 수 있다. 활성 B 형 간염 질환이 있는 환자에게 이 약을 투여해서는 안 된다. 혈청검사 결과 양성인 환자는 이 약을 투여하기 전에 간질환 전문가의 자문을 구하고, 간염 재활성화를 예방하기 위해 국내 치료표준지침에 따라 모니터링 및 관리한다.

9) 진행성 다초점 백색질뇌증(Progressive multifocal leukoencephalopathy, PML)
이 약을 투여한 환자에서 진행성 다초점 백색질뇌증(PML)이 보고되었다. 신경학적 증상이 새롭게 나타난 환자는 PML 의 진단을 고려해야 한다. PML 의 증상은 특징적이지 않고, 영향 받은 뇌 부분에 따라 다양할 수 있다. 흔한 증상으로는 피질척수소 소견(예, 근육 약화, 마비 및 감각장애), 감각이상, 소뇌성 증상, 시야결손이 있는 운동증상이다. '피질'로 간주되는 일부 징후/증상(예, 언어실증 또는 시공간 혼동)이 발생할 수 있다. PML 평가에는 신경전문의 자문, 뇌 MRI(magnetic resonance imaging), 요추천자(JC viral DNA 에 대한 CSF testing) 등을 포함한다. 병용 화학요법 또는 면역억제치료의 중단 또는 감량을 고려해야 한다. PML 의 평가와 치료를 위해서는 신경전문의의 자문을 받아야 한다.

10) 예방접종
이 약 투여 후 생백신 또는 약독화 바이러스 백신 사용의 안전성은 연구되지 않았다. 이 약의 치료기간과 B-세포 회복까지 생바이러스 백신의 접종은 권장되지 않는다.
이 약의 자궁 내 노출 및 영아에 대한 생바이러스 백신 접종: 임신 중 이 약에 노출된 모체의 영아에서 B 세포가 고갈될 가능성이 있으므로, 생바이러스 백신 접종 안전성과 시점을 소아 의뢰전문가와 논의해야 한다. 임신 중에 이 약에 노출된 여성의 영아는 B 세포 농도가 정상 범위에 들어올 때까지 생백신 접종을 미루는 것을 고려해야 한다(6. 임부에 대한 투여'항 참고).

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

이 약 또는 구성성분에 대한 알려진 과민반응이 있는 환자

3. 약물이상반응

이 약은 다양한 혈액암(예, 만성림프구성백혈병 및 저위험군 비호지킨림프종) 환자를 대상으로 주로 화학요법(CHOP, CVP, 클로람부실 혹은 벤다무스틴)과 병용요법에 대해 임상시험이 진행되었다. 약 4900 명의 임상시험에 참여한 환자의 안전성 정보를 기재하였다.

가장 심각한 부작용은 다음과 같았다.

- 주입 관련 반응은 만성림프구성백혈병 환자에서 좀 더 일반적으로 나타났다
- 중앙용해중후군은 중앙 부담이 더 크거나 순환 림프구 수가 더 많은 환자 혹은 신장에 환자에서 좀 더 일반적으로 나타났다
- 혈소판감소증은 1 주기에서 치명적일 수 있다

이 약을 투여받은 환자에서 가장 흔하게 관찰된 부작용은 주입관련반응, 호중구감소증, 설사, 변비, 기침이었다.

다양한 적응증에서 다른 화학 요법과 병용요법으로 사용된 이 약의 약물이상반응은 아래 표와 같다. 각 약물이상반응에 대한 빈도는 매우 흔하게(≥1/10), 흔하게(≥1/100, <1/10), 흔하지 않게(≥ 1/1,000, <1/100)로 분류하였다. 약물이상반응의 빈도는 주요 임상시험에서 관찰된 가장 높은 빈도(각 관련 대조군과 비교하여 차이가 2% 이상 발생한 약물이상반응)에 따른다.

표 1. 이 약의 약물이상반응

약물이상반응 (MedDRA) 신체기관	3-5 등급 %	모든 등급 %	빈도 (모든등급)
손상, 중독 및 시술 합병증			
주입관련반응 [†]	21.2	71.6	매우 흔하게
혈액 및 림프계 장애			
호중구감소증	46.8	50.7	매우 흔하게

혈소판감소증	11.2	15.4	매우 흔하게
빈혈	6.9	12.4	매우 흔하게
백혈구감소증	8.7	12.5	매우 흔하게
발열성 호중구감소증	6.6	7.0	흔하게
감염 및 기생충 감염			
상기도감염	2.0	22.1	매우 흔하게
부비동염	1.0	12.3	매우 흔하게
대상포진	1.6	11.0	매우 흔하게
폐렴	5.4	10.9	매우 흔하게
요로 감염	2.9	11.8	매우 흔하게
비염	<1	8.3	흔하게
코인두염	<1	10.8	매우 흔하게
인두염	0	4.3	흔하게
구강 헤르페스	<1	6.3	흔하게
인플루엔자	<1	5.2	흔하게
폐 감염	2.5	4.4	흔하게
전신 장애 및 투여 부위 병태			
발열	2.4	20.3	매우 흔하게
무력증	1.0	11.8	매우 흔하게
가슴통증	<1	5.4	흔하게
피로	2.5	34.0	매우 흔하게
호흡기, 흉곽 및 종격 장애			
기침	<1	30.8	매우 흔하게
구강인두 통증	<1	9.6	흔하게
비출혈	0	7.4	흔하게
콧물	0	3.9	흔하게
대사 및 영양 장애			
저칼륨혈증	1.0	7.4	흔하게
종양용해증후군	1.8	4.2	흔하게
고요산혈증	<1	3.7	흔하게
근골격 및 결합 조직 장애			
관절통	<1	15.9	매우 흔하게
허리통증	<1	13.5	매우 흔하게
사지통증	1.0	10.3	흔하게
뼈통증	<1	5.3	흔하게
근골격 흉부 통증	<1	2.5	흔하게
각종 정신 장애			
불면증	<1	14.3	매우 흔하게
불안증	<1	6.2	흔하게
우울증	<1	4.7	흔하게
신장 및 요로 장애			
배뇨장애	<1	2.7	흔하게
요실금	<1	2.9	흔하게
각종 혈관 장애			
고혈압	1.47	6.2	흔하게
임상검사			
호중구수 감소	2.1	2.1	흔하게
체중 증가	0	2.1	흔하게
백혈구수 감소	2.1	2.1	흔하게
심장			
심방세동	1.1	2.6	흔하게
양성, 악성 및 상세 불명의 신생물(낭종 및 용종 포함)			
피부의 편평세포암종	1.2	2.1	흔하게
기저 세포 암종	1.0	2.9	흔하게
각종 위장관 장애			

번비	<1	32.4	매우 흔하게
설사	2.5	28.4	매우 흔하게
소화불량	0	8.6	흔하게
치질	<1	2.5	흔하게
피부 및 피하 조직 장애			
탈모증	0	12.6	매우 흔하게
가려움	<1	10.6	매우 흔하게
습진	0	2.9	흔하게
각종 신경계 장애			
두통	<1	16.8	매우 흔하게

‡주입 도중 혹은 주입 후 24 시간 내에 발생한 모든 이상사례로 정의됨

저위험성비호지킨림프종 환자의 유지요법:

GAO4753g 에서, 벤다무스틴 단독투여군 환자들은 6개월간 유도요법으로만 투여한 반면, 이 약과 벤다무스틴 병용투여군 환자들은 유도요법 이후 이 약 유지요법을 지속하였다. 이 약의 유지요법 기간 동안 가장 흔한 약물이상반응은 기침(20.3%), 호중구감소증(12.7%), 상기도감염(12.0%), 설사(10.1%), 기관지염(9.5%), 동염(9.5%), 구역(8.9%), 피로(8.9%), 주입관련반응(8.2%), 요로감염(7.0%), 코인두염(7.0%), 발열(7.0%), 관절통(6.3%), 구토(5.7%), 발진(5.7%), 폐렴(5.1%), 호흡곤란(5.1%) 사지통증(5.1%)이었다. 가장 흔한 3-5 등급 약물이상반응은 호중구감소증(10.8%), 열성 호중구감소증(1.9%), 빈혈, 저혈소판증, 폐렴, 패혈증, 상기도감염 및 요로감염(모두 1.3%)이었다.

1) 선택된 약물이상반응에 대한 설명

① 주입관련반응(IRR): 주입관련반응과 연관되어 가장 빈번하게 보고된(5% 이상) 증상은 구역, 구토, 설사, 두통, 어지러움, 피로, 오한, 발열, 저혈압, 흉조, 고혈압, 빈맥, 호흡곤란, 그리고 가슴불편함 이었다. 기관지염, 후두 및 인후 자극, 천명, 후두 부종과 같은 호흡기 증상과 심방세동과 같은 심장 증상도 보고되었다.

(1) 만성 림프구성 백혈병

주입관련반응의 빈도는 최초 이 약 1000 밀리그램 주입시에 65%였다(3-4 등급 주입관련반응을 겪은 환자는 20%). 7%의 시험대상자가 투여 중단을 초래하는 주입관련반응을 경험하였다. 두 번째 1000 밀리그램 주입시 주입관련반응의 발생률은 3%이었고, 그 다음 투여시에 1%이었다. 1 주기의 첫 번째 1000 밀리그램 투여 후 3-5 등급의 주입관련반응은 보고되지 않았다.

주입관련반응을 예방하기 위해 권장량은 조치(적절한 코르티코스테로이드, 경구 진통제/항히스타민제, 첫 번째 투여시 오전 항고혈압약물의 생략, 1 주기 첫 번째 용량을 2일에 걸쳐 투여)를 취한 환자는 모든 등급의 주입관련반응 발생률이 감소되었다. 3-4 등급 주입관련반응의 비율(상대적으로 적은 숫자의 환자에 근거한)은 완화 조치를 취하기 전과 후에 있어 비슷하였다.

(2) 비호지킨림프종

1 주기에서 전체 주입관련반응 발생률은 대조군의 환자와 비교할 때 이 약과 화학요법을 투여받은 환자에서 더 높았다. 이 약과 화학요법을 투여받은 환자에서 주입관련반응의 발생률은 제 1 일에 가장 높았고 이후 주입 시에 점차 감소되었다. 감소하는 경향은 이 약의 유지요법에서도 지속되었다.

전체적으로 이 약 중단으로 이어진 주입관련반응을 경험한 환자는 4%였다.

② 호중구감소증 및 감염:

(1) 만성 림프구성 백혈병

호중구감소증의 빈도는 리툽시매파와 클로람부실을 병용투여한 군보다 이 약과 클로람부실을 병용투여한 군이 더 높았고, 호중구감소증은 자발적으로 회복되거나 과립구집락자극인자(granulocyte colony-stimulating factors) 투여 시에 회복되었다. 감염의 빈도는 이 약과 클로람부실을 병용투여한 군에서 38%, 리툽시매파와 클로람부실을 병용투여한 군에서 37%이었다(3-5 등급 반응은 각각 12%와 14%로 보고되었고, 모든 투여군에서 치명적인 경우는 1%미만으로 보고되었다). 지속성 호중구감소증(이 약과 클로람부실 병용투여군 2%, 리툽시매파와 클로람부실 병용투여군 4%)과 후발성 호중구감소증(이 약과 클로람부실 병용투여군 16%, 리툽시매파와 클로람부실 병용투여군 12%)도 보고되었다.

(2) 비호지킨림프종

이 약과 화학요법을 투여받은 군에서, 호중구감소증의 발생률은 유도요법동안 위험률이 증가하였고 대조군과 비교할 때 더 높았다. 지속성 호중구감소증과 후발성 호중구감소증의 발생률은 이 약과 화학요법을 투여받은 군에서 각각 3%, 7%이었다. 감염 발생률은 이 약과 화학요법을 투여받은 군에서 81%이었다(3-5 등급 이상사례는 23%, 치명적인 경우는 2%). G-CSF 예방요법을 받은 환자에서 3-5 등급 감염의 비율은 낮았다.

③ 혈소판감소증 및 출혈:

(1) 만성 림프구성 백혈병

혈소판감소증의 빈도는 리툽시매파와 클로람부실을 병용투여한 군보다 이 약과 클로람부실을 병용투여한 군에서 특히 1 주기 동안, 더 높았다. 이 약과 클로람부실을 병용투여한 환자의 4%가 급성 혈소판감소증을 경험하였다(이 약 투여 후 24 시간 이내에 발생). 전반적인 출혈의 발생 빈도는 이 약을 투여한 군과 리툽시매파를 투여한 군이 비슷하였다. 치명적인 출혈의 발생 숫자는 두 투여군이 동일하였다; 그러나, 이 약을 투여한 환자에서 모든 이상사례는 1 주기에서 보고되었다. 저혈소판증과 출혈 사이에 명확한 인과관계는 밝혀지지 않았다.

(2) 비호지킨림프종

혈소판 감소증은 이 약과 화학요법을 투여받은 군의 1 주기에서 더 빈번하게 발생했다. 주입중 또는 주입이 끝난 후 24 시간 이내에 발생한 혈소판 감소증(급성 혈소판감소증)은 대조군보다 이 약과 화학요법을 투여받은 환자에서 더 빈번하게 관찰되었다. 출혈성 이상사례 발생률은 모든 치료군에서 유사하였다. 출혈과 3-5 등급 출혈은 각각 환자의 12%, 4%에서 발생하였다. 1%미만의 환자에서 치명적 출혈이 발생하였지만 1 주기에서 이러한 치명적 이상사례는 발생하지 않았다.

④ 근골격계

(1) 만성 림프구성 백혈병

근골격계와 관련하여 통증을 포함한 이상사례(System Organ class 에 따른 모든 사례)는 이 약을 투여한 군의 발생률이 리툽시매파를 투여한 군보다 더 높았다.(18% vs. 15%)

(2) 비호지킨성림프종

근골격계와 관련하여 통증을 포함한 이상사례(System Organ class 에 따른 모든 사례)는 G+B 군의 발생률이 B 단독투여군보다 더 높았다.(41% vs. 29%)

2) 임상시험에서의 추가적인 안전성 정보

① 진행성 다초점 백색질뇌증(Progressive multifocal leukoencephalopathy, PML): 비호지킨림프종에 이 약을 투여한 환자에서 진행성 다초점 백색질뇌증(PML)이 보고되었다.

② B 형 간염 재활성화: 이 약을 투여한 경우에 B 형 간염 재활성화가 보고되었다.

③ 기존 심장상태의 악화: 이 약을 투여받은 시험대상자에서 치명적인 심장 반응이 보고되었다.

④ 위-장 천공: 이 약을 투여한 환자들(주로 비호지킨성림프종)에서 위-장 천공 사례가 보고되었다.

3) 실험실적 이상

일시적인 간효소(AST, ALT, ALP) 증가가 이 약의 첫 번째 투여 후 짧게 관찰되었다.
추가 정보는, '1) 선택된 약물이상반응에 대한 설명' 중 '2) 호중구감소증, 3) 혈소판감소증'을 참고한다.

4. 일반적주의

- 1) 생물의약품등의 추적가능성을 개선하기 위하여, 환자 기록서에 이 약의 제품명과 배치 번호를 명확하게 기록해두어야 한다. 이 약을 다른 생물의약품으로 대체하는 것은 처방의사의 동의를 필요로 한다.
- 2) 운전이나 기계조작 능력에 미치는 영향에 대한 연구는 실시되지 않았다. 주입관련 증상을 경험한 환자는 증상이 완화될 때까지 운전이나 기계조작을 하지 않는 것이 권장된다.

5. 상호작용

약물-약물 상호작용에 관한 공식적인 연구는 실시되지 않았다.

6. 임부, 수유부, 가임여성, 소아, 고령자, 신장애, 간장애 환자에 대한 투여

- 1) 임부 : 이 약은 산모의 유익이 태아에 대한 잠재적 위험을 상회하지 않는 한 임신기간 중 투여해서는 안 된다. 가임여성은 이 약 투여기간과 치료 종료 후 18개월까지 효과적인 피임을 해야 한다. 임신 중에 이 약에 노출된 여성의 영아는 B 세포 농도가 정상 범위에 들어올 때까지 생백신 접종을 미루는 것을 고려해야 한다.

임부에서의 연구는 실시되지 않았다. Cynomolgus 원숭이를 대상으로 한 생식·발생 독성시험에서 배태자 독성 또는 최기형성의 증거는 없었으나, 출생자의 B 림프구는 완전히 고갈되는 현상을 보였다. 그러나 출생 6개월 이내에 B 세포수 및 면역기능은 정상적으로 회복되었다. 뿐만 아니라, 출생자의 오비누투주막 혈청 농도는 출산 후 28일째 모체의 혈청 농도와 유사하였으므로, 이 약이 태반을 통과함을 암시한다.

- 2) 수유부 : 사람 면역글로불린 G는 모유 중으로 분비되며 영아에 대한 위해 가능성 및 흡수 가능성이 알려져 있지 않기 때문에, 이 약 치료기간과 마지막 투여 후 18개월까지 수유 중단이 권장된다. 동물연구에서 이 약의 모유분비가 나타났다.

- 3) 소아 : 18세 미만의 소아에서 이 약의 안전성과 유효성은 확립되지 않았다.

- 4) 고령자 :

- (1) 만성 림프구성 백혈병

만성 림프구성 백혈병에 대한 주요 임상시험(pivotal trial)에서, 이 약과 클로람부실을 병용투여한 만성 림프구성 백혈병 시험대상자의 46%(336명중 156명)가 75세 이상이었다(나이 중간값 74세). 75세 이상의 시험대상자는 75세 미만의 시험대상자보다 중대한 이상사례 및 사망에 이르는 이상사례를 더 많이 경험하였다. 75세 이상 시험대상자와 75세 미만 시험대상자 간에 유의한 유효성 차이는 관찰되지 않았다. 고령자에서 용량 조절은 필요하지 않다.

- (2) 비호지킨성림프종

INHL에 대한 주요 임상시험에서 65세 이상의 환자는 중대한 이상사례 및 치료중단이나 사망에 이르는 이상사례가 65세 미만의 환자보다 더 많았다. 65세 이상 환자의 63%가 중대한 이상사례를 경험하였고, 26%가 치료중단에 이르는 이상사례를 경험한 반면에, 65세 미만 환자에서는 중대한 이상사례와 치료 중단에 이르는 이상사례를 각각 43%, 13%에서 경험하였다. 임상적으로 의미 있는 유효성 차이는 관찰되지 않았다.

- 5) 신장애 환자 :

- (1) 만성 림프구성 백혈병

만성 림프구성 백혈병에 대한 주요 임상시험(pivotal trial)은 크레아티닌 청소율이 70mL/min 미만인 환자를 대상으로 하였으며 이 약과 클로람부실을 병용투여한 만성 림프구성 백혈병 시험대상자의 27%(336명중 90명)가 중등도 신장애(크레아티닌 청소율 <50mL/min)였다. 이러한 시험대상자는 크레아티닌 청소율이 50mL/min 이상인 시험대상자보다 중대한 이상사례 및 사망에 이르는 이상사례를 더 많이 경험하였다. 크레아티닌 청소율이 50mL/min 미만인 환자와 50mL/min 이상인 시험대상자 간에 유의한 유효성 차이는 관찰되지 않았다. 크레아티닌 청소율이 30mL/min 미만인 환자는 이 임상시험에서 제외되었다.

- (2) 비호지킨성림프종

INHL에 대한 주요 임상시험에서, 환자의 7.7%(GAO4753g: 204명 중 14명)와 5%(BO21223: 698명 중 35명)가 중등도 신장애(크레아티닌 청소율 <50mL/min)였다. 이러한 시험대상자는 크레아티닌 청소율이 50mL/min 이상인 시험대상자보다 중대한 이상사례, 3~5등급 이상사례 및 치료중단에 이르는 이상사례(연구 BO21223에 포함)를 더 많이 경험하였다. 크레아티닌 청소율이 40mL/min 미만인 환자는 이 임상시험에서 제외되었다.

- 6) 간장애 환자 : 간장애 환자에서 이 약의 안전성과 유효성은 확립되지 않았다.

7. 과량투여시의 처치

사람을 대상으로 한 임상연구에서 과량 투여 경험이 없다. 이 약에 대한 임상연구에서, 주입 당 50mg 부터 2000mg 까지 범위의 용량이 투여되었다. 이러한 연구에서 보고된 이상사례의 빈도와 강도는 용량 의존적이지 않았다.

과량 투여시에는 즉시 주입을 휴약하거나 감량하고 면밀히 감독해야 한다. 월구수에 대한 정기적인 모니터링의 필요, B-세포가 고갈된 환자에서의 감염 위험성 증가에 대해 고려해야 한다.

8. 적용상의 주의

- 1) 바이알의 보관조건 : 2-8°C 에서 보관하고, 사용기한이 지난 제품은 사용하지 않는다. 빛으로부터 보호하기 위하여 바이알은 원포장 그대로 보관한다. 얼리지 말고, 흔들어서 사용하지 않는다.

- 2) 조제된 주입액의 보관조건

- ① 2-8°C 에서 24 시간 보관 후 실온(30°C 이하)에서 48 시간(주입시간 포함)까지 물리화학적으로 안정함이 입증되었다.

- ② 그러나 미생물학적 측면을 고려하여, 조제된 주입액은 즉시 사용해야 한다. 즉시 사용하지 않을 경우, 주입액의 보관시간 및 조건에 대한 책임은 사용자에게 있으며 무균으로 관리 및 검증된 조건하에서 희석하지 않는 한 일반적으로 2-8°C 에서 24 시간을 초과하여 보관하지 않는다.

- ③ 이 약은 항균 보존제를 함유하고 있지 않으므로, 주입액의 조제 과정에서 주입액이 미생물학적으로 취약한 상태를 고려해야 한다.

- 3) 희석액 조제

- ① 이 약은 무균 조작이 가능한 전문가가 조제해야 한다. 멸균 주사침과 주사기를 사용하여 이 약을 준비한다.

- ② 만성 림프구성 백혈병 2-6 주기 및 여포형 림프종 전체 주기: 바이알에서 이 약을 40mL 취하여 폴리염화비닐(PVC) 또는 non-PVC 폴리올레핀백에 든 0.9% 생리식염주사액에 넣어 희석한다.

- ③ 만성 림프구성 백혈병의 경우에만 1 주기, Day1 용량을 이들에 걸쳐 투여하기 위한 주입용 백 준비 : 최초 1000 밀리그램 용량 투여시 2개의 주입용 백을 구분하기 위해, 1 주기 Day 1 용량 100 밀리그램과 1 주기 Day 1 또는 Day 2 용량 900 밀리그램에 대하여 각각 다른 용량의 백을 사용하는 것이 권장된다. 2 개의 주입용 백을 조제하기 위해, 바이알에서 이 약을 40mL 취하여 무균, 비발열성의 0.9% 생리식염주사액이 포함된 100mL 주입용 백에 4mL 를 희석하고 남아있는 36mL 를 250mL PVC 혹은 non-PVC 폴리올레핀 주입용 백에 희석한다. 각각의 주입용 백에 명확히 라벨을 표시한다.

투여할 오비누투주입의 양	이 약의 필요량	PVC 혹은 non-PVC 폴리올레핀 주입용 백의 크기
---------------	----------	--------------------------------

100 mg	4 mL	100mL
900 mg	36 mL	250mL
1,000 mg	40 mL	250mL

- ④ 덱스트로스(5%) 용액과 같은 다른 희석제를 사용해서는 안된다.
 ⑤ 거품이 생기는 것을 막기 위하여 이 백을 서서히 거꾸로 하여 혼합한다.
 ⑥ 주사제는 투여 전 이물질 유무 및 변색여부를 육안으로 검사해야 한다.

4) 부적합성

- ① 이 약과 폴리염화비닐백, 폴리에틸렌백, 폴리프로필렌백, 폴리올레핀백, 폴리염화비닐(PVC), 폴리우레탄(PUR), 폴리에틸렌(PE) 주입세트, 제품 표면과 접촉하는 폴리에테르설폰(PES) 인라인 필터, 폴리카보네이트(PC)로 만들어진 주입 보조 3-way stopcock, 폴리에테르우레탄(PEU)으로 만들어진 카테터 간의 부적합성은 이 약을 0.9% 생리식염수와 희석한 후 0.4 mg/mL에서 20.0 mg/mL 농도 범위에서 나타나지 않았다. 희석된 주입액은 흔들거나 열려서는 안 된다.
 ② 덱스트로스(5%)용액과 같은 다른 희석제는 시험된 적이 없으므로 희석에 사용해서는 안 된다.

저장방법

밀봉용기, 빛을 피하여 2-8℃

포장단위

1 바이알/박스

기타

- ※ 구입 시 사용기한 또는 유효기한이 경과되었거나 변질, 변패, 오염되거나 손상된 제품은 약국 개설자 및 의약품 판매업자에 한하여 교환하여 드립니다.
 ※ 피해보상기준은 소비자분쟁해결기준(공정거래위원회고시)을 적용합니다.
 ※ 이 문서 작성일자(2021년 03월 10일) 이후 변경된 내용은 한국로슈 웹사이트(www.roche.co.kr) 또는 식품의약품안전처 의약품통합정보시스템(<https://nedrug.mfds.go.kr>)에서 확인하실 수 있습니다.

약은 어린이의 손이 닿지 않도록 보관하십시오.
 유효기한 또는 사용기한이 지난 의약품은 사용하지 마십시오.

최초 작성 연월일: 2014년 09월 22일, 최종 개정 연월일: 2021년 03월 10일

제 조 원

전공정위탁제조(제조의뢰자)

Roche Pharma (Schweiz) AG
 Gartenstrasse 9, CH-4052 Basel, Switzerland

일부공정위탁제조(제조사)

(원료의약품)

Roche Diagnostics GmbH
 Nonnenwald 2, D-82377, Penzberg, Germany

(완제의약품)

Roche Diagnostics GmbH
 Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim, Germany

(2차 포장)

F. Hoffmann-La Roche Ltd.
 Wurmisweg, CH-4303 Kaiseraugst, Switzerland

수입·판매자

주식회사 한국로슈
 서울특별시 서초구 서초대로 411(Tel. 02-3451-3600)