엠플리시티 주 (엘로투주맙, 유전자재조합)

성분함량

300mg : 1 바이알 중
유효성분: 엘로투주맙(별규)..... 340mg
(숙주: 마우스골수종 숙주세포주(NS0-W), 벡터: 플라스미드 pHuLuc63)
안정(화)제: 백당(NF)..... 510mg
안정(화)제: 폴리소르베이트80(NF)..... 3.40mg
기타첨가제: 시트르산나트륨, 시트르산일수화물

400mg : 1 바이알 중
유효성분: 엘로투주맙(별규)..... 440mg
(숙주: 마우스골수종 숙주세포주(NS0-W), 벡터: 플라스미드 pHuLuc63)
안정(화)제: 백당(NF)..... 660mg
안정(화)제: 폴리소르베이트80(NF)..... 4.40mg
기타첨가제: 시트르산나트륨, 시트르산일수화물

성상

흰색 내지 황백색의 동결건조 분말이 무색투명한 바이알에 든 주사제. 녹였을 때 맑은 내지 매우 유백색을 띄는 무색 내지 연황색의 용액으로 눈에 보이는 미립자가 없다.

효능효과

1. 이전에 한 가지 이상의 치료를 받은 다발골수종 환자에서 이 약과 레날리도마이드 및 덱사메타손과의 병용요법
2. 이전에 레날리도마이드와 프로테아좀억제제를 포함한 두 가지 이상의 치료를 받은 다발골수종 환자의 치료에서 이 약과 포말리도마이드 및 덱사메타손과 병용요법

용법용량

이 약은 암 치료의 경험이 있는 의사의 감독 하에 투약되어야 하며, 이 약 투여 전에 전약물 처치를 받아야 한다.

1. 권장 용량

이 약과 레날리도마이드 및 덱사메타손과의 병용요법

이 약의 권장용량은 레날리도마이드 및 저용량의 덱사메타손과 병용할 때 10mg/kg을 첫 두 주기 동안에는 매 주, 그리고 그 후에는 매 2주마다 정맥투여 하는 것이다. 치료는 질환이 진행되거나, 수용 불가능한 독성이 발현될 때까지 지속되어야 한다.

덱사메타손은 다음과 같이 투여되어야 한다.

- 이 약을 투여하는 당일에는, 덱사메타손 28mg을 이 약 투여 전 3~24시간 사이에 경구투여하고, 추가로 이 약 투여 전 45분~90분 사이에 8mg을 정맥투여 한다.
- 이 약을 투여하지 않지만, 덱사메타손의 투여가 계획된 날에는 40mg을 경구투여 한다.

투여 일정은 다음의 표 1에 제시되어 있다.

표 1. 레날리도마이드 및 덱사메타손과 병용투여 시 권장되는 이 약의 투여 일정

주기	주기 1, 2 28일 주기				주기 3 이후 28일 주기			
해당 주기의 일자	1	8	15	22	1	8	15	22
전약물처치[주1)]	v	v	v	v	v		v	
엘로투주맙(mg/kg) 정맥주사	10	10	10	10	10		10	
레날리도마이드(25mg) 경구투여[주2)]	1-21일차				1-21일차			
덱사메타손(mg) 경구투여[주3)]	28	28	28	28	28	40	28	40
해당 주기의 일자	1	8	15	22	1	8	15	22

주1) 이 약 투여 전 45-90분에 전약물처치: 덱사메타손 8mg 정맥주사, H1 차단제: 디펜히드라민 (25-50mg 경구 또는 정맥투여) 또는 이와 동등약물; H2 차단제: 라니티딘 (50mg 정맥투여) 또는 이와 동등약물; 아세트아미노펜 (650-1000mg 경구투여)
주2) 이 약 투여 후 최소 2시간
주3) 이 약 투여 전 3에서 24시간 사이에 덱사메타손 (28mg) 경구투여

<u>이 약과 포말리도마이드 및 덱사메타손과의 병용요법</u>

주기 1, 2 (28일 주기)에서, 이 약의 권장용량은 매주 10mg/kg을 정맥투여하는 것이다. 주기 3 (28일 주기)부터는, 매 4주 간격으로 이 약 20mg/kg을 정맥투여한다. 이 약은 아래 명시된 포말리도마이드 및 저용량 덱사메타손 권장 용량과 함께 투여되어야 한다. 치료는 질환이 진행되거나, 수용 불가능한 독성이 발현될 때까지 지속되어야 한다.

덱사메타손은 다음과 같이 투여되어야 한다.

- 만 75세 이하의 환자에서 이 약을 투여하는 날에는, 이 약 투여 전 3시간에서 24시간 사이에 덱사메타손 28mg을 경구투여하고, 이 약 투여 전 45분에서 90분 사이에 8mg을 정맥투여한다. 만 75세를 초과하는 환자에서는 이 약 투여 전 3시간에서 24시간 사이에 덱사메타손 8mg을 경구투여하고, 이 약 투여 전 45분에서 90분 사이에 8mg을 정맥투여한다.
- 이 약을 투여하지 않고 덱사메타손만 투여하는 날에는 (주기 3 및 그 이후 주기의 8, 15, 22일), 만 75세 이하의 환자에서는 덱사메타손 40mg을 경구투여하고, 만 75세를 초과하는 환자에서는 20mg을 경구투여한다.

투여 일정은 다음의 표 2에 제시되어 있다.

표 2. 포말리도마이드 및 덱사메타손과 병용투여 시 권장되는 이 약의 투여 일정

주기	주기 1, 2 28일 주기				주기 3 이후 28일 주기			
해당 주기의 일자	1	8	15	22	1	8	15	22
전약물처치[주1)]	v	v	v	v	v			
엘로투주맙(mg/kg) 정맥주사	10	10	10	10	10			
포말리도마이드(4mg) 경구투여	1-21일차				1-21일차			
만 75세 이하에서 덱사메타손(mg) 경구투여[주2)]	28	28	28	28	28	40	40	40
만 75세 초과에서 덱사메타손(mg) 경구투여[주2)]	8	8	8	8	8	20	20	20
만 75세 이하에서 덱사메타손(mg) 정맥투여[주3)]	8	8	8	8	8			
만 75세 초과에서 덱사메타손(mg) 정맥투여[주3)]	8	8	8	8	8			

주1) 이 약 투여 전 45-90분에 전약물처치: 덱사메타손 8mg 정맥주사, H1 차단제: 디펜히드라민 (25-50mg 경구 또는 정맥투여) 또는 이와 동등약물; H2 차단제: 라니티딘 (50mg 정맥투여 또는 150mg 경구투여) 또는 이와 동등약물; 아세트아미노펜 (650-1000mg 경구투여)

주2) 이 약 투여 전 3에서 24시간 사이에 덱사메타손 경구투여

주3) 이 약 투여 전 45에서 90분 사이에 덱사메타손 정맥투여

<u>이 약 10mg/kg의 투여 속도</u>

이 약은 분당 0.5mL의 투여 속도로 시작되어야 한다. 내약성이 좋다면, 투여속도는 표 3에 기술된 바와 같이 단계적으로 증가시킬 수 있다. 최대 투여속도는 분당 5mL을 넘어서는 안된다.

표 3. 이 약 10mg/mL의 투여 속도

주기 1, 투약 1		주기 1, 투약 2		주기 1, 투약 3 및 4 그리고 이후 모든 주기
시간 간격	속도	시간 간격	속도	속도
0-30분	0.5mL/분	0 - 30분	3mL/분	5mL/분*
30-60분	1 mL/분	≥ 30분	4mL/분	
≥60분	2 mL/분*	-	-	

* 이 약의 주입이 완료될 때까지 이 속도를 유지한다.

<u>이 약 20mg/mL의 투여 속도</u>

표 4. 이 약 20mg/mL의 투여 속도

투약 1		투약 2 및 이후 모든 투약
시간 간격	속도	속도
0-30분	3mL/분	5mL/분*
≥ 30분	4mL/분	

* 이 약의 주입이 완료될 때까지 이 속도를 유지한다.

2등급 이상의 주입반응이 발현되면, 이후 주입속도를 조정한다. ['용법용량 - 3. 투여 지연, 중지 또는 중단 항' 참고]

2. 사전약물처치

덱사메타손

이 약을 레날리도마이드 또는 포말리도마이드와 병용투여 시, 덱사메타손은 표 1 및 표 2에 나타난 바와 같이 경구 및 정맥 투여로 나누어 투여해야 한다.

기타 약물들

덱사메타손에 추가하여, 다음 사전 약물처치는 이 약 투여 전 45-90분에 이루어져야 한다.

- H1 차단제: 디펜히드라민 (25-50mg 경구 또는 정맥투여) 또는 이와 동등한 H1 차단제
- H2 차단제: 라니티딘 (50mg 정맥투여 혹은 150mg 경구투여) 또는 이와 동등한 H2 차단제
- 아세트아미노펜 (650-1000mg 경구투여)

3. 투여 지연, 중지 또는 중단

만일 요법 중 한 약물의 투여가 지연, 중지 또는 중단된다면, 다른 약물들의 치료는 계획된 대로 이루어질 것이다. 그러나, 만일 덱사메타손이 지연되거나 중단된다면, 이 약의 투여는 임상적인 판단(예, 과민반응의 위험성)에 근거하여 이루어져야 한다.

이 약을 주입하는 동안 2등급 이상의 주입 반응이 나타났다면, 투여는 중지되어야 한다. 1등급 이하로 해소되면, 이 약을 0.5mL/분의 속도로 재개하고 주입 반응이 일어났던 속도까지 내약성이 있는 한 매 30분마다 0.5mL/분씩 점진적으로 증가될 것이다. 만일 주입 반응이 다시 나타나지 않는다면, 증가된 요법은 재개될 수 있다. (표 3 및 표 4 참조)

주입 반응을 경험한 환자들은 이 약 주입이 끝난 후 2시간 동안 활력 징후를 매 30분마다 모니터링할 필요가 있다. 만일 주입반응이 일어난다면, 이 약 주입은 중지되어야 하고 같은 날에 다시 시작되어서는 안된다. ('사용상의 주의사항, 3. 일반적 주의, 1) 주입반응' 항을 참고) 매우 중대한 주입 반응은 이 약 치료의 영구적인 중단과 응급 처치를 필요로 할 수 있다.

덱사메타손과 레날리도마이드 및 포말리도마이드의 용량 지연과 변경은 임상적으로 지시된 바에 따라 수행되어야 한다.

4. 투여 방법

투여 용량 준비

환자의 체중에 근거하여 10mg/kg 및 20mg/kg 용량에 필요한 용량(mg)을 계산하고 필요한 바이알 수를 정한다. 이 약의 각 바이알을 무균적으로 표 5와 같이 조제한다.

표 5. 이 약의 용해 방법

함량	용해에 필요한 주사용수의 양	바이알 중 용해된 이 약의 최종 부피 (고형체 차지 부피 포함)	용해 후 농도
300 mg 바이알	13.0 mL	13.6 mL	25 mg/mL

400 mg 바이알	17.0 mL	17.6 mL	25 mg/mL

희석

일단 용해가 완료되면, 계산된 용량에 따라 각 바이알에서 필요한 부피를 취하는데 최대 400mg 바이알 중 16mL를, 300mg 바이알 중 12mL를 취한다. 취한 용액을 0.9% 염화나트륨 주사나 5% 포도당 용액으로 폴리염화비닐 또는 폴리올레핀으로 만들어진 백에 추가 희석한다. 최종 주입 농도는 1mg/mL에서 6mg/mL 사이로 조절되어야 한다. 생리식염액 또는 5% 포도당 용액의 양은 이 약의 어떠한 주어지는 용량에 대해서도 환자 체중의 5mL/kg를 넘지 않도록 조정되어야 한다.

사용상의 주의사항

1. 다음 환자에게 투여하지 말 것

1) 이 약이나 이 약의 성분에 과민반응이 있는 환자.

2) 이 약은 다른 약물과 병용하여 사용되므로, 이러한 약물에 적용되는 금기사항이 이 약의 병용요법에도 동일하게 적용될 수 있다. 이 약의 병용요법에 사용되는 모든 약물들의 처방 정보는 치료를 시작하기 전 상의되어야 한다.

2. 약물이상반응

1) 임상적 경험

아래에 기술된 안전성 자료는 이 약을 다른 항-골수종 약물들과 다양한 용도로 병용하여 다양한 용량으로 노출한 결과를 반영한 것이다(N=682). 대부분의 이상반응은 경미하거나 중등도였다(1 또는 2등급).

임상시험에서 이 약을 투여받은 다발골수종 환자들에게서 보고된 이상반응은 표 6과 같다.

이러한 반응들은 빈도에 따라 기관별로 제시되었다. 빈도는 다음과 같이 정의 된다: 매우 흔하게 (>1/10); 흔하게 (≥1/100에서 <1/10); 때때로; (≥1/1,000에서 <1/100); 드물게 (≥1/10,000에서 <1/1,000); 매우 드물게 (<1/10,000)

표 6. 이 약으로 치료받은 다발골수종 환자에서의 이상반응

기관명	이상반응	전체 빈도	3/4 등급 빈도
감염 및 감염증	대상포진주1)	흔하게	때때로
	비인두염	매우 흔하게	보고되지 않음
	폐렴주2)	매우 흔하게	흔하게
	상기도감염	매우 흔하게	흔하게
혈액 및 림프계 질환	림프구 감소증 (림프구 수 감소 포함)	매우 흔하게	흔하게
면역계 질환	과민 반응	흔하게	때때로
정신 질환	기분 변화	흔하게	

신경계 질환	감각저하	흔하게	때때로
호흡기계, 흉부 및 종격동 질환	기침 (객담이 있는 기침, 상기도 기침 증후군 포함)	매우 흔하게	때때로
피부 및 피하조직 질환	야간 발한	흔하게	
일반 질환 및 투여 부위 질환	흉통	흔하게	흔하게
검사상 질환	체중 감소	매우 흔하게	때때로
상해, 중독 및 절차적 합병증	주입 관련 반응	흔하게	때때로

주1) 대상포진은 다음을 포함한다: 대상포진, 구강헤르페스, 헤르페스 바이러스 감염증
주2) 폐렴은 다음을 포함한다: 폐렴, 비정형 폐렴, 기관지폐렴, 대엽성 폐렴, 세균성 폐렴, 진균성 폐렴, 폐렴 인플루엔자, 폐렴구균 폐렴

2) 면역원성

모든 치료 단백질과 마찬가지로, 이 약에 대한 면역원성의 잠재성이 있다.

이 약과 레날리도마이드 및 덱사메타손과의 병용요법

이 약으로 치료받고 항-약물 항체의 존재에 대한 평가가 가능한 네 개의 임상시험에 걸친 390명의 피험자들 중, 72명의 피험자들(18.5%)은 전기적 화학발광(electrochemiluminescent, ECL) 분석에서 치료 발생 항-약물 항체에 대하여 양성이었다. 중화 항체는 CA204004 임상시험에서 299명의 피험자 중 19명에서 검출되었다. 대부분의 피험자들에게서, 면역원성은 치료 초기에 발생하였고 일시적이었으며, 2에서 4개월 내에 해소되었다. 집단약동학 및 노출-반응 분석에 근거하였을 때, 항-약물 항체 생성과 관련한 약동학, 유효성, 혹은 독성 양상의 변화의 분명한 증거는 없었다.

이 약과 포말리도마이드 및 덱사메타손과의 병용요법

이 약으로 치료받고 항-약물 항체의 존재에 대한 평가가 가능한 53명의 피험자들 중, 19명의 피험자들(36%)이 전기적 화학발광(ECL) 분석에서 치료 발생 항-약물 항체에 대하여 양성이었다. 이 19명의 피험자들에서, 대부분의 피험자들에게서, 항-약물 항체는 이 약 처치 시작 후 2개월 이내에 발생하였다. 19명중 18명의 피험자에서 (95%) 항-약물 항체는 2-3개월 내에 해소되었다. 다발골수종에서의 무작위배정 시험에서 중화 항체의 존재를 평가하였을 때, 처치 후 53명 중 2명의 환자에서 중화 항체가 검출되었다.

3. 일반적 주의

1) 주입 반응

이 약은 주입 반응을 유발할 수 있다. 주입 반응은 임상 CA204004에서 이 약과 함께 레날리도마이드와 덱사메타손으로 치료받은 피험자의 약 10% (33/318)에서 보고되었다. 모든 주입 반응은 ≤3등급이었다. 3등급의 주입 반응은 1%의 환자에게서 나타났다. 주입 반응의 가장 흔한 증상은 발열, 오한 그리고 고혈압이었다. 이 임상시험에서, 5%의 환자는 주입 반응으로 인해 중간값 25분에 이 약 투약 중단을 요했고, 1%의 환자는 주입 반응으로 인해 시험을 중단하였다. 주입 반응을 경험한 피험자 중, 70% (23/33)의 환자들은 첫 투약 시 주입 반응을 경험하였다.

임상 CA204125에서 주입 반응은 이 약과 포말리도마이드 및 덱사메타손을 투여받은 환자 중 약 3%에서 보고되었다. 모든 보고된 주입 반응은 1등급 또는 2등급이었으며, 첫 번째 처치 주기 중에

발생하였다. 이 임상시험에서 주입 반응으로 인하여 중단한 환자는 없었다.
덱사메타손, H1 차단제, H2 차단제 및 아세트아미노펜을 포함하는 전약물처치가 이 약 주입 전 실시되어야 한다. [용법용량 2.항 참조]
2등급 이상의 주입 반응이 나타나는 경우, 이 약의 투약이 중단되어야 하고, 적절한 의학적, 그리고 보조적 조치가 이루어져야 한다. 활력 징후는 이 약 주입이 끝나고 2시간동안 30분 간격으로 모니터링 되어야 한다. 회복이 되면 (≤1등급) 이 약은 최초 주입 속도 분당 0.5mL로 다시 재개될 수 있다. 만일 증상이 나타나지 않을 경우, 주입 속도는 매 30분마다 증가시켜서 분당 최대 5mL 까지 증가할 수 있다. [용법용량 3.항 참조]
매우 중증의 주입 반응은 이 약의 영구적인 중단과 응급 치료를 요할 수 있다. 경미한 주입 반응이 있는 환자들은 투여 속도를 감소하고 면밀하게 모니터링 하면서 이 약을 투여 받을 수 있다.

2) 이 약과의 병용투여 약물

이 약은 다른 의약품과 병용하여 사용된다; 따라서, 병용 투여하는 약물에 적용되는 경고 및 주의사항이 이 약의 병용 치료에도 적용되며, 이는 태아 손상의 잠재적 위험, 정액과 혈액에의 존재 및 전달, 혈액 그리고/또는 정자의 기증 금지를 포함한다. 이 약과 병용하여 사용되는 모든 약물에 대한 전체 처방 정보는 치료를 시작하기 전에 고려되어야 한다. [5.1) 임부 및 5.2) 수유부 항 참고]

3) 감염

폐렴을 포함하여 감염의 발생빈도가 대조군 대비 이 약의 투여에서 더 높았다. 다발골수종 환자에 대한 대규모 임상시험에서(N=635), 감염이 이 약과 레날리도마이드 및 덱사메타손과 병용 투여한(E-Ld) 환자의 81.4%, 레날리도마이드 및 덱사메타손(Ld) 투여에서 74.4% 가 보고되었다. 3-4 등급의 감염이 E-Ld 및 Ld 투여 환자의 28% 및 24.3%에서 각각 확인되었다. 치명적인 감염이 드물게 있었고, E-Ld 투여환자의 2.5%, Ld 투여환자의 2.2%에서 보고되었다.
다발골수종 환자에 대한 임상시험에서(N=115), 이 약과 포말리도마이드 및 덱사메타손을(E-Pd) 병용투여 받은 군에서는 환자의 65%에서 감염이 보고되었으며, 포말리도마이드와 덱사메타손만(Pd) 투여받은 군에서는 65.5%가 보고되었다. 3-4등급의 감염은 E-Pd 및 Pd군에서 각각 13.3%와 21.8%가 보고되었다. 감염으로 인한 중단은 E-Pd 투여환자의 6.7%, Pd 투여환자의 5.5%에서 발생하였다. 치명적인 감염은 E-Pd 군에서 5.0%, Pd 군에서 3.6%가 발생하였다.
감염의 발생에 대하여 환자를 모니터하고 신속하게 처치하도록 한다.

4) 이차성 원발암

다발골수종 환자에 대한 임상시험에서(N=635), 침습적인 이차성 원발암(SPM, Second Primary Malignancies)이 E-Ld 투여된 환자(N=318)의 6.9% 및 Ld 투여된 환자(N=317)의 4.1%에서 관찰되었다. 혈액학적 악성종양의 비율은 E-Ld 및 Ld 투여군이 동일하였다 (1.6%). 고형암은 E-Ld 및 Ld 투여 환자에서 각각 2.5% 및 1.9% 보고되었다. 흑색종이 아닌 피부암은 E-Ld 및 Ld 투여 환자에서 각각 3.1% 및 1.6% 보고되었다.
다발골수종 환자에 대한 임상시험에서(N=115), SPM은 Pd를 투여받은 환자의 1.8%에서 관찰되었으며, E-Pd를 투여받은 환자에서는 관찰되지 않았다.
환자에서 이차성 원발암 발생에 대하여 환자를 모니터하여야 한다.

4. 상호작용

이 약으로 실시된 정식적인 약물동력학적 약물 상호작용 임상시험은 없다. 이 약은 인체화된 단클론 항체이다. 단클론항체들은 사이토크롬 P450 (CYP) 효소나 다른 약물을 대사시키는 효소에 의해 대사되지 않기 때문에, 병용 의약품에 의한 이러한 효소의 억제 혹은 유도는 이 약의 약물동력학에 영향을 줄 것으로 예상되지 않는다. 따라서, 이 약은 약물동력학에 기반한 상호작용을 가질 것으로 예상되지 않는다.

5. 임부, 수유부, 소아 및 고령자에 대한 투여

1) 임부

엘로투주맙

이 약을 가지고 실시한 동물 생식 시험은 없다. 임신 중인 여성에게 투여되었을 때 이 약이 태아에 대한 유해성을 초래하거나 생식 기능에 영향을 줄 수 있는지는 알려진 바 없다. 이 약은 임상적 유익성이 잠재적 위험성을 상회하지 않는 한 임신 중이거나 효과적인 피임법을 사용하지 않는 가임 여성에게 추천되지 않는다. 이 약으로 치료받는 동안 가임 여성은 임신이 되지 않도록 주의해야 한다. 이 약은 명백하게 필요할 경우에만 임신 중인 여성에게 투여되어야 한다.

병용 제품과의 사용

이 약을 레날리도마이드 또는 포말리도마이드와 병용할 때 태아 손상의 위험이 있으며, 이는 이러한 약물과 관련된 중대한 생명을 위협하는 선천성 기형을 포함한다. 임신테스트 및 피임을 포함하여 피임과 관련된 요건을 따라야 한다. 레날리도마이드 및 포말리도마이드는 이를 투여 받는 환자의 혈액과 정액에 존재한다. 추가적인 상세한 정액에의 존재와 이행으로 인한 피임과 관련된 요건에 대해서는 레날리도마이드 및 포말리도마이드의 전체 처방 정보를 참고한다.

2) 수유부

이 약이 인체 유즙으로 분비되는지는 알려지지 않았다. 공개 문헌은 유즙 중 항체는 신생아와 영아의 혈액 중에 상당한 양이 들어가지는 않는 것을 뒷받침한다. 그러나, 많은 약물들이 인체 모유를 통해 분비되고, 이 약으로부터의 유아에게서 중대한 이상 반응의 잠재성 때문에 유아에게 발생학적 및 보건상의 유익성은 수유부의 이 약에 대한 임상적 필요성과 함께 고려되어야 하고, 모유를 먹는 아이 또는 근본적인 수유부의 상황으로부터의 잠재적인 부정적 영향이 고려되어야 한다.

3) 소아에 대한 투여

이 약의 소아에 대한 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

4) 고령자에 대한 투여

다발골수종 환자에 대한 임상 CA204004에서 치료군 646명의 환자 중 57%는 만 65세 혹은 그 이상이었다. 만 65세 이상의 환자의 수는 치료군간 유사하였으며, 만 65세 이상의 고령자와 그보다 어린 환자군(만 65세 미만) 간 관찰된 안전성 혹은 유효성의 전반적인 차이는 없었다.

임상 CA204125에서 치료군 117명의 환자 중 62%는 만 65세 이상이었다. 만 65세 이상의 환자의 수는 치료군간 유사하였으며, 만 65세 이상의 고령자와 그보다 어린 환자군(만 65세 미만) 간 관찰된 안전성 혹은 유효성의 전반적인 차이는 없었다.

6. 신장애 환자에 대한 투여

이 약을 신기능이 저하된 환자에 대하여 평가한 임상시험에서, 이 약을 레날리도마이드 및 덱사메타손과 병용한 약물동력학은 정상적인 신기능을 가진 환자, 투석을 요하지 않는 중증의 신장애 환자 또는 투석을 요하는 말기 신기능부전 환자 간 유의한 차이가 관찰되지 않았다. 이 약의 용량 조절은 경미한, 혹은 중증의 신부전, 혹은 투석을 요하는 말기 신부전 환자에게서 요구되지 않았다.

7. 간장애 환자에 대한 투여

이 약은 IgG1 단클론항체로, 다른 항체들과 유사하게 다양한 경로로 배설된다. 간을 통한 배설은 전체 배설 중 중요한 역할을 할 것으로 예상되지 않는다. 집단약동학 분석 결과에 근거하여, 이 약을 경미한 간기능 부전 환자에게 사용할 때 용량 조절은 요구되지 않는다. 이 약은 중등도 내지 중증의 간기능부전 환자에게 연구되지 않았다.

8. 과량 투여

한 명의 환자가 레날리도마이드와 덱사메타손 병용 시 이 약을 23.3mg/kg으로 과량투여 받았다. 이 환자는 주입 반응, 징후가 없었고, 과량투여로 인한 어떠한 처치도 요하지 않았으며 이 약의 치료를 지속할 수 있었다.

최대 내약 용량은 정해지지 않았다. 임상시험에서, 대략 78명의 환자들이 명백한 독성반응 없이 이 약 20mg/kg을 투여 받았다.

과량 투여 시 환자들은 이상반응의 증상 및 징후를 면밀히 모니터링 받아야 하고 적절한 증상의 처치를 동원하여야 한다.

9. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 재용해 후 보관 및 유효기간

차광하여 원래의 용기에 보관한다. 얼리거나 흔들지 않는다.

용액: 재용해된 용액의 물리화학적 안정성은 2℃~8℃의 냉장 조건에서 24시간 동안 입증되었다.

미생물학적인 관점에서, 제품은 가능한 빨리 사용되어야 하며, 상온에 보관하였을 때 주입 시간을 포함하여 8시간 이내에 사용되어야 한다.

2) 용액 조제

이 약 각 바이알을 18게이지 또는 그보다 작은 바늘(예. 17-15게이지)이 달린 적절한 크기의 시린지로 무균적으로 용해한다. 멸균 주사용수를 적용할 때 약간의 반동성 압력을 느낄 수 있는데 이는 정상적인 것으로 간주된다. 바이알을 바르게 들고 동결건조된 덩어리를 녹이기 위해 바이알을 회전하면서 흔들어 준다. 바이알 상단이나 마개에 존재할 수 있는 가루를 용해하기 위해 바이알을 몇 분간 거꾸로 둔다. 강하게 교반하는 것은 피한다. 흔들지 않도록 한다. 동결건조된 분말은 10분 이내에 용해되어야 한다.

남은 고형물이 완전히 용해된 후, 재용해된 용액을 5에서 10분간 세워둔다. 재용해된 용액은 무색에서 연한 황색의 투명하거나 약간 유백색이 된다. 주사용 제품들은 용액과 용기가 허용하는 한 투여 전 육안으로 입자와 색깔을 검사하여야 한다. 만일 입자가 있거나 변색이 관찰되면 용액을 폐기한다.

3) 희석

필요량만큼 취한 재용해된 용액을 폴리염화비닐 혹은 폴리올레핀으로 만들어진 주입 백에 희석한다. 이

약의 전체 투여 과정은 주입 세트와 자동 주입 펌프가 달린 멸균의 비발열성의 저단백결합 필터 (공경 0.2-1.2μm)로 투약되어야 한다.
이 약의 주입은 이 약의 분말이 재용해된 뒤 24시간 이내에 완료되어야 한다. 만일 즉시 사용되지 않으면, 주입 용액은 2℃~8℃의 냉장 조건에 차광하여 24시간까지 (총 24시간 중 최대 8시간 동안은 실온: 20°-25°C, 실내광에서 보관 가능함) 보관될 수 있다.
이 약을 다른 약물과 혼합하거나, 혼합하여 주입하여서는 안된다. 이 약을 다른 약물과 병용투여 하기 위한 물리 혹은 생화학적 적합성 시험은 실시되지 않았다.

10. 전문가를 위한 정보

임상정보

1) 이 약과 포말리도마이드 및 덱사메타손과의 병용요법 (CA204125)

CA204125는 이전에 레날리도마이드와 프로테아좀억제제(PI)를 포함한 두 가지 이상의 치료를 받고 마지막 치료일로부터 60일 이내에 질병 진행이 있었던 불응성 또는 재발성 및 불응성 다발골수종 환자를 대상으로 이 약을 포말리도마이드 및 덱사메타손을 병용(E-Pd)하였을 때 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 무작위배정, 공개 시험이다. 피험자가 레날리도마이드 및 PI를 처치받고 60일 이내에 및 마지막 처치를 받고 60일 이내에 진행되었을 때 불응성으로, 레날리도마이드 및 PI를 포함한 이전 치료에 최소한 부분 반응을 달성하였으나 6개월 이내에 진행되고 마지막 치료를 끝낸 후 60일 이내에 진행성 질환이 발생하였을 때 재발성 및 불응성으로 봤다. 2등급 이상의 말초신경병증이 있는 환자는 E-Pd를 사용한 이 임상시험에서 제외되었다.

총 117 명의 피험자가 1:1 비율로 무작위배정 되었다: 엘로투주맙, 포말리도마이드 및 덱사메타손 병용 (E-Pd) 60명, 포말리도마이드 및 덱사메타손 병용 (Pd) 57명. 처치는 질병이 진행되거나 수용 불가능한 독성이 발현될 때까지 4주 주기 (28일 주기)로 투여되었다. 첫 2주기 동안은 엘로투주맙 10mg/kg을 매주, 이후에는 20mg/kg을 매 4주 간격으로 정맥으로 투여하였다.

덱사메타손은 각 주기의 1, 8, 15 및 22일에 투여하였다. 이 약을 투여하는 주에는, 덱사메타손은 이 약을 투여하기 전에 분할 용량으로 투여되었다: 만 75세 이하의 피험자는 경구 용량으로 28mg 및 정맥투여 용량으로 8mg, 만 75세를 초과하는 피험자는 경구 용량으로 8mg 및 정맥투여 용량으로 8mg. 이 약을 투여하지 않는 주 및 대조군에서는, 덱사메타손을 만 75세 이하의 피험자에서는 경구 용량으로 40mg을 만 75세를 초과하는 피험자에서는 경구 용량으로 20mg을 투여하였다. 종양 반응 평가는 매 4주마다 수행되었다. 인구통계학적 및 기저 특성은 투여군 간에 유사하였다. 연령의 중앙값은 만 67세 (만 36 - 81세 범위); 피험자의 62%는 만 65세 이상; 피험자의 57%는 남성; 연구 집단의 77%는 백인, 21%는 아시아인, 1%는 흑인이었다. International Staging System (ISS) 상 피험자의 50%는 1단계, 38%는 2단계, 12%는 3단계였다. FISH법에 의해 결정된 del(17p), t(4;14) 및 t(14;16) 염색체 이상은 각각 5%, 11% 및 7%의 피험자에서 나타났다. 11명(9.4%)의 피험자는 고위험 골수종을 가지고 있었다. 이전 치료를 받은 횟수의 중앙값은 3회였다. 87%의 피험자는 레날리도마이드에 불응성이었고, 80%는 PI에 불응성, 70%는 레날리도마이드 및 PI 모두에 불응성이었다. 이전 치료는 골수 이식 (55%), 보르테조밉 (100%), 레날리도마이드 (99%), 사이클로포스파마이드 (66%), 멜팔란 (63%), 카르필조밉 (21%), 익사조밉 (6%), 및 다라투무맙 (3%)를 포함하였다.

치료 주기의 중간값은 E-Pd군은 9회, Pd군은 5회였다. 일차평가변수는 modified International Myeloma Working Group (IMWG) 기준에 따라 연구자에 의해 평가된 PFS였다. ITT에서 PFS 중간값은 E-Pd군에서

10.25개월 (95% CI: 5.59, NE), Pd군에서 4.67개월 (95% CI: 2.83, 7.16) 이었다. PFS 및 ORR은 IRC에 의해서도 평가되었다.

연구자 및 IRC에 의해 평가된 PFS 결과를 표 7.에 요약하였다. (최소 추적관찰 기간 9.1개월) 연구자에 의해 평가된 PFS의 Kaplan-Meier 곡선은 그림 1.에 제시되어 있다.

표 7. CA204125의 유효성 결과

	연구자 평가		IRC 평가[f]	
	E-Pd N=60	Pd N=57	E-Pd N=60	Pd N=57
PFS (ITT)				
Hazard Ratio [95% CI]	0.54 [0.34, 0.86]		0.51 [0.32, 0.82]	
Stratified log-rank test p-value[a]	0.0078		0.0043	
Median PFS in months [95% CI]	10.25 [5.59, NE]	4.67 [2.83, 7.16]	10.25 [6.54, NE]	4.70 [2.83, 7.62]
Response				
Overall Response (ORR)[b] n (%) [95% CI]	35 (53.3) [40.4, 66.3]	15 (26.3) [15.5, 39.7]	35 (58.3) [44.9, 70.9]	14 (24.6) [14.1, 37.8]
p-value[c]	0.0029		0.0002	
Complete Response (CR + sCR)[d] n (%)	5 (8.3)[e]	1 (1.8)	0 (0.0)[e]	0 (0.0)
Very Good Partial Response (VGPR) n (%)	7 (11.7)	4 (7.0)	9 (15.0)	5 (8.8)
Partial Response (RR/PR) n (%)	20 (33.3)	10 (17.5)	26 (43.3)	9 (15.8)
Combined Responses (CR + sCR + VGPR) n (%)	12 (20.0)	5 (8.8)	9 (15.0)	5 (8.8)

a 시험 참여 시 질병의 단계 (International Staging System I-II vs III) 및 무작위배정 시 이전에 치료를 받은 횟수 (2-3 vs ≥4)로 층화하여 log-rank test로 구한 p-value

b modified International Myeloma Working Group (IMWG) 기준

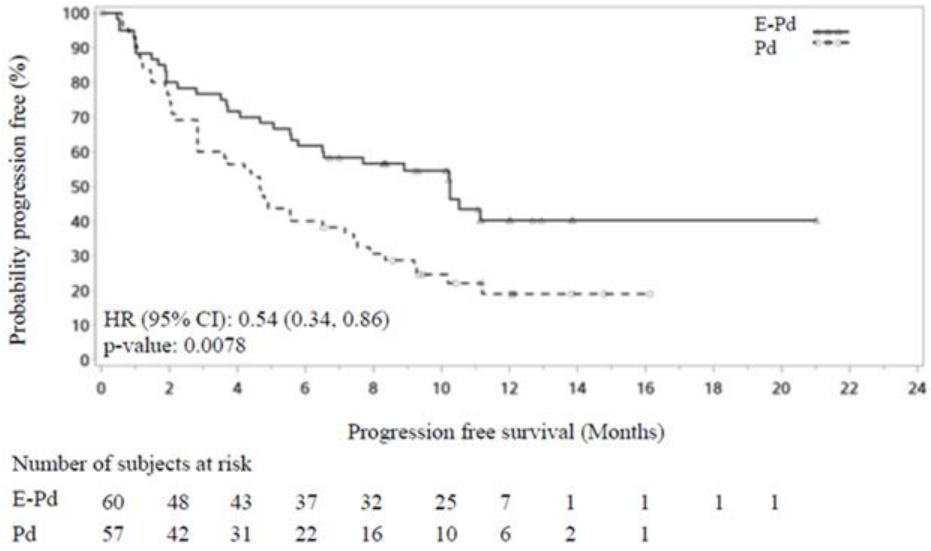
c 시험 참여 시 질병의 단계 (International Staging System I-II vs III) 및 무작위배정 시 이전에 치료를 받은 횟수 (2-3 vs ≥4)로 층화하여 Cochran-Mantel-Haenszel chi-square test로 구한 p-value

d Complete response (CR) + stringent complete response (sCR)

e E-Pd군의 Complete response rate는 면역고정 분석 및 혈청단백 전기영동 분석 시 엘로투주맙 단일항체의 간섭으로 인해 과소평가 되었을 수 있음

f IRC 평가는 사후검정으로 평가되었음.

그림 1. CA204125에서 연구자에 의해 평가된 무진행 생존



연구자에 의해 평가된 ITT에서 PFS는 연령 (< 만 65세 vs. ≥ 만 65세), 인종, ISS 단계, 이전 치료, 이식, 위험범주, ECOG 수행능력, 크레아티닌 청소율 및 염색체 이상을 포함한 여러 하위그룹에서도 평가되었다. 평가된 하위그룹에 상관없이, PFS는 일반적으로 치료군의 ITT 그룹에서 관찰된 것과 일치하였다. 하지만, 다른 하위그 룹 안에서 관찰된 일관된 효과는 다른 하위그룹에 포함된 환자의 수의 제한이 평가를 방해하기 때문에 주의해서 받아들여야 한다.

포장단위

300mg: 1vial/carton,

400mg: 1vial/carton

저장방법

밀봉용기, 냉장보관 (2~8℃)

사용기간

제조일로부터 36개월

수입(수입자)

(유)한국비엠에스제약, 대한민국

서울시 강남구 테헤란로 504 해성빌딩 12층

전공정위탁제조(제조의뢰자)

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, 아일랜드

Plaza 254, Blanchardstown Corporate Park 2, Dublin 15, D15 T867, Ireland

일부공정위탁제조(제조자)

Bristol-Myers Squibb Company, 미국

6000 Thompson Road East Syracuse, New York 13057 USA (원액)

일부공정위탁제조(제조자)

Bristol-Myers Squibb Company, 미국

38 Jackson Road, Devens, Massachusetts 01434, USA (원액)

일부공정위탁제조(제조자)

Bristol-Myers Squibb Holdings Pharma Ltd. Liability Company, 푸에르토리코

Road 686, Km 2.3 Bo. Tierras Nuevas Manati, Puerto Rico 00674 (완제)

일부공정위탁제조(제조자)

Catalent Anagni S.R.L., 이탈리아

Localita' Fontana del Ceraso SNC, Strada Provinciale Casilina, 41, 03012 Anagni (FR), Italy(2차 포장)

개정년월일: 2020년 7월 7일