

맵테라피하주사(리톡시맵)(유전자재조합)



전문의약품

원료약품 및 그 분량

맵테라 피하주사 1400 밀리그램

이 약 1 바이알(11.7 밀리리터) 중

유효성분: 리톡시맵(별규)..... 1400mg

첨가제(안정(화)제): L-메티오닌..... 17.4mg

기타 첨가제: 재조합 인간 히알루로니다제, 주사용수, 폴리소르베이트 80, a,a-트레할로스이수화물, L-히스티딘, L-히스티딘염산염일수화물

맵테라 피하주사 1600 밀리그램

이 약 1 바이알(13.4 밀리리터) 중

유효성분: 리톡시맵(별규)..... 1600mg

첨가제(안정(화)제): L-메티오닌..... 20.0mg

기타 첨가제: 재조합 인간 히알루로니다제, 주사용수, 폴리소르베이트 80, a,a-트레할로스이수화물, L-히스티딘, L-히스티딘염산염일수화물

성상

무색내지 황색의 맑거나 유백색인 액체가 충전된 무색투명한 바이알 주사제

효능·효과:

○ 림프종 (맵테라 피하주사 1400 밀리그램)

- 재발성 또는 화학요법 내성인 여포형 림프종(B 세포 비호지킨 림프종 IWF 분류 중 B, C, D 형)

- 이전에 치료받은 적이 없는 여포형 림프종에서 화학요법과 병용투여

- 여포형 림프종에서 유도요법 실시 후 유지요법

- CD20 양성인 미만형 대형 B 세포 비호지킨 림프종(DLCL)[CHOP 화학요법(cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisolone 으로 구성, 8 주기 투여)과 병용하여 투여해야 한다.]

○ 만성 림프구성 백혈병 (맵테라 피하주사 1600 밀리그램)

- 이전에 치료받은 적이 없거나 재발성/불응성인 만성 림프구성 백혈병에서 화학요법과 병용투여

용법·용량

투여 전 투여하려는 제형(정맥 또는 피하주사) 및 함량이 환자에 처방된 것이 맞는지 제품라벨을 확인하여야 한다. 이 약은 정맥주사용이 아니다.

맵테라 피하주사 1400 밀리그램은 비호지킨 림프종에 한하여 사용된다. 맵테라 피하주사 1600 밀리그램은 만성 림프구성 백혈병에 한하여 사용된다.

맵테라 피하주사 1400 밀리그램은 약 5 분간 투여한다. 맵테라 피하주사 1600 밀리그램은 약 7 분간 투여한다.

매회 이 약 투여 30-60 분전에 해열진통제(아세트아미노펜 등) 및 항히스타민제(디펜히드라민 등)를 투여하여야 한다. 특히 이 약이 스테로이드가 포함된 화학요법과 병용투여되지 않는다면, 글루코코르티코이드 전처리를 고려해야 한다.

이 약은 피하주사로만 투여해야 한다. 피하 주사침이 막힐 가능성이 있으므로 이를 방지하기 위해 투여 직전에 주사기에 주사침을 부착한다.

복부에 주사한다. 붉거나 멍들거나 아프거나 딱딱한 피부, 또는 모반(moles)이나 상처가 있는 부위에 절대 주사하지 않는다. 다른 부위에 주사했던 자료가 없으므로 주사는 복부에 한정한다.

이 약 투여 중 다른 피하주사약물을 투여 할 경우, 이 약 주사 부위와 다른 곳에 주사하는 것이 바람직하다. 만약 주사하는 도중에 멈추었을 경우 적절히 같은 부위 또는 다른 부위에 다시 주사할 수 있다.

치료기간 중 용량조정 감량은 바람직하지 않다. 이 약을 화학요법과 병용투여하는 경우 화학요법제의 감량지침을 적용하도록 한다.

○ 림프종 (맵테라 피하주사 1400 밀리그램)

1. 여포형 비호지킨 림프종

모든 환자는 맵테라 정맥 투여제제로 첫 번째 용량을 투여해야 한다. 첫 주기에 주입관련 반응을 경험할 위험이 가장 높다. 맵테라 정맥 점적투여로 치료를 시작하는 것은 주입을 천천히 하거나 멈춤으로써 주입관련 반응을 좀 더 다루기 쉽게 한다. 두 번째 또는 후속 주기에 이 약을 투여한다.

첫 번째 투여: 정맥 제제

첫 번째 투여로 체표면적 m^2 당 맵테라 정맥제제 375 mg 을 점적 주입한다.

이후 투여: 피하 제제

맵테라 정맥 투여제제 전체용량을 투여하지 못한 경우에는 맵테라 정맥점적 전체 용량을 모두 투여 할 수 있을 때까지 후속 주기에 정맥투여를 지속한다. 맵테라 정맥 투여제제 전체 용량을 투여한 환자는 두 번째 또는 후속 주기에 이 약을 피하투여할 수 있다.

● 병용요법

- 이전에 치료받은 적이 없거나 재발성/불응성인 여포형 비호지킨 림프종 환자에서 유도요법으로 화학요법과 병용할 경우 첫 주기에 맵테라 정맥제제를 체표면적 m^2 당 375mg 씩 투여하고 이후 주기 부터 이 약을 주기 당 고정용량 1400mg 씩 8 주기까지 투여한다.

- 이 약은 글루코코르티코이드 정맥 투여 후(해당되는 경우만), 매 화학요법 투여 주기 제 1 일에 투여한다.

● 유지요법

- 이전에 치료받은 적이 없는 여포형 림프종 : 유도요법에 반응하는 환자에게 2 개월에 한 번씩 이 약 고정 용량 1400mg 을 질한 진행시까지 또는 최대 2 년간 유지요법으로 투여한다(유도요법 마지막 투여로부터 2 개월 후 유지요법 시작, 최대 12 회 주입).

- 재발성/불응성 여포형 림프종 환자 : 유도요법에 반응하는 환자에게 3 개월에 한 번씩 이 약 고정용량 1400mg 을 질한 진행시까지 또는 최대 2 년간 유지요법으로 투여한다(유도요법 마지막 투여로부터 3 개월 후 유지요법 시작, 최대 8 회 주입).

2. 미만형 대형 B 세포 비호지킨 림프종

모든 환자는 맵테라 정맥 투여제제로 첫 번째 용량을 투여해야 한다. 첫 주기에 주입관련반응을 경험할 위험이 가장 높다. 맵테라 정맥 점적투여로 치료를 시작하는 것은 주입을 천천히 하거나 멈춤으로써 주입관련 반응을 좀 더 다루기 쉽게 한다. 두 번째 또는 후속 주기에 이 약을 투여한다.

미만형 대형 B 세포 비호지킨 림프종 환자에게 이 약 1400mg 을 CHOP 화학요법과 병용하여 투여한다(다른 화학요법과의 병용투여에 대한 안전성 및 유효성은 확인된 바 없다).

첫 번째 투여: 정맥 제제

첫 번째 투여로 체표면적 m^2 당 맵테라 정맥제제 375 mg 을 점적 주입한다.

이후 투여: 피하 제제

맵테라 정맥 투여제제 전체용량을 투여하지 못한 경우에는 맵테라 정맥점적 전체용량을 모두 투여할 수 있을 때까지 후속 주기에 도 정맥투여를 지속한다. 맵테라 정맥 투여제제 전체 용량을 투여한 환자는 두 번째 또는 후속 주기에 이 약을 피하투여할 수 있다.

CHOP 의 글루코코르티코이드 구성 약물을 정맥 투여 후에, 이 약을 체표면적에 관계없이 고정용량 1400mg 으로 환자의 각 투여 주기 제 1 일에 8 주기 동안 투여한다. 다른 화학요법 구성약물들은 이 약 주입 후에 투여해야 한다.(CHOP 과 맵테라 정맥 투여제제 1 주기, CHOP 과 이 약 7 주기: 총 8 주기)

○ 만성 림프구성 백혈병 (맵테라 피하주사 1600 밀리그램)

만성 림프구성 백혈병 환자에서 종양 용해 증후군의 위험을 감소시키기 위해 치료 시작 48 시간 전 적절한 수분공급 및 요산생성억제제 투여를 통한 예방요법이 권장된다. 림프구수가 $25 \times 10^9/L$ 초과인 만성 림프구성 백혈병 환자의 경우 급성 주입반응 및/또는 사이토카인 분비 증후군의 발생률 및 그 정도를 감소시키기 위해 프레드니손/프레드니솔론 100 mg 을 이 약 주입 직전에 투여하는 것이 권장된다.

모든 환자는 맵테라 정맥 투여제제로 첫 번째 용량을 투여해야 한다. 첫 주기에 주입관련반응을 경험할 위험이 가장 높다. 맵테라 정맥점적투여로 투여를 시작하는 것은 주입을 천천히 하거나 멈춤으로써 주입관련 반응을 좀 더 다루기 쉽게 한다. 두 번째 또는 후속 주기에 이 약을 투여한다.

첫 번째 투여: 정맥 제제

첫 번째 투여로 체표면적 m^2 당 맵테라 정맥제제 375 mg 을 점적 주입한다.

이후 투여: 피하 제제

맵테라 정맥투여제제 전체용량을 투여하지 못한 경우에는 맵테라 정맥점적 전체용량을 모두 투여할 수 있을 때까지 후속 주기에 도 정맥투여를 지속한다. 맵테라 정맥 투여제제 전체용량을 투여한 환자는 두 번째 또는 후속 주기에 이 약을 피하 투여할 수 있다.

화학요법과 병용 시 체표면적에 관계없이 이 약 고정용량 1600mg 을 환자의 각 투여 주기 제 1 일에 5 주기 동안 투여한다.(맵테라 정맥투여제제 1 주기, 이 약 5 주기: 총 6 주기) 화학요법은 이 약 투여 후 실시해야 한다.

사용상의주의사항

1. 경고

1) 주 1 회 피하투여에 대한 안전성이 연구되지 않았기 때문에 화학요법 불응성 또는 화학요법 후 재발한 3~4 기 여포형 림프종 환자에게 이 약의 단독 투여는 권장되지 않는다.

○ 림프종 및 만성 림프구성 백혈병

1) 진행성 다초점 백색질뇌증(Progressive Multifocal Leukoencephalopathy, PML)

맵테라의 투여는 PML 위험의 증가를 수반할 수 있다. PML 과 관련된 신경학적 증상 및 징후가 새롭게 발생하였거나 악화되었는지 정기적으로 모니터링해야 한다. PML 이 의심되면 PML 이 아닌 것으로 확인될 때까지 투여를 중단해야 한다.

전문의를 나타난 증상이 신경학적 장애를 나타내는 것인지를 확인하고, 확인된 경우 이 증상이 PML 과 관련된 것인지를 평가해야 한다.

임상적으로 필요 시 신경 전문의의 진료를 고려해야 한다.

PML 이 의심될 경우 MRI scan(되도록이면 조영제를 투여하여), JC viral DNA 에 대한 CSF 검사, 반복 신경학적 평가가 고려되어야 한다.

전문의를 환자가 인지하지 못한 PML 관련 증상에 대해 특히 주의해야 한다(예. 인지, 신경계 또는 정신계 증상). 환자가 인지하지 못하는 증상을 주변사람이 인지할 수 있으므로 환자는 주변사람에게 이 약의 치료에 대해 알려야 한다.

PML 이 나타난 환자에서는 이 약의 투여를 영구적으로 중단해야 한다.

면역억제된 PML 환자에서 면역계 회복 후 안정화 또는 결과의 개선이 나타났다. PML 의 조기 발견 및 이 약의 중단이 유사한 안정화 또는 결과의 개선을 나타내는지는 알려지지 않았다.

2) 주입관련반응

① 맵테라는 주입 관련 반응과 연관이 있으며, 이는 사이토카인 및/또는 기타 화학 전달 물질 방출과 관계가 있을 수 있다. 사이토카인 분비 증후군은 급성 과민 반응과 임상적으로 구별이 되지 않을 수 있다.

② 사이토카인 분비 증후군, 종양용해증후군, 아나필락시스 및 과민반응을 포함하는 주입관련반응이 아래에 설명되어 있으며, 투여 경로와 관련 없이 정맥투여제제 및 피하투여제제 두 제형에서 모두 관찰될 수 있다.

③ 치명적인 증대한 주입관련반응은 맵테라 정맥투여제제의 시판 후에 보고되었으며, 맵테라 점적 정맥 첫 투여 30 분에서 2 시간 이내에 발생하였다. 호흡기 관련이거나 종양용해증후군, 발열, 오한, 경직, 저혈압, 두드러기, 혈관부종 등이었다.

④ 만성 림프구성 백혈병 환자와 같이 종양부하가 높거나 혈중 종양세포수가 높은($25 \times 10^9/L$ 이상) 환자는 중증 사이토카인 분비 증후군의 위험이 보다 크므로 매우 주의해서 투여해야 한다. 이러한 환자들은 1 차 주입이 이루어지는 동안 계속 면밀히 관찰해야 한다. 이와 같은 환자들에 대해서는 첫 주입 시 점적주입속도를 낮추거나 첫 주기 및 림프구수가 여전히 $25 \times 10^9/L$ 를 초과하는 경우에 이후 주기에서도 이들에 걸쳐 분할투여 하는 것이 고려되어야 한다.

⑤ 중증 사이토카인 분비 증후군은 중증 호흡곤란(기관지연축 및 저산소증을 수반하는 경우가 많음), 발열, 오한, 경직, 두드러기 및 혈관부종을 특징으로 한다. 이 증후군은 고노산혈증, 고칼륨혈증, 저칼슘혈증, 고인산혈증, 급성신부전, LDH 증가와 같은 종양용해증후군의 일부 증상과 급성 호흡부전 및 사망을 수반할 수 있다. 급성 호흡기부전은 간질성 폐침윤이나 부종을 수반할 수가 있는데 이는 흉부 X 선 촬영으로 확인 가능하다. 이 증상은 최초 주입으로부터 1~2 시간 이내에 주로 발생한다. 폐기능부전 병력이 있거나 종양의 폐침윤이 있는 환자는 예후가 좋지 않을 위험이 더 크기 때문에 치료 시 주의를 기울여야 한다. 중증 사이토카인 분비 증후군이 발생한 환자는 약물주입을 즉시 중지하고 적극적인 대증요법을 실시하여야 한다.

임상증상이 초기에는 호전되었다가 다시 악화될 수 있으므로 이러한 환자들은 종양용해증후군 및 폐침윤이 소실 또는 치유 될 때까지 면밀히 관찰해야 한다. 징후 및 증상이 완전히 소실 된 후에 치료받은 환자에서 중증 사이토카인 분비 증후군의 재발은 드물었다.

- ⑥ 모든 종류의 주입관련 이상반응은 말테라 정맥주제를 투여한 77%의 환자에서 나타났다(저혈압 및 기관지연축을 수반한 사이토카인 분비 증후군 등의 주입관련반응이 환자의 10%에서 나타났다). 이 증상들은 보통 말테라 정맥투여제제 주입의 중단, 해열제, 항히스타민제, 때때로 산소, 식염수주사, 기관지 확장제, 필요한 경우 글루코코르티코이드 투여시 가역적이다.
- ⑦ 단백질제제의 정맥투여 후에는 아나필락시스 및 기타 과민반응이 발생할 수 있다. 사이토카인 분비 증후군과 달리 순수 과민반응은 통상적으로 주입개시 후 수분 내에 발생한다. 과민 반응의 치료를 위한 의약품(예. 에피네프린(아드레날린), 항히스타민제 및 글루코코르티코이드)은 말테라 투여 중에 알레르기 반응이 발생하면 즉시 사용할 수 있도록 해야 한다. 아나필락시스의 임상증상은 상기 사이토카인 분비 증후군의 임상증상과 비슷할 수 있다. 과민반응에 속하는 반응은 사이토카인 분비로 인한 것보다 덜 빈번하게 보고되었다.
- ⑧ 임상시험에서 이 약을 투여한 환자의 50%에서 주입관련반응이 관찰되었다. 피하주사 24 시간 이내에 발생했으며, 주로 홍반 가려움증, 발진 및 통증, 부기, 홍조와 같은 주사부위반응이었다. 대체로 경증 또는 중등도(1 또는 2 등급)였으며 일시적이었다.
- ⑨ 국소 피하 반응은 이 약을 투여 받은 환자에서 매우 흔하게 나타났다. 증상은 통증, 부기, 경화, 출혈, 홍반, 가려움증, 발진을 포함한다. 일부 국소피하반응은 말테라 피하투여 24 시간 후에 발생하였다. 이 약으로 인한 국소피하반응의 대부분은 경증 또는 중등도였으며, 특별한 치료없이 해결되었다.
- ⑩ 모든 환자는 이 약을 투여하기 전에 말테라 정맥투여제제의 전체용량을 투여해야 한다. 첫 주기에 주입관련반응을 경험할 위험이 가장 높다. 말테라 점적정맥투여는 주입을 천천히 하거나 멈춤으로써 주입관련반응을 좀 더 다루기 쉽게 한다.
- ⑪ 말테라 점적정맥 전체용량을 모두 투여하지 못한 경우, 말테라 점적정맥 전체용량을 모두 투여할 수 있을 때까지 후속 주기에 정맥투여를 지속한다. 따라서 이 약으로의 전환은 두 번째 또는 후속 주기에 가능하다.
- ⑫ 말테라 정맥제제와 마찬가지로, 이 약은 소생 시설을 즉시 이용할 수 있는 환경에서 경험이 풍부한 의료 종사자의 엄격한 감독 하에 투여해야 한다. 매번 이 약 투여 전 진통제/해열제 및 항히스타민제를 포함한 전투약을 해야 한다. 글루코코르티코이드의 전투약도 고려한다.
- ⑬ 이 약 피하투여 후 적어도 15 분간 환자를 관찰해야 한다. 과민반응 위험이 높은 환자는 더 오래 관찰한다.
- ⑭ 이 약 투여 후 중대한 과민반응 또는 사이토카인 분비 증후군이 의심되는 증상이 있을 때는 즉시 의사에게 연락하도록 환자를 교육한다.
- 3) 심혈관계
- ① 심근경색, 심방세동, 폐부종 및 가역적 혈소판감소증이 일부 환자에서 보고되었다.
- ② 이 약 주입 중 저혈압이 발생할 수 있으므로 이 약 주입 12 시간 전에 항고혈압 약을 투여 중단을 고려하여야 한다.
- ③ 협심증, 심방조세동과 같은 심부정맥, 심부전, 심근경색이 말테라 투여 환자에서 발생하였다. 따라서 심장 질환 병력이 있거나 심장독성 화학요법을 받은 경험이 있는 환자는 면밀히 모니터링해야 한다.
- 4) 혈구수 모니터링 : 말테라 단독요법 시 골수억제작용이 없지만 호중구수 $1.5 \times 10^9/L$ 미만이거나 혈소판수가 $75 \times 10^9/L$ 미만인 경우 임상 경험이 제한적이므로 주의가 필요하다. 자가 골수이식을 받은 환자 21 명 및 골수독성은 없으나 골수기능 저하가 추정되는 기타 위험군 환자들에 말테라 정맥투여제제를 사용한 경험이 있다. 말테라를 투여하는 동안 호중구 및 혈소판 수치를 포함하는 전혈구수를 정기적으로 측정해야 한다.
- 5) 감염 : 치명적인 경우를 포함한 중대한 감염이 이 약 치료 중 발생할 수 있다. 활동성 및/또는 중증 감염(예. 결핵, 패혈증, 기회감염)이 있는 환자에게는 말테라를 투여하지 말아야 한다. 재발성, 만성 감염 또는 중대한 감염을 일으킬 수 있는 기저질환이 있는 환자의 경우 말테라의 투여 시 주의를 기울여야 한다.
- 6) 전격성 간염과 관련된 B 형 간염 재활성화
- ① 말테라 정맥투여제제를 투여 받은 일부 혈액종양 환자에서 일부 치명적인 전격성 간염, 간기능 부전, 사망 등과 관련된 B 형 간염 바이러스의 재활성화가 보고되었다. 대다수 환자는 화학요법과 병용하여 말테라 정맥투여제제를 투여 받았고, 간염 진단시기는 말테라 투여 시작 후 약 4 개월에서 마지막 투여 후 약 1 개월이었다. 이 보고는 기존 질환 및 세포독성 화학요법에 의한 것이 모두 포함되어 있다.
- ② 모든 환자는 말테라를 투여하기 전에 B 형 간염 바이러스(HBV) 스크리닝을 해야 한다. 최소한 HBsAg 와 HBcAb 검사를 포함해야 하며 국내 가이드라인에 따라 다른 적절한 지표들로 보완할 수 있다. 활성 B 형 간염 환자에게 말테라를 투여해서는 안 된다. 혈청검사 결과 B 형 간염 양성인 환자는 말테라를 투여하기 전에 간 질환 전문가의 자문을 구하고 B 형 간염 재활성화를 예방하기 위해 국내 치료표준지침에 따라 모니터링 및 관리한다.
- ③ 바이러스성 간염이 발생한 환자는 말테라와 병용하는 화학요법 사용을 중단하고 항바이러스 치료를 포함한 적절한 치료가 시작되어야 한다. HBV 재활성화로 간염이 발생한 환자에서 말테라 치료제개에 대하여는 안전성 자료가 충분하지 않다.
- 7) 진행성 다초점 백색질뇌증(PML) : 비호지킨성 림프종 및 만성 림프구성 백혈병에 대한 말테라 정맥투여제제의 시판 후 조사에서 매우 드물게 PML 이 보고되었다. 대부분의 환자는 말테라 정맥투여제제를 화학요법과 병용하거나 조혈모세포 이식의 일부로 투여 받았다.
- 8) 비호지킨성 림프종 환자 및 만성 림프구성 백혈병에서 말테라 치료 후 백신 접종, 특히 생바이러스 백신 접종에 대한 안전성은 연구된 바 없다. 백신에 대한 일차 또는 이차 체액성 면역반응도 연구된 바 없다.
- 9) 말테라 투여 환자의 약 50%에서 점적주입과 관련한 이상반응이 발생하며 이러한 반응들은 대체로 경미하고 인플루엔자양 반응과 유사하지만 환자의 10% 정도에서 저혈압, 호흡곤란 및 기관지경색으로 인해 중증으로 진행될 수 있다. 말테라 점적주입을 중지하고 해열제 및 항히스타민제를 투여하면 회복될 수 있다. 때때로 산소, 생리식염수 점적투여, 기관지확장제 및 코르티코스테로이드가 필요할 수 있다.
- 10) 피부반응
- ① 중증 점적피부반응이 말테라를 투여한 특정군의 환자에서 보고되었는데 일부는 치명적인 결과를 일으켰다. 이러한 반응은 치료개시 후 1~13 주 사이에 발생하였다. 이러한 반응이 발생한 환자는 말테라의 투여를 중지하고 즉시 검사를 받아야 한다. 다른 피부반응과 구분하고 후속치료법을 결정하기 위해 피부생검이 유용하다. 점적피부반응으로 보고된 이상반응으로는 방증양성 천포창, 스티븐스-존슨 증후군, 태선성 피부염, 대소수포성 피부염 및 중독성 표피괴사증이 있다. 이 중 말테라 재투여 시 안전성과 관련된 사항은 연구된 바 없다.
- ② 중독성 표피괴사증 및 스티븐스-존슨 증후군과 같은 중증 피부반응이 말테라의 시판 후 조사에서 보고되었으며, 일부는 치명적이었다. 이러한 경우에는 말테라와 연관성이 의심되면 치료를 영구 중단해야 한다.

2. 다음 환자에는 사용하지 말 것

- 1) 이 약의 구성성분이나 설치동물유래 단백질에 대한 과민증이 있는 환자
- 2) 활동성, 중증 감염 환자
- 3) 중증 면역장애 환자
- 4) 활성 B 형 간염 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 1) 감염증(패혈증, 폐렴, 바이러스감염 등)을 동반하고 있는 환자(면역억제작용에 의해 상태가 악화될 수 있다)
- 2) 심질환(예. 협심증, 부정맥 또는 심부전)의 병력이 있는 환자(투여 중 또는 투여 후에 부정맥, 협심증 등이 악화 또는 재발될 수 있다)
- 3) 폐침윤, 폐기능장애 환자 또는 그 병력이 있는 환자(투여 중 또는 투여 직후에 기관지경련이나 저산소증을 수반하는 급성호흡기장애가 나타나고 폐기능이 악화될 수 있다)

- 4) 중증의 골수기능저하가 있는 환자 또는 종양세포의 골수침윤이 있는 환자(호중구감소 및 혈소판감소를 더욱 악화시켜 증세가 더 악화될 수 있다)
- 5) 혈압강하제를 복용 중인 환자(이 약 투여 중에 일과성 저혈압이 나타날 수 있다)
- 6) 약물과민증의 병력이 있는 환자
- 7) 알레르기의 소인이 있는 환자
- 8) 호중구수가 $1.5 \times 10^9/L$ 미만 및/또는 혈소판수 $75 \times 10^9/L$ 미만인 환자

4. 이상반응

개발 과정에서 이 약의 안전성 프로파일은 국소 피하 반응을 제외하면 마테라 정맥투여제와 유사하였다.

주사 부위 반응을 포함한 국소 피하 반응은 이 약을 투여 받은 환자에서 매우 흔하게($\geq 1/10$) 나타났다. 3상 임상시험 SABRINA(BO22334)에서 이 약을 투여 받은 환자의 최대 23%에서 국소 피하 반응이 보고되었다. 이 약 투여 군에서 가장 흔한 국소 피하 반응은 주사 부위 홍반(13%), 주사 부위 통증(8%), 주사 부위 부종(4%) 이었다. 임상시험 SAWYER(BO25341)에서 이와 유사한 반응이 관찰되었으며, 이 약 투여군의 최대 42% 환자에서 보고되었다. 가장 흔한 국소 피하 반응은 주사 부위 홍반(26%), 주사 부위 통증(16%), 주사 부위 부기(5%) 이었다. 임상시험 SABRINA에서 3 등급 국소 피하 반응(주사 부위 발진) 1명 및 임상시험 SAWYER에서 3 등급 국소 피하 반응(주사 부위 홍반, 주사 부위 통증, 주사 부위 부기) 2명 외에 피하투여 후 보고된 모든 이상반응은 경미하거나 중등도였다. 이 약 투여군에서 모든 등급의 국소 피하 반응은 피하투여 첫 주기(2 주기)에 가장 흔했고, 두 번째 주기에 그 다음으로 흔했으며, 후속 주기에는 발생률이 감소하였다.

이 약 투여 시 보고된 이상반응

3 개의 임상시험에서 이 약 투여와 관련된 급성 반응의 위험성이 평가되었다.

임상시험 SparkThera(BP22333)에서 중증의 주입 관련 반응은 보고되지 않았다.

임상시험 SABRINA(BO22334)에서 중증의 주입 관련 반응(3 등급 이상)은 이 약 투여 후 2 명의 환자(2%)에서 보고되었다. 3 등급 주사 부위 발진 및 구강건조이었다.

임상시험 SAWYER(BO25341)에서 중증의 주입 관련 반응(3 등급 이상)은 이 약 투여 후 4 명의 환자(5%)에서 보고되었으며, 4 등급 혈소판 감소증, 3 등급 불안, 주사 부위 홍반 및 두드러기이었다.

마테라 정맥투여제 투여 시 보고된 이상반응

○ 림프종 및 만성 림프구성 백혈병

비호지킨 림프종 및 만성 림프구성 백혈병에 대한 마테라 정맥투여제 투여의 전체 안전성 양상은 임상시험 및 시판 후 조사를 근거로 한다. 이 환자들은 주로 마테라 정맥투여제 단독요법(유도요법 또는 유도 후 유지요법) 또는 화학요법과 병용하여 치료를 받았다.

마테라 정맥투여제를 투여한 환자에서 가장 빈번하게 발생된 이상반응은 주입관련반응으로 대부분이 초회 주입 중 발생하였다.

주입관련증상의 발생률은 이후 주입 시 훨씬 감소했으며 마테라 정맥투여제의 8 회 투여 후 1% 미만이었다.

감염(주로 세균 및 바이러스)은 비호지킨 림프종 환자에 대한 임상시험 중 약 30~55% 및 만성 림프구성 백혈병 환자에 대한 임상시험 중 약 30~50%의 환자에서 발생했다.

가장 빈번하게 발생된 중대한 이상반응은 다음과 같다.

· 주입관련반응(사이토카인 분비 증후군, 종양용해 증후군)

· 감염

· 심혈관계 이상반응

보고된 기타 중대한 이상반응으로는 B 형 간염 재활성화 및 PML 이 있었다. 마테라 정맥투여제 단독 또는 화학요법과 병용투여 시 보고된 이상반응의 발생빈도가 다음 표에 요약되어 있다. 발생빈도별 그룹 내에서 이상반응은 중대한 순서대로 나열되었다. 발생빈도는 매우 흔함($\geq 1/10$), 흔함($\geq 1/100 \sim < 1/10$), 흔하지 않음($\geq 1/1,000 \sim < 1/100$), 드물($\geq 1/10,000 \sim < 1/1,000$), 매우 드물($< 1/10,000$)으로 정의되었다. 시판 후 조사에서만 보고되었거나 그 빈도가 불명확한 경우에는 '빈도불명'항에 포함되었다.

표 1. 마테라 정맥투여제를 단독요법/유지요법 또는 화학요법과 병용한 비호지킨성 림프종 및 만성 림프구성 백혈병 환자에 대한 임상시험 및 시판 후 조사 중 보고된 이상반응

	매우 흔함	흔함	흔하지 않음	드물	매우 드물	빈도불명 ⁸
감염	세균 감염, 바이러스 감염, *기관지염	패혈증, *폐렴, *발열성감염, *대상포진, *호흡기감염, 진균감염, 미지의 원인에 의한 감염 *급성 기관지염, *부비강염, B 형 간염 ¹		중대한 바이러스 감염 ²		
혈액 및 림프계	호중구감소증, 백혈구감소증, *발열성 호중구감소증, *혈소판감소증	빈혈, *범혈구감소증 *과립구감소증	응고장애, 재생불량성 빈혈, 용혈성 빈혈, 림프절병증		일시적인 혈청 IgM 치 상승 ³	지연형 호중구감소증 ³
면역계	주입관련반응 ⁴ , 혈관부종	과민반응		아나필락시스	종양용해증후군, 사이토카인 분비 증후군 ⁴ , 혈청병	주입관련 급성 가역성 혈소판감소증 ⁴

대사 및 영양		고혈당증, 체중감소, 말초부종, 안면부종, LDH 증가, 저칼슘혈증				
정신계			우울증, 신경과민			
신경계		감각이상, 감각저하, 초조, 불면, 혈관확장, 현기증, 불안	미각이상		말초신경병증, 안면신경마비 ⁵	뇌신경병증, 기타 감각 상실 ⁵
눈		유루장애, 결막염			중증 시력 상실 ⁵	
귀 및 미로		이명, 귀의 통증				청력 상실 ⁵
심장		*심근경색 ^{4,6} , 부정맥, *심방세동, 빈맥, *심장 장애	*좌심실부전, *심실위빈맥, *심실빈맥, *협심증, *심근허혈, 서맥	중증 심장 질환 ^{4,6}	심부전 ^{4,6}	
혈관		고혈압, 기립성저혈압, 저혈압			혈관염(주로 피부), 백혈구 파괴 혈관염	
호흡기, 흉부 및 종격		기관지연축 ⁴ , 호흡기 질환, 흉통, 호흡곤란, 기침 증가, 비염	천식, 폐쇄성기관지염, 폐장애, 저산소증	간질성 폐렴 ⁷	호흡부전 ⁴	폐 침윤
위장관계	오심	구토, 설사, 복통, 연하곤란, 구내염, 변비, 소화불량, 식욕부진, 후두 자극	복부비대		위장관천공 ⁷	
피부 및 피하조직	소양증, 발진, *탈모	두드러기, 발한, 야간발한, *피부장애			중증 수포성 피부반응, 중독성 표피 괴사 ⁷	
근골격계, 결합조직, 뼈		긴장항진, 근육통, 관절통, 요통, 경부통, 통증				
신장 및 비뇨기계					신부전 ⁴	
전신 및 주입부위상태	발열, 오한, 무력, 두통	종양통, 홍조, 권태, 감기 증후군, *피로, *떨림, *다기관부전 ⁴	주입부위 통증			
연구	IgG 수치 감소					

'+' 표시는 중증반응(NCI 일반 독성 기준 3 이상)만을 근거로 한 것이며 이외에는 모든 등급의 이상반응 발생률을 나타낸 것이다(경증에서 중증). 각 시험에서 가장 높은 발생률이 보고되었다.

¹ 재활성화 및 일차 감염 포함 : 재발성/불응성 만성 림프구성 백혈병 환자에 대한 R-FC 요법에서의 빈도

² 2) 감염 참조

³ 3) 혈액학적 이상반응 참조

⁴ 4) 주입관련반응 참조. 드물게 치명적 사례가 보고됨

⁵ 뇌신경병증의 징후 및 증상이 마테라 정맥투여제제 치료 종료 후 수개월까지 발생됨

⁶ 이전에 심장질환이 있었거나 심장독성 화학요법을 받았던 환자에서 주로 발생되었으며 대부분이 주입관련반응과 연관되어 있었음

⁷ 치명적인 사례 포함

⁸ 빈도불명(이용가능한 자료로부터 추정불가)

임상시험 중 마테라 정맥투여제제 투여군에서 대조군과 비슷하거나 더 낮은 비율로 보고된 이상반응으로는 혈액독성, 호중구감소성 감염, 요로감염, 감각 장애, 발열이 있다.

1) 주입관련반응

마테라 정맥투여제제와 관련한 임상시험에서 주입관련반응의 증상 및 징후가 50% 이상의 환자에서 보고되었으며 주로 최초 주입 후 1~2 시간 내에 나타났다. 이 증상은 주로 발열, 오한 및 경직이었다. 이외에 흉조, 혈관부종, 기관지경축, 구토, 오심, 두드러기/발진, 피로, 두통, 인후자극, 비염, 소양증, 통증, 빈맥, 고혈압, 저혈압, 호흡곤란, 소화불량, 무력, 중앙용해증후군 양상을 포함한다. 마테라 정맥투여제제와 화학요법을 병용한 첫 주기에 중증 주입관련반응(기관지경축, 저혈압)이 최대 12%의 환자에서 나타났다. 일부의 환자에서 심근경색, 심방세동, 폐부종, 급성 가역성 혈소판 감소증이 보고되었다. 협심증, 울혈성 심부전 또는 중증 심장 반응(심부전, 심근경색, 심방세동)과 같은 기존의 심장 상태 악화, 폐부종, 다기관부전, 중앙용해증후군, 사이토카인 분비 증후군, 신부전, 호흡부전이 낮은 빈도 또는 빈도 불명으로 보고되었다. 주입관련반응의 발생률은 이후 주입 시 점차 감소되었으며 마테라 정맥투여제제의 8 차 주입 시 1% 미만이었다.

2) 감염

마테라 정맥투여제제는 환자의 70~80%에서 B 세포 고갈을 유발하지만 소수의 환자에서만만 혈청 면역글로불린의 감소를 초래하였다. 대상포진, 국소성 칸디다 감염증이 마테라 정맥투여제제 투여군에서 더 높은 발생률을 나타내었다. 마테라 정맥투여제제 단독 요법 시 중증 감염이 약 4%의 환자에서 보고되었다. 2년간 마테라 정맥투여제제 유지요법 시 3~4 등급 감염을 포함한 총 감염이 대조군에 비해 더 빈번하게 발생하였다. 2년 치료기간 중 감염으로 측정된 독성은 없었다. 일부 치명적인 새로운, 재활성화된 또는 악화된 중대한 바이러스 감염이 마테라 정맥투여제제 투여 시 보고되었다. 대부분의 환자가 화학요법과 병용하였거나 조절모세포 이식의 한 부분으로 마테라 정맥투여제제를 투여 받았다. 이러한 중대한 바이러스 감염에는 헤르페스 바이러스(사이토메갈로바이러스, 수두대상포진 바이러스, 단순헤르페스 바이러스), JC 바이러스(PML), C 형 간염 바이러스에 의한 것이 있다. 임상시험에서 질병 진행 및 재치료 이후 치명적인 PML 이 보고된 경우가 있었다. B 형 간염의 재활성화가 보고되었으며 대부분이 마테라 정맥투여제제와 세포독성 화학요법을 병용한 환자에서 발생했다. 재발성/불응성 만성림프구성 백혈병 환자에서 3~4 등급 B 형 간염(재활성화 및 일차 감염)의 발생률은 R-FC 군에서 2%, FC 군에서 0%였다. 기존에 카포시 육종이 있는 환자에서 마테라 정맥투여제제 투여 시 카포시 육종의 진행이 발생하였다. 이는 허가받지 않은 적응증에 사용 시 발생된 것으로 대부분의 환자가 HIV 양성이었다.

3) 혈액학적 이상반응

4 주간 마테라 정맥투여제제 단독요법 임상시험 중 소수의 환자에서 혈액학적 이상이 나타났으나 대개 경증이었으며 가역적이었다. 중증(3~4 등급) 호중구감소증은 4.2%, 빈혈은 1.1%, 혈소판감소증은 1.7%의 환자에서 보고되었다. 2년간 마테라 정맥투여제제 유지요법 중 백혈구감소증(마테라 정맥투여제제 5% vs 대조군 2%, 3~4 등급), 호중구감소증(마테라 정맥투여제제 10% vs 대조군 4%, 3~4 등급)이 대조군과 비교하여 마테라 정맥투여제제에서 더 높은 비율로 보고되었다. 혈소판감소증의 발생률은 낮았으며(마테라 정맥투여제제 < 1%, 3~4 등급) 두 치료군간 차이가 없었다. 마테라 정맥투여제제를 화학요법과 병용투여한 시험에서 치료 코스 중 3~4 등급 백혈구감소증(R-CHOP 88% vs CHOP 79%, R-FC 23% vs FC 12%), 호중구감소증(R-CVP 24% vs CVP 14%; R-CHOP 97% vs CHOP 88%, 이전에 치료받은 적이 없는 만성림프구성 백혈병 환자의 경우 R-FC 30% vs. FC 19%), 범혈구감소증(이전에 치료받은 적이 없는 만성림프구성 백혈병 환자의 경우 R-FC 3% vs. FC 1%)은 화학요법만 투여 받은 군과 비교 시 일반적으로 더 높은 빈도로 보고되었다. 마테라 정맥투여제제와 화학요법 병용 시 호중구감소증 발생률이 높았으나 화학요법만 투여 받은 군과 비교 시 높은 감염 발생률과는 관련이 없었으며 마테라 정맥투여제제와 화학요법을 병용한 투여군에서 호중구 감소증이 지속되지는 않았다. 이전에 치료받은 적이 없는 재발성/불응성 만성림프구성 백혈병 환자를 대상으로 한 시험 결과, 마테라 정맥투여제제와 FC 병용 투여군 (R-FC) 일부 환자에서 지연형 또는 투여 후 늦게 발병하는 호중구감소증이 보고되었다. 빈혈의 발생률은 차이가 없었다. 만성림프구성 백혈병에 대한 1 차 요법 임상시험에서 Binet stage C 인 환자는 FC 군과 비교했을 때 R-FC 군에서 이상반응 발생률이 더 높았다(R-FC 83% vs FC 71%). 재발성/불응성 만성림프구성 백혈병 환자를 대상으로 한 시험에서 3~4 등급 혈소판 감소증이 R-FC 군의 11%, FC 군의 9% 환자에서 보고되었다. 일부 환자에서 마테라 정맥투여제제 마지막 주입 후 4 주 이상이 지나서 지연형 호중구감소증이 보고되었다. 발덴스트롬 마크로글로불린혈증 환자에 대한 마테라 정맥투여제제의 임상시험에서 치료 시작 후 혈청 IgM 치가 일시적으로 상승하였으며 고점도 및 관련 증상을 수반할 수 있다. 일시적인 IgM 상승은 보통 4 개월 이내에 적어도 치료 전 수치로 회복되었다.

4) 심혈관계 이상반응

마테라 정맥투여제제 단독요법 임상시험에서 심혈관계 반응은 치료 기간 중 18.8%에서 보고되었으며 가장 빈번하게 보고된 이상반응은 저혈압 및 고혈압이었다. 마테라 정맥투여제제 주입 중 3~4 등급의 부정맥(심실성 및 심실상성 빈맥 포함) 및 협심증이 보고되었다. 유지요법 중 3~4 등급 심장이상반응의 발생률은 마테라 정맥투여제제 투여군 및 대조군에서 비슷했다. 심장이상반응은 대조군에서 1% 미만인 것에 비해 마테라 정맥투여제제 투여군의 3% 환자에서 중대한 이상반응으로 보고되었다(심방세동, 심근경색, 좌심실 부전, 심근허혈). 마테라 정맥투여제제와 화학요법의 병용투여를 평가하는 시험에서 주로 빈맥 및 심방 조동/세동과 같은 심실상 부정맥 위주인 3~4 등급 심부정맥 발현율은 CHOP 군(3명, 1.5%)에 비해 R-CHOP 군(14명, 6.9%)에서 더 높았다. 여기서 부정맥은 모두 마테라 정맥투여제제의 점적투여와 관련하여 발생하였거나 발열, 감염증, 급성 심근경색과 같은 질병소인 혹은 호흡기계 및 심혈관계 원 질환에 의한 것들이었다. 기타 심부전, 심근질환 및 관상동맥질환 등의 3~4 등급 심장 질환 발생률은 R-CHOP 군과 CHOP 군 간에 차이가 없었다. CLL에 대한 시험에서 3~4 등급의 심장 장애 총 발생률은 일차 요법 시험(R-FC 4%, FC 3%) 및 재발성/불응성 환자를 대상으로 한 시험(R-FC 4%, FC 4%) 모두에서 낮았다.

5) 호흡기계 반응

일부에서 치명적인 결과가 있었던 간질성 폐질환이 보고되었다.

6) 신경계 반응

치료기간 중 R-CHOP 군 환자 4명(2%)이 1 차 투약 주기 동안 혈전색전 혈관발작(뇌졸중)을 경험하였는데 모두 심혈관성 위험 인자를 지닌 환자들이었다. 기타 혈전색전증 발현율에 있어서는 치료군 간 차이가 없었다. 반면 CHOP 군 환자 3명(1.5%)이 뇌혈관 이상반응을 나타내었는데 모두 추적기간 중 발생하였다. CLL에 대한 시험에서 3~4 등급의 신경계 장애 총 발생률은 일차 요법 시험(R-FC 4%, FC 4%) 및 재발성/불응성 환자를 대상으로 한 시험(R-FC 3%, FC 3%) 모두에서 낮았다.

가역적 후두부 뇌병증 증후군(PRES)/가역적 후백질 뇌병증 증후군(RPLS)이 일부 환자에서 보고되었다. 징후 및 증상은 고혈압과 관련이 있거나 없는 경우에서 다음과 같은 시력장애, 두통, 발작 및 정신 상태의 변화를 포함하였다. PRES/RPLS의 진단은 뇌영상으로 확진한다. 질병, 고혈압, 면역억제치료 및/또는 화학요법 중에 있는 환자는 PRES/RPLS의 위험인자로 보고되었다.

7) 위장관계 반응

마테라 정맥투여제제를 투여한 비호지킨 림프종 환자에서 위장관 천공이 발생하였으며 일부는 사망했다. 대부분의 경우 마테라 정맥투여제제를 화학요법과 병용하여 투여하였다.

8) IgG 수치

재발성/불응성 여포형 림프종에서 맵테라 정맥투여제제 유지요법에 대한 임상시험에서 IgG 중앙값은 대조군 및 맵테라 정맥투여제제 투여군 모두에서 유도요법 후 정상 최저 한계치(lower limit of normal, LLN) 미만(< 7g/L)이었다. IgG 중앙값은 이 후 대조군에서 LLN 이상으로 증가되었으나 맵테라 정맥투여제제 치료 군에서는 그대로 유지되었다. LLN 미만의 IgG 수치를 가진 환자의 비율은 맵테라 정맥투여제제 투여군에서 2년 치료기간에 걸쳐 약 60%였고 반면 대조군에서는 감소되었다(2년 후 36%).

9) 하위군

① 맵테라 정맥투여제제 단독요법

고령 환자(65 세 이상) : 전체 이상반응 및 3~4 등급 이상반응의 발생률은 고령 환자와 젊은 환자(65 세 미만)에서 유사했다.

거대 종양(bulky disease) : 거대 종양 환자의 경우 비 거대 종양 환자에 비해 3~4 등급 이상반응 발생률이 더 높았다(25.6% vs 15.4%). 전체 이상반응의 발생률은 두 군에서 유사했다.

재투여 : 맵테라 정맥투여제제의 재투여 시 전체 이상반응 및 3~4 등급 이상반응이 나타난 환자의 비율은 최초 투여 시와 유사했다.

② 맵테라 정맥투여제제 병용요법

고령 환자(65 세 이상) : 이전에 치료받지 않았거나 재발성/불응성인 만성 림프구성 백혈병에서 3~4 등급 혈액 및 림프계 이상반응의 발생률은 젊은 환자(65 세 미만)와 비교했을 때 고령 환자에서 더 높았다.

국내 시판 후 조사결과

국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 692 명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 72.40%(501/692 명, 1,660 건)로 보고되었다. 이 중 중대한 이상사례 및 중대한 약물이상반응은 발현 빈도에 따라 아래 표에 나열하였다.

		중대한 이상사례 18.35%(127/692 명, 168 건)	중대한 약물이상반응 8.24%(57/692 명, 68 건)
흔하지 않게 (0.1~1%미만)	위장관 장애	설사, 복통, 구토, 급성 췌장염*, 기계적 장폐색증*, 대장 천공, 소장 천공, 위장관 출혈*, 장 폐쇄*	구토
	신경계 장애	두통, 발작, 얼굴 마비, 뇌경색*, 다발성 뇌신경 마비*, 조음 장애*	-
	전신 장애 및 투여 부위 병태	무력증, 통증	무력증, 통증
	감염 및 기생충 감염	상기도 감염, 대상 포진, 사람 폐포자충 폐렴, 연조직염, 부비동염, 요로 감염, 외이도염, 급성 부비동염, 기기 관련 감염, 패혈성 쇼크*, B 형 간염 재활성화, 거대 세포 바이러스 결장염, 기기 관련 패혈증, 만성 부비동염, 복막염, 비정형 폐렴, 사지 농양*, 세균성 관절염*, 찰진가무시병*, 클로스트리듐 디피실레 감염*	사람 폐포자충 폐렴, 요로 감염, B 형 간염 재활성화, 거대 세포 바이러스 결장염, 비정형 폐렴, 클로스트리듐 디피실레 감염*
	혈액 및 림프계 장애	중성구 감소증, 혈구 감소증, 혈소판 감소증, 범혈구 감소증	중성구 감소증, 혈구 감소증
	임상 검사	중성구 수 감소, 혈소판 수 감소, 백혈구 수 감소, 혈압 감소, 인플루엔자 A 바이러스 시험 양성*	혈소판 수 감소
	호흡기, 흉곽 및 종격 장애	호흡 곤란, 폐렴증, 기흉*, 폐 색전증*	폐렴증, 기흉*
	대사 및 영양 장애	식욕 감소, 섭식 저하*, 고혈당증	-
	손상, 중독 및 시술 합병증	외상성 폐 손상*, 압박 골절*, 척추 압박 골절*	외상성 폐 손상*
	심장 장애	급성 심근 경색, 불안정 협심증, 심장막염*	-
	눈 장애	폐쇄 우각 녹내장*	-
흔하게 (1~10%미만)	전신 장애 및 투여 부위 병태	발열	발열
	감염 및 기생충 감염	폐렴	폐렴
	혈액 및 림프계 장애	발열성 중성구 감소증	발열성 중성구 감소증

* 예상하지 못한 중대한 이상사례 또는 예상하지 못한 중대한 약물이상반응

또한, 예상하지 못한 이상사례와 예상하지 못한 약물이상반응은 발현 빈도에 따라 다음의 표에 나열 하였다.

		인과관계와 상관없는 예상하지 못한 이상사례 25.72%(178/692 명, 268 건)	인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응 4.62%(32/692 명, 35 건)
흔하지 않게 (0.1~1%미만)	위장관 장애	치핵, 상복부의 불편감, 혈변 배설, 흑색변, 구강 장애, 구강 통증, 급성 췌장염, 기계적 장 폐색증, 대변중, 배변 잦음, 복수, 서혜부 탈장, 설염, 식도염, 위 궤양, 위장관 출혈, 입술 물집, 장 폐쇄, 장염, 장폐색증, 직장 통증, 항문 열창	복부 불편감, 직장 통증, 항문 열창
	신경계 장애	간질, 감각 과민, 거미막하 출혈, 뇌 혈종, 뇌경색, 다발성 뇌신경 마비, 두개 내 동맥류, 알츠하이머성 치매, 조음 장애, 졸림	-

	전신 장애 및 투여 부위 병태	홍부 불편감, 한랭감, 국소 부종, 염증, 온도 불내성, 종창, 카테터 부위 종창, 카테터 부위 타박상, 투여 부위 혈관 외 유출	국소 부종, 염증
	감염 및 기생충 감염	패혈성 쇼크, 균혈증, 농뇨, 사지 농양, 세균성 관절염, 수술 후 상처 감염, 연쇄구균 균혈증, 진드기 피부염, 찰진가무시병, 클로스트리듐 디피실레 감염, 피부 감염, 피부 낭종 감염, 헬리코박터 위염	패혈성 쇼크, 연쇄구균 균혈증, 클로스트리듐 디피실레 감염
	임상 검사	C-반응 단백질 증가, 체중 증가, 혈액 알칼리 인산 분해 효소 증가, N-말단 뇌 나트륨 이뇨 펩타이드 프로호르몬 증가, 인플루엔자 A 바이러스 시험 양성, 헤모글로빈 감소, 혈액 칼륨 증가, 혈액 크레아티닌 증가	C-반응 단백질 증가, 혈액 알칼리 인산 분해 효소 증가, 헤모글로빈 감소
	호흡기, 흉곽 및 종격 장애	콧물, 발성 장애, 기흉, 폐 색전증, 기관지 확장증, 성대 장애, 역류 후두염, 흉막 삼출	딸꾹질, 기흉
	근골격 및 결합 조직 장애	골 감소증, 골다공증, 관절 종창, 근골격 경직, 근육 연축, 사지 불편감, 턱 통증	—
	대사 및 영양 장애	섭식 저하, 저칼륨 혈증, 고요산 혈증, 당뇨병, 이상 지질 혈증, 2형 당뇨병, 고중성지방 혈증, 고지혈증, 당부하 장애, 스테로이드 당뇨병, 저나트륨 혈증, 저마그네슘 혈증, 저알부민 혈증, 저인산 혈증	섭식 저하
	피부 및 피하 조직 장애	손발톱 변색, 식은땀, 피부 병변, 구진, 아토피 피부염, 여드름, 진피 낭종, 피부 냄새 이상, 피부염	구진, 피부 냄새 이상
	정신 장애	환각	—
	신장 및 요로 장애	혈뇨, 소변 정체, 야간뇨, 요관 결석증, 요로 장애, 요실금, 질소 혈증	빈뇨, 혈뇨
	혈관 장애	정맥염, 혈관통, 경정맥 혈전증, 림프 부종, 출혈	—
	손상, 중독 및 시술 합병증	외상성 폐 손상, 늑골 골절, 타박상, 사지 손상, 압박 골절, 인대 염좌, 입술 손상, 척추 압박 골절, 코 손상	외상성 폐 손상
	심장 장애	심장막염	—
	귀 및 미로 장애	내이 독성, 이주, 중이 삼출	—
	눈 장애	결막 출혈, 결막 침착물, 녹내장, 눈 소양증, 눈 출혈, 안 불편감, 안 허혈 증후군, 폐쇄 우각 녹내장	안 불편감
	면역계 장애	저감마 글로불린 혈증	저감마 글로불린 혈증
	생식계 및 유방 장애	남성의 여성형 유방, 유방 통증, 음낭 피부염	음낭 피부염
	간담도 장애	간 지방증, 간문맥 혈전증, 담관 결석, 담관 협착	—
	내분비 장애	부신 부전	—
	양성, 악성 및 상세 불명의 신생물(낭종 및 용종 포함)	신생물, 전립선 신생물, 혀 신생물	—
	선천성, 가족성 및 유전성 장애	저인산증	—
	위장관 장애	복부 불편감	—
흔하게 (1~10%미만)	임상 검사	아스파르트산 아미노 전이 효소 증가	아스파르트산 아미노 전이 효소 증가
	호흡기, 흉곽 및 종격 장애	딸꾹질	—
	신장 및 요로 장애	빈뇨	—

이 약에 대한 국내 재심사 이상사례 및 자발적 부작용 보고자료를 국내 시판 허가된 모든 의약품에 대상으로 보고된 이상사례 보고자료(1989-2021.2.28.)와 재심사 종료시점에서 통합평가한 결과, 다른 모든 의약품에서 보고된 이상사례에 비해 이 약에서 통계적으로 유의하게 많이 보고된 이상사례 중 새로 확인된 것들은 다음과 같다. 다만, 이 결과가 해당성분과 다음의 이상사례 간에 인과관계를 입증된 것을 의미하는 것은 아니다.

- 감염: 연조직염, 폐포감염(폐포자충폐렴)

5. 일반적 주의

- 1) 모든 환자는 이 약을 투여하기 전에 말테라 정맥투여제제의 전체용량을 투여해야 한다. 말테라 점적정맥 전체용량을 모두 투여하지 못한 경우, 말테라 점적정맥 전체용량을 모두 투여할 수 있을 때까지 후속 주기에 정맥투여를 지속한다. 따라서 이 약으로의 전환은 두 번째 또는 후속 주기에 가능하다.
- 2) 환자에게 처방된 제제(정맥 또는 피하제제) 및 함량이 맞는지 의약품 라벨을 확인하는 것이 중요하다. 이 약은 정맥투여용이 아니며, 피하주사를 통해서만 투여되어야 한다.
- 3) 생물학적제제 등의 추적 가능성을 향상시키기 위하여 투여된 제품의 제품명을 환자 파일에 명확히 기재해야 한다.
- 4) 적절한 심폐소생술 장비가 구비되어 있는 장소에서 숙련된 의료 전문가의 감독 하에 이 약을 투여하도록 한다. 호흡기계 증상이나 저혈압이 발생한 환자는 24 시간 이상 관찰해야 한다.
- 5) 사이토카인 분비 증후군이 발생하는지를 면밀히 관찰해야 하며 중증 반응의 징후, 특히 중증의 호흡곤란, 기관지경축 또는 저산소증이 나타난 환자의 경우 점적주사를 일시 중단해야 한다. 이러한 환자에 대해서는 중앙용해증후군의 징후가 있는지를 적절한 임상병리검사를 통해 확인하여야 하며 폐기능부전이나 폐부위로의 중앙침윤이 있었던 환자는 흉부 X선 촬영을 실시하여야 한다. 모든 증상이 완전 소실되고 임상병리검사치들이 정상으로 회복되기까지는 말테라의 투여를 재개해서는 안 된다. 다시 점적주사를 시작할 때는 종전의 투여속도의 1/2 이하로 재개할 수 있다. 동일한 중증 이상반응이 두 번째 발생한 경우에는 투약중단을 고려해야 한다.
- 6) 말테라 단독요법 시 정기적으로 혈소판수를 포함한 전혈구수를 측정하는 것을 고려해야 한다. 이 약을 CHOP 또는 CVP 화학요법과 병용할 경우 통상적인 의료 지침에 따라 정기적으로 전혈구수를 측정해야 한다.
- 7) 말테라 투여 중 발생하는 알레르기 반응에 대해 즉각 사용할 수 있도록 과민반응 처치용 약물(아드레날린, 항히스타민제, 코르티코스테로이드)이 구비되어 있어야 한다.
- 8) 말테라가 운전 및 기계조작에 영향을 미치는지의 여부는 알려져 있지 않으며, 현재까지 보고된 약리활성과 이상반응으로는 이런 영향이 우려되지는 않는다.
- 9) 말테라를 비호지킨 림프종에 사용한 시판 후 조사에서 매우 드물게 PML 이 보고 되었다. 대부분의 환자들은 말테라를 화학요법과 병용하였거나 조절호르몬요법의 한 부분으로 투여 받았다. 비호지킨 림프종을 치료하는 전문의는 신경계 증상을 보고하는 환자에 대한 감별진단 시 PML 여부를 고려하여야 하며 임상적으로 필요시, 신경전문의의 진료도 고려하여야 한다.
- 10) 만성 림프구성 백혈병 환자에서 이전에 말테라를 포함한 단클론항체 요법을 투여받은 적이 있거나 말테라와 병용투여시 저항성인 환자의 안전성 및 유효성에 대한 자료는 제한적이다.

6. 상호작용

- 1) 말테라의 약물상호작용과 관련한 자료는 제한적이다.
- 2) 만성 림프구성 백혈병 환자에서 말테라의 병용투여는 플루타라빈 또는 사이클로포스파미드의 약물 동태에 영향을 미치지 않았으며 플루타라빈 및 사이클로포스파미드도 말테라의 약물동태에 영향을 미치지 않았다.
- 3) 사람 항설치동물 항체(HAMA) 또는 사람 항키메릭 항체(HACA)를 지닌 환자들에서는 기타 진단용이나 치료용 단클론항체 투여시 알레르기 반응 내지 과민반응이 발생할 수 있다.
- 4) 예방접종
 - ① 비호지킨 림프종
말테라 투여 후 생바이러스백신 투여에 대한 안전성은 연구된 바 없으므로 생바이러스백신에 의한 예방접종은 권장되지 않는다.
말테라를 투여 받은 환자에게 생백신이 아닌 백신을 접종할 수 있으나, 생백신이 아닌 백신에 대한 반응률이 감소될 수 있다.
말테라를 단독으로 투여 받은 재발성 저등급 비호지킨 림프종 환자는 말테라를 투여 받지 않은 건강한 사람과 비교하여 파상풍 면역 항원(16% vs 81%), Keyhole Limpet Haemocyanin(KLH) 신생항원(4% vs 69%, 2 배 초과 증가된 항체가로 평가)에 대해 더 낮은 반응률을 나타내었다. 항원 패널(폐렴구균, 인플루엔자 A, 유행성이하선염, 풍진, 수두)에 대한 치료 전 평균 항체가는 말테라 투여 후 최소 6개월간 지속되었다.
- 5) 이 약과 폴리프로필렌 또는 폴리카보네이트 재질의 주사기나 스테인레스강 재질의 transfer 및 주사침, 폴리에틸렌 Luer cone 마개와의 부적합성은 관찰되지 않았다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

- 1) 면역글로불린 IgG 는 태반관문을 통과하는 것으로 알려져 있다.
말테라를 투여 받은 모체에서 태어난 신생아에 대한 B 세포 수치는 임상시험에서 연구된 바 없다. 임부에 대한 적절하고 잘 비교된 시험으로부터 얻은 자료는 임신 중 말테라를 투여 받은 모체에서 태어난 유아 일부에서 일시적인 B 세포 고갈 및 림프구감소증이 보고되었다. 그러므로 유익성이 위험성을 상회하지 않는 한 이 약을 임부에 투여해서는 안 된다.
B 세포 고갈 환자에서 말테라의 잔류기간이 길기 때문에 가임여성들은 말테라 투여기간 및 투여종료 후 12 개월까지 적절한 피임법을 강구하여야 한다.
cynomolgus 원숭이에 대해 실시한 발생독성시험에서 자궁내 배아독성은 나타나지 않았다. 말테라를 투여한 원숭이 모체로부터 태어난 자손에서 출생 후 B 세포 고갈이 보고되었다.
- 2) 모체의 IgG 는 모유로 이행되며, 이 약은 사람의 모유에서 낮은 농도로 분비되는 것으로 보고되었다. 영아에 대한 임상적 유익성이 알려지지 않았으므로, 이 약을 수유 중인 여성에게 투여해서는 안 된다.
모유로의 이 약의 분비에 대한 제한된 자료에 의하면 모유에서 이 약의 농도는 매우 낮았다(상대적 영아 용량 0.4% 미만). 모유수유 영아를 추적 관찰한 2 명의 사례들에서 최대 2년까지 정상적인 성장과 발달이 보고되었다. 그러나, 이러한 자료는 제한적이고 모유수유 영아의 장기적인 관찰결과는 알려지지 않았으므로, 이 약 투여 기간 및 투여 후 6 개월간 모유수유를 권장하지 않는다.
- 3) 동물연구에서 생식기관에 대한 리독시마프 또는 재조합 인간 히알루로니다제(rHuPH20)의 유해한 영향은 발견되지 않았다.

8. 소아에 대한 사용

소아에 대한 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다. 말테라를 투여한 소아 환자에서 저감마글로불린혈증이 관찰되었으며, 일부는 중증이었고 장기적인 면역글로불린 대체요법이 요구될 수 있다. 소아 환자에서 장기적인 B 세포 고갈의 결과는 알려지지 않았다.

9. 고령자에 대한 투여

말테라를 단독요법으로 투여한 임상시험에 등록된 환자 331 명 중 24%가 65 세에서 75 세였으며 5%는 75 세 이상이었다. 반응률은 65 세 미만보다 65 세 이상에서 더 높았으나(각 44%와 52%) 카플란-마이어로 평가한 결과 반응의 기간은 젊은 사람에서 보다 고령자에서 더 짧았다(각 11.4 개월과 10.1 개월). 그러나 이 차이는 유의하지 않다. 빈도, 중증 정도 및 이상반응의 타입은 두 군간 유사하였다. 고령자에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

10. 과량투여

사람을 대상으로 한 임상시험에서 허가된 말테라 정맥제제 용량을 초과하여 투여한 경험은 제한적이며, 현재까지 만성 림프구성 백혈병 환자에서 5g 을 정맥투여한 것이 가장 고용량이었다. 어떠한 추가적인 안전성 신호는 확인되지 않았다. 과량 투여한 경우 즉시 주입을 중단해야 하고 주의 깊게 모니터링해야 한다.

임상시험 SABRINA(BO22334)에서 3 명의 환자에게 우발적으로 이 약을 최대 2780mg 까지 정맥으로 투여하였으나 부작용은 없었다. 시판후 조사에서, 말테라 과량투여는 5 건이 보고되었다. 3 건은 이상반응이 보고되지 않았다. 2 건에서 보고된 이상반응은 이 약 1.8g 투여 환자에서 감기 유사증상, 이 약 2g 투여 환자에서 치명적인 호흡기능상실이었다.
B 세포가 고갈된 환자의 경우 정기적인 혈구수 모니터링이 필요하며 감염 위험의 증가를 고려해야 한다.

11. 적응상의 주의

- 1) 이 약은 무균, 무보존제, 비발열성의 단회투여용 주사 바이알로 제공된다. 멸균 주사침과 주사기를 사용하여 이 약을 준비한다. 주사기 및 기타 날카로운 의료용 물품의 사용 및 폐기 시 다음 사항을 엄격히 준수해야 한다.
- 주사침이나 주사기는 절대 재사용하지 않는다.
 - 사용된 모든 주사침 및 주사기는 Sharps container(뚫림 방지용 일회용 용기)에 넣는다.
- 2) 미사용 제품이나 폐기물은 국내 규정에 따라 폐기해야 한다.

12. 보관 및 취급상의 주의

- 1) 바이알은 2~8℃에서 보관한다.
- 2) 빛으로부터 보호하기 위해 투여 전까지 외부포장 그대로 보관한다.
- 3) 이 약은 바이알에서 주사기로 옮겨진 후 2~8℃에서 48 시간 동안 및 이후 30℃, 확산주광(diffuse daylight) 하에서 8 시간 동안 물리 화학적으로 안정하다. 미생물학적인 측면을 고려하여 이 약은 즉시 사용해야 한다. 즉시 사용하지 않을 경우, 통제되고 검증된 무균 조건 하에서 조제해야 한다. 사용 전 대기시간 및 보관조건에 대한 책임은 사용자에게 있다.

저장방법

밀봉용기, 2~8℃에서 보관

포장단위

1 바이알(11.7mL 혹은 13.4mL)

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(2023년 08월 01일) 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 10월 27일, 최종 개정 연월일: 2023년 08월 01일

제조원**전공정위탁제조(제조의뢰자)**

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1, 79639 Grenzach-Wyhlen, Germany

일부공정위탁제조(제조자)**(원료의약품)**

Genentech Inc.
1000 New Horizons Way Vacaville, CA 95688, USA
삼성바이오로직스
인천광역시 연수구 송도바이오대로 300(송도동, 삼성바이오로직스)

(완제의약품)

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

(2차 포장)

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

수입·판매자

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