퍼제타®주(퍼투주맙)

전문의약품

원료약품 및 그 분량
이 약 1 밀리리터 중
유효성분: 퍼투주맙 (별규)……30mg
첨가제(안정(화)제): 백당……41.4mg
기타 첨가제: 아세트산 무수물, 주사용수, 폴리소르베이트 20, L-히스티딘

성상
무색 또는 연한 갈색액이 충전된 바이알 주사제

효능·효과
○ 전이성 유방암
- 전이성 질환에 대해 항-HER2 치료 또는 화학요법 치료를 받은 적이 없는, HER2 양성 환자로서 전이성 또는 절제 불가능한 국소 재발성 유방암 환자에게 도세탁셀 및 트라스투주맙과 병용투여

○ 조기 유방암
- 국소진행성, 염증성 또는 초기 단계(지름 2 ㎝ 초과)인 HER2 양성 유방암 환자의 수술 전 보조요법으로서 트라스투주맙 및 화학요법과 병용투여
- 재발 위험이 높은 HER2 양성 조기 유방암 환자의 수술 후 보조요법으로서 트라스투주맙 및 화학요법과 병용투여

용법·용량
이 약은 제한된 의사 처방에 따라 항암제 주사요법에 경험이 있는 의사의 감독 하에 시작되어야 한다. 소생술이 즉시 가능한 환경에서 아나필락시스를 처치할 수 있는 전문의료인에 의해 이 약이 투여되어야 한다.

이 약은 검증된 방법으로 측정된 IHC 3+ 및/또는 ISH≥2.0 비율로 정의된 HER2 양성 종양 환자에게 투여해야 한다.

● 전이성 및 조기 유방암
이 약의 초기용량으로 840 mg 을 60 분간 정맥주입하고, 이후 매 3 주마다 유지용량으로 420 mg 을 30-60 분에 걸쳐 정맥주입한다.
이 약의 주입이 완료된 후, 30-60 분간의 관찰시간을 갖는 것이 권장되고 이후 트라스투주맙 또는 화학요법 투여 시작 전에 관찰이 완료되어야 한다. 이 약과 트라스투주맙은 순차적으로 투여해야 하며, 임의의 순서대로 투여할 수 있다.
이 약과 병용 투여할 때, 트라스투주맙은 아래 둘 중 하나에 따라 매 3 주마다 투여한다:
· 환자의 체중에 따라 초기용량으로 8 mg/kg 을 정맥주입하고, 이후 매 3 주마다 유지용량으로 6 mg/kg 을 정맥주입한다.
또는
· 환자의 체중에 관계없이 트라스투주맙 피하주사 600mg 고정용량을 초기 용량 및 이후 매 3 주마다 투여한다.

탁산계 약물을 투여받는 환자의 경우에는 이 약과 트라스투주맙 투여 후에 탁산계 약물을 투여한다. 도세탁셀은 초기용량으로 75 mg/m^{2}를 3 주 주기로 투여한다. 안트라싸이클린계 약물을 포함하는 요법을 투여받는 환자는 전체 안트라싸이클린계 약물 요법을 완료한 후 이 약과 트라스투주맙을 투여해야 한다.

● 전이성 유방암
질병의 진행이나 조절할 수 없는 독성이 발생할 때까지 이 약을 트라스투주맙 및 도세탁셀과 병용투여한다. 도세탁셀 투여가 중단되더라도 이 약과 트라스투주맙은 계속 투여할 수 있다.

● 조기 유방암
수술 전 보조요법(Neoadjuvant):
조기유방암에 대한 다음의 요법 중 하나로서 이 약을 매 3 주마다 한번씩, 3~6 주기 동안 투여한다.
· 수술 전 이 약과 도세탁셀, 트라스투주맙을 4 주기 투여한 뒤, 수술 후 보조요법으로 FEC 요법 (플루오로우라실, 에피루비신과 싸이클로포스파마이드) 3 주기 투여
· 수술 전 FEC 요법 3 또는 4 주기 투여 후 이 약과 도세탁셀, 트라스투주맙을 3 또는 4 주기 투여
· 수술 전 이 약과 TCH 요법 (도세탁셀, 카보플라틴, 트라스투주맙) 6 주기 투여(75 mg/m^{2}을 넘는 도세탁셀 용량 투여는 권장하지 않음)
· 수술 전 ddAC 요법 (용량집중 독소루비신과 싸이클로포스파미드) 4 주기 투여 후 이 약과 파클리탁셀, 트라스투주맙 4 주기 투여
수술 후, 환자는 이 약과 트라스투주맙 투여를 지속하여 총 1 년의 투여를 완료해야 한다(최대 18 주기).

수술 후 보조요법(Adjuvant):
표준 안트라싸이클린계 및/또는 탁산계 약물을 포함하는 화학요법 등 조기유방암에 대한 전체 요법의 일부로서 이 약과 트라스투주맙을 총 1 년간 병용투여한다(최대 18 주기 또는 질병 재발이나 관리 불가능한 독성이 나타날 때까지). 이 약 및 트라스투주맙은 첫 탁산계 약물 포함 치료 주기의 제 1 일에 시작해야 하며, 화학요법이 중단되더라도 투여를 지속해야 한다.

● 투약일이 지났거나 투약을 놓친 경우
투약일이 지났거나 투약을 놓친 경우 아래 표 1 을 참고한다.
표 1. 투약일이 지났거나 투약을 놓친 경우의 권장사항

연속 투약일 간격	**이 약**	**트라스투주맙**	
		정맥주사(IV)	**피하주사(SC)**
6 주 미만	이 약 420mg 용량을 가능한 한 빨리 정맥주입한다. 계획된 다음 투여일까지 기다리지 않는다.	트라스투주맙정맥주사 6mg/kg 용량을 가능한 한 빨리 투여한다. 계획된 다음 투여일까지 기다리지 않는다.	트라스투주맙피하주사 600mg 고정용량을 가능한 빨리 투여한다. 계획된 다음 투여일까지 기다리지 않는다.

6 주 이상	다시 이 약 초기 용량 840mg 을 60 분간 정맥주입하고, 이후 매 3 주마다 유지용량 420mg 을 30-60 분에 걸쳐 정맥주입한다.	다시 트라스투주맙정맥주사 초기용량 8mg/kg 을 약 90 분간 정맥주입하고, 이후 매 3 주마다 유지용량 6mg/kg 을 30-90 분에 걸쳐 정맥주입한다.	

● 용량조절
트라스투주맙 투여를 중단한 경우에는 이 약의 투여를 중단해야 한다. 이 약과 트라스투주맙에 대해서는 감량이 권장되지 않는다(트라스투주맙의 허가사항 참조).
화학요법으로 인한 가역적 골수억제 기간 동안 치료를 지속할 수 있지만, 이 기간에는 호중구감소증 합병증에 대하여 면밀히 모니터링해야 한다. 화학요법제의 용량조절은 해당 제품의 허가사항에 따른다.

● 과민반응/아나필락시스
만약 환자가 심각한 과민반응(예. 아나필락시스)을 경험하면 즉시 투여를 영구 중지한다.

● 좌심실 기능부전
좌심실 기능부전 발생 시 권장용량은 사용상의 주의사항 중 1. 경고 항을 참고한다.

● 주입관련반응
주입관련반응이 발생한 경우에는 주입 속도를 줄이거나 휴약해야 하며 증상이 경감되면 주입을 재개할 수 있다. 산소, 베타-작용제, 항히스타민제, 신속 정맥주입액 또는 해열제를 포함하는 치료가 증상을 완화하는데 도움이 될 수 있다. NCI-CTCAE 4 등급 반응(아나필락시스), 기관지연축 또는 급성호흡곤란증후군이 발생한 경우에는 즉시 투약을 중단해야 한다.

● 주입방법
이 약은 정맥주입하며, 급속정맥주입(intravenous push or bolus)으로 투여해서는 안 된다. 초회용량은 60 분간 주입하고, 초회주입 시 내약성이 우수한 경우에는 이후 투여부터 30-60 분에 걸쳐 투여한다.

사용상의 주의사항

1. 경고

1) 좌심실 기능부전
① 이 약을 포함하여 HER2 활성을 차단하는 약물을 투여하는 경우 좌심실박출률(LVEF, left ventricular ejection fraction) 감소가 보고되었다. 트라스투주맙과 화학요법을 투여한 환자군과 비교해 이 약과 트라스투주맙 및 화학요법을 병용투여한 환자군에서 증후성 좌심실 기능부전(LVSD, left ventricular systolic dysfunction)의 발생률이 더 높았다. 이전에 안트라싸이클린계 약물을 투여받았거나 가슴 부위에 방사선요법을 받은 시험대상자는 좌심실박출률 감소 위험이 높을 수 있다. 수술 후 보조요법에서 보고된 증후성 심부전 사례의 대부분은 안트라싸이클린계 약물을 포함하는 화학요법을 받았던 환자들이었다.
② 다음의 환자들은 이 약에 대한 연구가 실시되지 않았다. 치료 전 좌심실박출률 수치가 50% 미만인 환자, 울혈성 심부전(CHF) 병력이 있는 환자, 이전에 수술 후 보조요법(adjuvant therapy)으로 트라스투주맙을 투여한 기간에 좌심실박출률이 50% 미만으로 감소한 환자, 조절되지 않는 고혈압이 있는 환자, 최근 심근경색증이 발병한 환자, 치료가 필요한 중대한 심장부정맥이 있는 환자, 이전에 독소루비신 360 mg/m^2 초과 또는 이와 동등한 안트라싸이클린 노출이 누적된 환자와 같이 좌심실 기능에 장애가 있는 상태를 포함하는 경우이다.
③ 이 약 투여 전에 좌심실박출률을 평가하고, 치료기간 동안 정상범위의 좌심실박출률을 유지하기 위하여 정기적 간격으로 좌심실박출률을 평가한다(아래 표 1 참조).
좌심실박출률이 표 1 과 같이 감소한 후 개선되지 않거나 이후 평가에서 더 감소한 경우에는, 환자에 대한 유익성이 위험성을 상회하지 않는 한 트라스투주맙 및 이 약의 투여 중단을 심각하게 고려해야 한다.
표 1. 좌심실 기능부전에 대한 권장용량

	투여 전 LVEF	LVEF 모니터간격	최소 3 주간 이 약 및 트라스투주맙 휴약이 필요한 LVEF 감소	3 주 후 이 약 및 트라스투주맙 투여재개가 가능한 LVEF 회복
전이성 유방암	50% 이상	약 매 12 주	LVEF 가 40% 미만으로 감소하거나 투여 전 수치보다 10% 이상 감소하여 LVEF 가 40%-45%인 경우	LVEF 가 45%를 초과하거나 투여 전 수치보다 10% 미만 감소 하여 LVEF 가 40%-45%인 경우
조기 유방암	55%*이상	약 매 12 주 (수술 전 보조 화학요법 중 1 회)	투여 전 수치보다 10%이상 감소하여 LVEF 가 50% 미만일 경우	LVEF 가 50% 이상이거나 투여 전 수치보다 10% 미만으로 감소했을 때

*안트라싸이클린계 약물을 포함하는 화학요법을 받은 환자의 경우, 안트라싸이클린 투여 완료 후 이 약과 트라스투주맙 투여를 시작하기 전에 LVEF 가 50% 이상이어야 한다.
2) 주입관련반응
① 이 약은 치명적인 결과를 포함한 주입관련반응과 연관성이 있다. 이 약의 초회용량 투여 시는 주입시간 및 주입 후 60 분간, 유지용량 투여 시는 주입시간 및 주입 후 30 분간 환자를 면밀하게 관찰한다. 주입관련반응이 발생한 경우에는 주입 속도를 줄이거나 휴약해야 하며 적절한 처치를 해야 한다. 증상 및 증후가 완전하게 개선될 때까지 환자를 면밀하게 모니터하고 평가해야 한다. 중증 주입반응이 발생한 경우에는 이 약의 투여를 영구 중단해야 한다. 반응의 중증도 및 이상사례에 따라 투여한 치료법을 기반으로 임상적 평가를 해야 한다.
3) 발열성 호중구감소증
① 주요 임상시험(CLEOPATRA)에서 이 약, 허셉틴, 도세탁셀을 병용투여한 환자는 위약, 허셉틴, 도세탁셀을 투여한 환자와 비교하여 특히 치료 첫 3 주기 동안 발열성 호중구감소증의 위험이 증가하였다. 가장 적은 호중구 수는 이 약 투여 환자와 위약 투여 환자 간에 유사하였으나, 이 약 투여 환자에서 발열성 호중구감소증의 발생 빈도가 높은 것은 해당 환자에서 점막염 및 설사의 빈도가 높은 것과 연관될 수 있다. 점막염 및 설사에 대한 대증치료가 고려되어야 한다. 도세탁셀 투여 중단 후에는 발열성 호중구감소증이 보고되지 않았다.
4) 과민반응/아나필락시스
① 과민반응에 대해 환자를 면밀히 관찰한다. 아나필락시스 및 치명적인 결과를 포함한 중증의 과민반응이 이 약을 투여한 환자에서 관찰되었다. 응급장치뿐만 아니라 이러한 반응을 치료하기 위한 약물 처치가 즉시 가능해야 한다. 이 약 또는 이 약의 구성성분에 과민반응이 알려진 환자에게 이 약을 투여하지 않는다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것
1) 이 약 또는 이 약의 구성성분에 중증의 과민반응이 알려진 환자

3. 이상반응

1) 안전성 요약
- 1~3 상 임상시험에서 6,000 명 이상의 다양한 암종을 가진 시험대상자를 대상으로 다른 항암제와 이 약 병용요법의 안전성을 평가하였다. 이 연구들에는 주요 임상시험인 CLEOPATRA(n=808), NEOSPHERE(n=417), TRYPHAENA(n=225) 및 APHINITY(n=4,804)가 포함된다(표 2 에 통합됨).
비록 발생률 및 가장 흔한 약물이상반응은 이 약 단독요법 또는 병용요법 여부에 따라 다양하였으나 이 약의 안전성은 대체로 여러 연구들에 걸쳐 일관되게 나타났다.
2) 전이성 및 조기 유방암
- 다음의 주요 임상시험 중 이 약 투여군에서 발생한 약물이상반응(ADR)을 표 2 에 요약하였다.
· 전이성 유방암 환자에게 이 약과 트라스투주맙 및 도세탁셀을 병용투여한 CLEOPATRA 임상시험(n=453)
· 국소진행성, 염증성 혹은 조기 유방암 환자에게 수술 전 보조요법으로 이 약과 트라스투주맙 및 화학요법을 병용투여한 NEOSPHERE(n=309)와 TRYPHAENA 임상시험(n=218)
· 조기유방암 환자에게 수술 후 보조요법으로 이 약과 트라스투주맙 및 안트라싸이클린계 약물 포함 화학요법, 비-안트라싸이클린계 약물 포함 화학요법, 또는 탁산계 약물을 포함한 화학요법을 병용투여한 APHINITY 임상시험(n=2,364)
이 약은 트라스투주맙 및 화학요법제와 병용 투여하므로 특정 약물과 이상사례에 대한 인과관계를 확인하기 어렵다.
- 치료와 연관된 약물이상반응(ADR)을 MedDRA 신체기관 분류(SOC) 및 빈도에 따라 아래 표에 나열하였다.
매우 흔함(1/10 이상), 흔함(1/100 이상 1/10 미만), 흔하지 않음(1/1,000 이상 1/100 미만), 드묾(1/10,000 이상 1/1,000 미만), 매우 드묾(1/10,000 미만), 불명(가능한 데이터에서 산출할 수 없음)
- 각 빈도 그룹 및 SOC 내에서 약물이상반응(ADR)은 빈도가 감소되는 순서로 나열하였다.
- 통합 데이터에 따르면 가장 흔한 약물이상반응(30% 이상)은 설사, 탈모, 구역, 피로, 호중구감소증 및 구토였다. 가장 흔한 NCI-CTCAE 3-4 등급 약물이상반응(10% 이상)은 호중구감소증 및 발열성 호중구감소증이었다.
표 2. 이 약 투여 환자의 약물이상반응(ADR) 요약†

약물이상반응 (MedDRA Preferred Term) 신체기관계	**이 약 + 트라스투주맙 + 화학요법제†† n = 3,344††† (100%) 빈도율%**		**빈도 분류**
	모든 등급 %	**3-4 등급 %**	
혈액 및 림프계 이상			
호중구감소증	31.4	24.2	매우 흔함
빈혈	24.8	5.7	매우 흔함
발열성 호중구감소증*	11.9	11.8	매우 흔함
백혈구감소증	10.8	6.1	매우 흔함
심장 이상			
좌심실 기능부전**	1.4	0.3	흔함
울혈성심부전**	0.1	<0.1	흔하지 않음
눈의 이상			
눈물 증가	12.1	-	매우 흔함
위장관계 이상			
설사	67.9	8.9	매우 흔함
구역	60.8	1.9	매우 흔함
구토	30.0	1.7	매우 흔함
구내염	24.9	1.6	매우 흔함
변비	24.5	0.4	매우 흔함
소화불량	13.2	<0.1	매우 흔함
복통	11.7	0.4	매우 흔함
전신 및 투여부위 이상			
피로	44.3	3.3	매우 흔함
점막염증	23.2	1.5	매우 흔함
무력증	20.9	1.5	매우 흔함
발열	18.9	0.6	매우 흔함
말초부종	16.2	<0.1	매우 흔함
면역계 이상			
과민반응	3.3	0.4	흔함
약물 과민반응	2.5	0.4	흔함
감염			
비인두염	12.8	<0.1	매우 흔함
상기도감염	9.5	0.3	흔함
손발톱주위염	3.9	<0.1	흔함
대사 및 영양 이상			
식욕 감퇴	23.1	0.8	매우 흔함
근골격계 및 결합조직 이상			
관절통	24.6	0.7	매우 흔함
근육통	24.3	0.8	매우 흔함
사지통증	10.0	0.2	매우 흔함
신경계 이상			
미각이상	22.7	<0.1	매우 흔함
두통	21.8	0.4	매우 흔함
말초감각 신경병증	15.7	0.5	매우 흔함
말초신경병증	14.7	0.7	매우 흔함
어지러움	11.2	0.1	매우 흔함
감각이상	10.2	0.4	매우 흔함

정신계 이상			
불면증	15.9	0.2	매우 흔함
호흡기, 흉곽 및 종격동 이상			
코피	15.6	<0.1	매우 흔함
기침	15.5	<0.1	매우 흔함
호흡곤란	11.5	0.5	매우 흔함
흉막삼출	0.9	<0.1	흔하지 않음
피부 및 피하조직 이상			
탈모	63.1	<0.1	매우 흔함
발진	26.4	0.5	매우 흔함
손발톱 이상	12.9	0.3	매우 흔함
소양증	12.9	<0.1	매우 흔함
피부건조	11.7	<0.1	매우 흔함
혈관 이상			
홍조	15.7	0.1	매우 흔함

†표 2 는 CLEOPATRA(자료 cutoff 2014 년 02 월 11 일, 이 약의 투여 주기 중간값 24 회), 수술 전 보조요법 투여 임상시험인 NEOSPHERE(모든 투여군에서 이 약의 투여 주기 중간값 4 회)와 TRYPHAENA(이 약의 투여 주기 중간값 3 회(FEC 요법 후 이 약+트라스투주맙+도세탁셀) 또는 6 회(이 약+트라스투주맙+FEC 투여 후 이 약+트라스투주맙+도세탁셀 투여군, 이 약+TCH 투여군)) 및 APHINITY(이 약의 투여 주기 중간값 18 회)에서 전체 투여 기간을 모두 포함한 자료임

††NEOSPHERE 임상시험에서 108 명의 환자가 도세탁셀 없이 이 약과 트라스투주맙을 투여받았고 94 명의 환자가 트라스투주맙 없이 이 약과 도세탁셀을 투여받았음

†††CLEOPATRA 임상시험에서 위약 투여군으로 무작위 배정되고 이 전에 이 약에 노출된 적이 없는 45 명의 환자가 이 약 투여군으로 교차되었고, 이 약을 투여한 3,344 명의 환자에 포함되었음

* 표시는 치명적 결과와 연관되어 보고된 이상사례임

** 좌심실 기능부전과 울혈성심부전의 빈도는 개별 임상시험에서 보고된 MedDRA Preferred Terms 를 반영하였음

3) 기타 선택된 약물이상반응

① 좌심실 기능부전

- 주요 임상시험(CLEOPATRA)에서 치료 중 좌심실 기능부전의 발생률은 이 약을 투여한 군보다 위약을 투여한 군에서 더 높았다(각각 6.6%와 8.6%). 증후성 좌심실 기능부전의 발생률도 이 약을 투여한 그룹에서 더 낮았다(위약 투여군 1.8%, 이 약 투여군 1.5%).

- 수술 전 보조요법 치료로서 이 약을 4 주기 동안 투여받은 NEOSPHERE 임상시험에서 좌심실 기능부전의 발생률(전체적인 치료 기간 동안)은 트라스투주맙, 도세탁셀을 투여한 군(1.9%)과 비교하였을 때 이 약과 트라스투주맙, 도세탁셀을 투여한 군(7.5%)에서 더 높았다. 이 약과 트라스투주맙을 투여한 군에서 증후성 좌심실 기능부전이 한 건 보고되었다.

- TRYPHAENA 임상시험에서 좌심실 기능부전의 발생률(전체적인 치료 기간 동안)은 이 약과 트라스투주맙, 5-플루오로우라실, 에피루비신 및 싸이클로포스파마이드(FEC) 투여 후 이 약과 트라스투주맙, 도세탁셀을 투여한 군에서 8.3%이었고, FEC 투여 후 이 약과 트라스투주맙, 도세탁셀을 투여한 군에서 9.3%, 이 약을 TCH 와 함께 투여한 군에서 6.6%이었다. 증후성 좌심실 기능부전(울혈성심부전)의 발생률은 FEC 투여 후 이 약과 트라스투주맙, 도세탁셀을 투여한 군(이 약과 트라스투주맙, 도세탁셀을 투여하기 이전, FEC 투여 중 증후성 좌심실 기능부전을 겪은 환자는 제외)에서 1.3%이었고, 이 약을 TCH 와 함께 투여한 군에서도 1.3%이었다. 이 약과 트라스투주맙, FEC 투여 후 이 약과 트라스투주맙, 도세탁셀을 투여한 군에서는 증후성 좌심실 기능부전을 경험한 환자는 없었다.

-BERENICE 임상시험의 수술 전 보조요법 기간 동안 NYHA Class III/IV 증후성 좌심실기능부전(LVD)(NCI-CTCAE v.4 에 따른 울혈성 심부전) 발생률은 용량집중(dose dense) AC 투여 후 이 약+트라스투주맙+파클리탁셀 투여군에서 1.5%였고 FEC 투여 후 이 약+트라스투주맙+도세탁셀 투여군에서는 발생하지 않았다(0%). 무증후성 좌심실기능부전(LVD)(NCI-CTCAE v.4 에 따른 PT 박출률 감소) 발생률은 용량집중(dose dense) AC 투여 후 이 약+트라스투주맙+파클리탁셀 투여군에서 7%, FEC 투여 후 이 약+트라스투주맙+도세탁셀 투여군에서 3.5%였다.

-APHINITY 임상시험에서, LVEF 가 기저치보다 10% 이상 감소하여 50% 미만이 되는 증후성 심부전(NYHA class III 또는 IV)의 발생률은 1% 미만이었다(이 약 투여군에서 0.6%, 위약 투여군에서 0.2%). 증후성 심부전을 경험한 환자 중, 이 약 투여 환자의 46.7% 및 위약 투여 환자의 66.7%는 data cutoff 시점에 회복이 되었다(2 번 연속으로 LVEF 측정값이 50% 넘는 것으로 정의). 대부분의 이상사례는 안트라싸이클린계 약물 투여 환자에서 보고되었다. LVEF 가 기저치보다 10% 이상 감소하여 50% 미만이 되는 무증후성 또는 경증의 증후성 LVEF 감소(NYHA class II)는 이 약 투여 환자군 중 2.7%, 위약 투여 환자군 중 2.8%에서 보고되었다. 이 중 이 약 투여 환자의 79.7%와 위약 투여 환자의 80.6%는 data cutoff 시점에 회복이 되었다.

② 주입관련반응

- 주입관련반응은 주요 임상시험들(CLEOPATRA, NEOSPHERE, TRYPHAENA, APHINITY)에서 주입 중에 발생하거나 주입 당일에 발생한 과민반응, 아나필락시스 반응, 급성 주입반응 또는 사이토카인 방출 증후군으로 보고된 경우로 정의하였다. 주요 임상시험(CLEOPATRA)에서 이 약과 연관된 반응을 평가하기 위하여 트라스투주맙 및 도세탁셀 투여 전날에 이 약을 투여하였다. 이 약의 최초 투여일의 주입관련반응 전체 빈도는 위약 투여군에서 9.8%, 이 약 투여군에서 13.2%로 나타났으며, 대부분 경증 또는 중등도의 주입관련반응이었다. 이 약 투여군에서 가장 흔하게 발생한 주입관련반응(≥1.0%)은 발열, 오한, 피로, 두통, 쇠약증, 과민, 구토였다.

- 모든 약물을 같은 날에 투약한 2 주기 동안 이 약 투여군에서 가장 흔하게 발생한 주입관련반응(1.0% 이상)은 피로, 약물 과민, 미각이상, 과민, 근육통, 구토였다.

- 수술 전 및 수술 후 보조요법에 대한 임상시험(NEOSPHERE, TRYPHAENA, APHINITY)에서 이 약은 다른 시험약물과 함께 같은 날에 투여되었다. 주입관련반응은 이 약 투여(트라스투주맙 및 화학요법과 병용투여) 첫날에 환자 중 18.6-25.0%에서 발생하였다. 주입관련반응은 주요 임상시험(CLEOPATRA)에서 관찰된 것과 종류 및 중증도가 일치하였고 대다수의 반응은 경증이거나 중등도였다.

③ 과민반응/아나필락시스

- 주요 임상시험(CLEOPATRA)에서 보고된 과민반응/아나필락시스의 전체 빈도는 위약 투여군에서 9.3%, 이 약 투여군에서 11.3%였으며, NCI-CTCAE 3-4 등급 약물이상반응은 각각 2.5%, 2%로 나타났다. 전체적으로 보아, 위약 투여군에서 2 명, 이 약 투여군에서 4 명의 시험대상자가 아나필락시스를 경험하였다.

- 전반적으로 과민반응의 대부분은 경증 또는 중등도였고, 치료 시 해결되었다. 임상시험의 용량 조절을 근거로 할 때 대부분의 반응은 도세탁셀 주입에 따른 2 차적인 반응으로 평가되었다.

- 수술 전 및 수술 후 보조요법에 관한 임상시험(NEOSPHERE, TRYPHAENA, APHINITY)에서 과민반응/아나필락시스는 주요 임상시험(CLEOPATRA)에서 관찰된 것과 일치하였다. NEOSPHERE 임상시험에서 이 약과 도세탁셀을 투여한 군에서 두 명이 아나필락시스를 경험하였다. TRYPHAENA 및 APHINITY 임상시험에서 과민반응/아나필락시스의 전반적인 발생률은 이 약과 도세탁셀, 카보플라틴, 트라스투주맙(TCH)을 투여한 군에서 가장 높았고(각각 13.2%, 7.6%) NCI-CTCAE 3-4 등급 약물이상반응은 각각 2.6%, 1.3% 였다.

④ 발열성 호중구감소증 : 주요 임상시험(CLEOPATRA)에서 두 투여군의 시험대상자 대부분은 적어도 한 번의 백혈구 감소를 경험하였으며(이 약 투여군에서 62.4%, 위약 투여군에서 58.2%), 이들 중 대부분은 호중구 감소였다. 발열성 호중구감소증은 이 약 투여군의 13.8%, 위약 투여군의 7.6% 환자에서 발생했다. 두 투여군에서 발열성 호중구감소증을 경험한 환자의 비율은 치료의 최초 주기에서 가장 높았으며 그 이후에는 점진적으로 감소하였다. 발열성 호중구감소증은 다른 인종 및 다른 지역의 시험대상자와 비교할 때 두 투여군에서 아시아 환자의 빈도가 높았다. 아시아 시험대상자 중에서 발열성 호중구감소의 빈도는 위약 투여군(12%)과 비교하여 이 약 투여군(26%)이 높았다.

⑤ 설사 : 주요 임상시험(CLEOPATRA)에서 설사는 이 약 투여군에서 66.8%, 위약 투여군에서 46.3% 비율로 발생하였다. 대부분은 경증-중등도였으며 치료의 최초 몇 번의 주기 동안 발생하였다. NCI-CTCAE 3-4 등급 설사는 이 약 투여군에서 7.9%, 위약 투여군에서 5.0%였다. 가장 긴 시간 발생한 기간의 중간값은 이 약 투여군에서 17 일, 위약 투여군에서 8 일이었다. 설사는 지사제로 적극적으로 처치함으로써 잘 관리되었다.
⑥ 발진 : 발진은 이 약 투여군에서 45.2%, 위약 투여군에서 36.0% 비율로 발생하였다. 대부분은 1 등급 또는 2 등급 이었으며 최초 2 회 주기에서 발생하였다. 국소 또는 경구 여드름 치료제와 같은 표준 치료에 반응하였다.
⑦ 실험실수치 이상 : 주요 임상시험(CLEOPATRA, NEOSPHERE, APHINITY)에서 NCI-CTCAE 3-4 등급 호중구감소증 발생률은 이 약 투여군과 대조군 간에 유사하였다.
4) 국외 시판 후 정보
자발적 보고 및 문헌 조사를 근거로 한 시판 후 조사에서 다음과 같은 약물이상반응이 발견되었다. MedDRA 의 신체기관계에 따라 약물이상반응이 나열되었다.
표 3. 시판 후 조사에서 발견된 약물 이상 반응

신체기관계	이상사례
대사 및 영양 이상	종양용해증후군

5) 실험실적 검사치의 이상
시판 후 조사에서 보고된 실험실적 검사치의 이상은 이 약의 임상시험으로부터 보고된 자료와 일관되게 나타났다.
6) 국내 시판 후 조사 결과
- 국내에서 8 년 동안 전이성 유방암 및 조기 유방암 환자 1,063 명을 대상으로 실시한 시판 후 사용성적조사 결과, 이상사례 발현율은 79.49%(845 명/1,063 명, 4,169 건)이었고, 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 약물이상반응 발현율은 51.08%(543 명/1,063 명, 2,384 건)이며, 설사 19.85%(211 명/1,063 명, 245 건), 오심 11.57%(123 명/1,063 명, 138 건), 구내염 8.28%(88 명/1,063 명, 94 건), 중성구 감소증 7.06%(75 명/1,063 명, 191 건), 근육통 6.21%(66 명/1,063 명, 69 건), 중성구 수 감소 5.74%(61 명/1,063 명, 149 건), 탈모증 5.46%(58 명/1,063 명, 60 건), 식욕 감소 5.27%(56 명/1,063 명, 59 건), 빈혈 5.17%(55 명/1,063 명, 68 건), 알라닌 아미노 전이 효소 증가 5.17%(55 명/1,063 명, 61 건), 소양증 5.17%(55 명/1,063 명, 55 건), 발열성 중성구 감소증 5.08%(54 명/1,063 명, 68 건), 아스파르트산 아미노 전이 효소 증가 4.99%(53 명/1,063 명, 62 건), 구토 4.70%(50 명/1,063 명, 55 건), 말초 감각 신경 병증 4.42%(47 명/1,063 명, 48 건), 말초 부종 4.33%(46 명/1,063 명, 49 건), 발열 4.23%(45 명/1,063 명, 45 건), 발진 4.14%(44 명/1,063 명, 45 건), 변비 3.10%(33 명/1,063 명, 34 건), 피로 3.10%(33 명/1,063 명, 33 건), 소화 불량 2.73%(29 명/1,063 명, 30 건), 두통 2.45%(26 명/1,063 명, 29 건), 말초 신경 병증 1.98%(21 명/1,063 명, 21 건), 어지러움 1.88%(20 명/1,063 명, 21 건), 복통, 불면 각각 1.88%(20 명/1,063 명, 20 건), 상복부 통증 1.79%(19 명/1,063 명, 19 건), 오한, 치핵 각각 1.69%(18 명/1,063 명, 19 건), 무력증, 미각 이상 각각 1.69%(18 명/1,063 명, 18 건), 기침 1.60%(17 명/1,063 명, 18 건), 농포성 발진 1.60%(17 명/1,063 명, 17 건), 손바닥-발바닥 홍반성 감각 이상 증후군 1.41%(15 명/1,063 명, 15 건), 섭식 저하 1.32%(14 명/1,063 명, 24 건), 관절통 1.22%(13 명/1,063 명, 14 건), 위염 1.22%(13 명/1,063 명, 13 건), 콧물 1.13%(12 명/1,063 명, 12 건), 호흡 곤란 1.03%(11 명/1,063 명, 11 건), 사지 통증 0.94%(10 명/1,063 명, 10 건), 건성 피부, 안면 부종 각각 0.85%(9 명/1,063 명, 9 건), 전신 부종, 위장관 장애 각각 0.75%(8 명/1,063 명, 8 건), C-반응 단백질 증가 0.66%(7 명/1,063 명, 19 건), 상기도 감염 0.66%(7 명/1,063 명, 10 건), 코 염증 0.66%(7 명/1,063 명, 7 건), 비출혈 0.56%(6 명/1,063 명, 7 건), 약물 발진, 손발톱 감염, 시야 흐림 각각 0.56%(6 명/1,063 명, 6 건), 접촉 피부염 0.47%(5 명/1,063 명, 6 건), 방광염, 손발톱 변색, 여드름양 피부염, 혈변 배설 각각 0.47%(5 명/1,063 명, 5 건), 항문 출혈, 홍반, 두드러기, 피부염, 습진, 혈소판 수 감소, 배뇨 곤란, 혈뇨 각각 0.38%(4 명/1,063 명, 4 건), 위장염 0.28%(3 명/1,063 명, 6 건), 구인두 통증, 저혈압, 눈 장애 각각 0.28%(3 명/1,063 명, 4 건), 복부 불편감, 항문 염증, 치통, 흉통, 손발톱 장애, 소양성 발진, 지각 이상, 요로 감염, 손발톱 주위염, 질 감염, 등허리 통증, 골 통증, 노작성 호흡 곤란, 림프 부종, 눈 건조 각각 0.28%(3 명/1,063 명, 3 건), 연하 곤란, 복부 팽창, 입 궤양 형성, 항문 루, 상복부의 불편감, 구강 통증, 흉부 불편감, 통증, 한랭감, 부종, 수포, 손발톱 박리증, 피부 통증, 여드름, 수포성 피부염, 감각 저하, 진전, 비인두염, 모낭염, 대상 포진, 피하 농양, 치은염, 피부 감염, 저칼륨 혈증, 고혈압, 안 불편감, 안검염, 외음질 건조, 월경 불규칙, 빈뇨, 심장 장애 각각 0.19%(2 명/1,063 명, 2 건), 백혈구 감소증 0.09%(1 명/1,063 명, 3 건), 발성 장애, 폐염증, 과민성 0.09%(1 명/1,063 명, 2 건), 직장 통증, 결장염, 위 식도 역류질환, 흑색변, 항문 열창, 부드러운 대변, 위 궤양, 위 궤양 출혈, 잇몸 통증, 항문 소양증, 위 출혈, 식도염, 구강 이상 감각, 타액선 통증, 말초 종창, 혈관 외 유출, 점막 염증, 분비물 배출, 혈소판 감소증, 백혈구증, 다한증, 피부 과다 색소 침착, 피부 병변, 식은땀, 건조 습진, 반점, 손발톱 통증, 손발톱 탈락, 만성 염증성 탈수초 다발 신경근 병증, 이상 감각, 안면 신경 장애, 의식 소실, 운동 말초 신경 병증, 발작, 박출률 감소, 혈액 크레아티닌 증가, 심박출량 감소, 백혈구 수 감소, 카테터 부위 감염, 폐렴, 연조직염, 후두염, 중이염, 상처 감염, 헤르페스 바이러스 감염, 편도염, 기종성 방광염, 종기, 생식기 헤르페스, 볼거리, 구강 칸디다증, 외이도염, 패혈증, 포도상 구균 열상 피부 증후군, 백선 감염, 바이러스 감염, 옆구리 통증, 근육 쇠약, 서혜부 통증, 근육 감소증, 습성 기침, 알레르기성 비염, 인두 감각 이상, 코 불편감, 코 궤양, 구인두 불편감, 흉막 통증, 고혈당증, 우울증, 불안, 우울한 기분, 안면의 홍조, 홍조, 안검경련, 눈 종창, 눈꺼풀 자극, 눈물 분비 증가, 안 충혈, 안 건조증, 유방 분비물, 외음질 통증, 회음 통증, 생식기 소양증, 질 분비물, 외음질 소양증, 외음질 발진, 주입 관련 반응, 피부 찰과상, 표재성 눈 손상, 출혈성 방광염, 소변 이상, 두근거림, 심부전, 빈맥, 좌심실 기능 이상, 동성빈맥, 독성 심근 병증, 이통, 중이 삼출, 간염, 발치 각각 0.09%(1 명/1,063 명, 1 건)이 보고되었다. 중대한 이상사례 발현율은 16.09%(171 명/1,063 명, 279 건)이며, 발열성 중성구 감소증 6.40%(68 명/1,063 명, 83 건), 설사 1.98%(21 명/1,063 명, 26 건), 중성구 감소증 1.69%(18 명/1,063 명, 46 건), 중성구 수 감소 1.13%(12 명/1,063 명, 15 건), 무력증 1.13%(12 명/1,063 명, 12 건), 발열 0.66%(7 명/1,063 명, 8 건), 오심 0.56%(6 명/1,063 명, 6 건), 복통 0.47%(5 명/1,063 명, 5 건), 결장염, 흉막 삼출 각각 0.28%(3 명/1,063 명, 3 건), 저혈압 0.19%(2 명/1,063 명, 3 건), 상복부 통증, 전신 부종, 알라닌 아미노 전이 효소 증가, 아스파르트산 아미노 전이 효소 증가, 폐렴, 패혈성 쇼크, 호흡 곤란, 섭식 저하, 저칼륨 혈증, 심부전 각각 0.19%(2 명/1,063 명, 2 건), 빈혈, 위장염, 클로스트리듐 디피실레 결장염, 폐염증, 저나트륨 혈증 각각 0.09%(1 명/1,063 명, 2 건), 소화 불량, 구토, 위염, 혈변 배설, 흑색변, 장염, 위 궤양 출혈, 말초 부종, 흉부 불편감, 혈소판 감소증, 림프절 병증, 어지러움, 뇌경색, 의식 소실, 척수 압박, C-반응 단백질 증가, 비인두염, 카테터 부위 감염, 요로 감염, 대상 포진, 연조직염, 인플루엔자, 후두염, 사지 농양, 가성막 결장염, 급성 신우신염, 편도염, 게실염, 수술 후 상처 감염, 패혈증, 관절통, 대사성 산증, 쇼크, 시각 장애, 상완골 골절, 흉추 골절, 상처 출혈, 두근거림, 과민성 각각 0.09%(1 명/1,063 명, 1 건)이 보고되었다. 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응 발현율은 7.71%(82 명/1,063 명, 122 건)이며, 발열성 중성구 감소증 4.14%(44 명/1,063 명, 54 건), 설사 1.22%(13 명/1,063 명, 17 건), 중성구 수 감소 0.94%(10 명/1,063 명, 13 건), 무력증 0.38%(4 명/1,063 명, 4 건), 오심, 발열, 중성구 감소증 각각 0.19%(2 명/1,063 명, 2 건), 빈혈, 위장염, 폐염증, 저혈압 각각 0.09%(1 명/1,063 명, 2 건), 소화 불량, 구토, 복통, 상복부 통증, 혈변 배설, 결장염, 흑색변, 위 궤양 출혈, 어지러움, 의식 소실, 알라닌 아미노 전이 효소 증가, 아스파르트산 아미노 전이 효소 증가, C-반응 단백질 증가, 폐렴, 패혈증, 호흡 곤란, 섭식 저하, 저칼륨 혈증, 두근거림, 심부전 각각 0.09%(1 명/1,063 명, 1 건)이 보고되었다.
- 예상하지 못한 이상사례 발현율은 52.40%(557 명/1,063 명, 1,171 건)이었고, 알라닌 아미노 전이 효소 증가 9.22%(98 명/1,063 명, 109 건), 아스파르트산 아미노 전이 효소 증가 7.90%(84 명/1,063 명, 95 건), 전신 부종 3.48%(37 명/1,063 명, 37 건), 상복부 통증 2.82%(30 명/1,063 명, 30 건), 치핵 2.35%(25 명/1,063 명, 26 건), 손바닥-발바닥 홍반성 감각 이상 증후군, 콧물 각각 2.35%(25 명/1,063 명, 25 건), 림프 부종 1.98%(21 명/1,063 명, 21 건), 위염 1.79%(19 명/1,063 명, 19 건), 섭식 저하 1.69%(18 명/1,063 명, 28 건), 등허리 통증, 1.69%(18 명/1,063 명, 19 건), 안면 부종 1.41%(15 명/1,063 명, 15 건), 유방 통증 1.22%(13 명/1,063 명, 13 건), 두드러기 1.13%(12 명/1,063 명, 12 건), 흉부 불편감, 통증, 배뇨곤란 각각 1.03%(11 명/1,063 명, 12 건), 홍반, 카테터 부위 감염, 눈 건조 각각 1.03%(11 명/1,063 명, 11 건), 치주염 0.94%(10 명/1,063 명, 10 건), 방광염, 혈뇨 각각 0.85%(9 명/1,063 명, 9 건), 구인두 통증, 저혈압 각각 0.75%(8 명/1,063 명, 9 건), 위장관 장애 0.75%(8 명/1,063 명, 8 건), C-반응 단백질 증가 0.66%(7 명/1,063 명, 19 건), 혈변 배설, 손발톱 변색, 요로 감염 각각 0.66%(7 명/1,063 명, 7 건), 혈소판 감소증, 접촉 피부염 각각 0.56%(6 명/1,063 명, 7 건), 직장 통증, 여드름양 피부염, 모낭염, 폐렴, 고혈압, 시야 흐림 각각 0.56%(6 명/1,063 명, 6 건), 결장염, 흉통, 한랭감, 피부염, 진전, 대상포진, 우울증, 암성 통증 각각 0.47%(5 명/1,063 명, 5 건), 위장염 0.38%(4 명/1,063 명, 7 건), 감각 저하, 후두염, 옆구리 통증, 저나트륨 혈증 각각 0.38%(4 명/1,063 명, 5 건), 항문 출혈, 항문 염증, 연하 곤란,

위 식도 역류 질환, 카테터 부위 통증, 부종, 수포, 손발톱 박리증, 색소 침착 장애, 습진, 피부 통증, 혈소판 수 감소, 연조직염, 인플루엔자, 골 통증, 알레르기성 비염, 저칼륨 혈증, 안면의 홍조, 골반 통증, 시술 관련 통증, 빈뇨, 두근거림 각각 0.38%(4 명/1,063 명, 4 건), 발성 장애, 눈 장애 각각 0.28%(3 명/1,063 명, 4 건), 복부 팽창, 흑색변, 입 궤양 형성, 치통, 혈관 외 유출, 다한증, 중이염, 사지 농양, 맥립종, 가성막 결장염, 피하 농양, 질 감염, 상처 감염, 근육 쇠약, 유방 분비물, 외음질 건조, 상처 합병증, 심장 기능 장애 각각 0.28%(3 명/1,063 명, 3 건), 폐염증 0.19%(2 명/1,063 명, 3 건), 항문 열창, 항문 루, 장염, 부드러운 대변, 위 궤양, 위 궤양 출혈, 잇몸 통증, 치핵성 출혈, 구강 통증, 백혈구증, 여드름, 수포성 피부염, 피부 장애, 피부 탈락, 피부 병변, 안진, 혈액 알부민 감소, 혈액 콜레스테롤 증가, 혈압 증가, 비타민 D 감소, 치은염, 헤르페스 바이러스 감염, 손발톱 진균증, 급성 신우신염, 패혈성 쇼크, 피부 감염, 편도염, 근골격성 흉부 통증, 당뇨병, 고혈당증, 고지혈증, 저알부민 혈증, 저칼슘 혈증, 불안, 심부 정맥 혈전증, 안 불편감, 안검염, 월경 불규칙, 외음질 통증, 피부 찰과상, 척추 압박 골절, 손목 골절, 출혈성 방광염, 심장 장애, 심부전, 빈맥 각각 0.19%(2 명/1,063 명, 2 건), 클로스트리듐 디피실레 결장염 0.09%(1 명/1,063 명, 2 건), 항문 소양증, 아프타성 궤양, 복수, 입 건조, 기능성 위장관 장애, 위 출혈, 식도염, 구강 이상 감각, 치주 질환, 직장 이급후중, 타액선 통증, 혀 건조, 치아 장애, 인플루엔자 유사 질병, 카테터 부위 분비물, 카테터 부위 소양증, 카테터 부위 발진, 안면 통증, 삽입물 부위 벌어짐, 주사 부위 종창, 분비물 배출, 얼굴 종창, 림프절 병증, 골수 억제, 피부 과다 색소 침착, 식은땀, 욕창 궤양, 탈락 피부염, 건조 습진, 감입 손발톱, 반점, 야간 발한, 손발톱 통증, 손발톱 탈락, 자색반, 뇌경색, 목성 통증, 만성 염증성 탈수초 다발 신경근 병증, 운동 이상, 안면 신경 장애, 미각 저하, 의식 소실, 운동 기능 이상, 근육 강직, 신경통, 운동 말초 신경 병증, 발작, 척수 압박, 혈액 크레아티닌 증가, 심전도 이상, 감마-글루타밀 전이 효소 증가, 체중 증가, 유방 연조직염, 흉벽 농양, 게실염, 진균성 귀 감염, 기종성 방광염, 종기, 생식기 농양, 생식기 헤르페스, 국소 감염, 수막염, 볼거리, 구강 칸디다증, 구강 헤르페스, 외이도염, 골반 염증성 질환, 치관 주위염, 복막염, 수술 후 상처 감염, 고름 물집, 패혈증, 포도상 구균 열상 피부 증후군, 포도상 구균 패혈증, 백선 감염, 족 백선, 바이러스 감염, 주관절 변형, 서혜부 통증, 척주 후만증, 근육 연축, 근골격 불편감, 턱 골 괴사, 골다공증, 관절 주위염, 근육 감소증, 연조직 괴사, 인두 감각 이상, 과다 환기, 후두 불편감, 코 불편감, 코 궤양, 구인두 불편감, 흉막 통증, 기흉, 폐 종괴, 역류 후두염, 기도 울혈, 저혈당증, 저인산 혈증, 대사성 산증, 우울한 기분, 수면 장애, 불충분한 혈압 조절, 경정맥 혈전증, 림프류, 쇼크, 안검 경련, 백내장, 결막 침착물, 안검 외반, 눈 분비물, 눈 통증, 눈 종창, 눈꺼풀 자극, 눈꺼풀 통증, 누도 염증, 황반원공, 안 층혈, 안와 주위 부종, 시각 장애, 안 건조증, 회음 통증, 생식기 소양증, 함몰 유두, 자궁 용종, 질 분비물, 질 출혈, 외음질 불편감, 외음질 소양증, 외음질 발진, 발목 골절, 항문 손상, 액와 막 증후군, 유방 손상, 대퇴골 골절, 인후 내 이물, 상완골 골절, 사지 손상, 입술 손상, 입 손상, 유방 절제술 후 림프 부종 증후군, 방사선 폐염증, 방사선 피부 손상, 장액종, 표재성 눈 손상, 흉추 골절, 외상성 혈종, 상처 출혈, 비감염성 방광염, 수신증, 실금, 야간뇨, 소변 감소증, 소변 정체, 소변 이상, 동성빈맥, 독성 심근 병증, 결절 외 변연부 B-세포 림프종(MALT 형), 수막종, 종양 출혈, 난청, 귀 울혈, 이통, 중이 삼출, 체위성 현훈, 간염, 색소성 망막염, 부신 부전, 발치 0.09%(1 명/1,063 명, 1 건)이 보고되었다. 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응 발현율은 25.78%(274 명/1,063 명, 530 건)이며, 알라닌 아미노 전이 효소 증가 5.17%(55 명/1,063 명, 61 건), 아스파르트산 아미노 전이 효소 증가 4.99%(53 명/1,063 명, 62 건), 상복부 통증 1.79%(19 명/1,063 명, 19 건), 치핵 1.69%(18 명/1,063 명, 19 건), 손바닥-발바닥 홍반성 감각 이상 증후군 1.41%(15 명/1,063 명, 15 건), 섭식 저하 1.32%(14 명/1,063 명, 24 건), 위염 1.22%(13 명/1,063 명, 13 건), 콧물 1.13%(12 명/1,063 명, 12 건), 안면 부종 0.85%(9 명/1,063 명, 9 건), 전신 부종, 위장관 장애 각각 0.75%(8 명/1,063 명, 8 건), C-반응 단백질 증가 0.66%(7 명/1,063 명, 19 건), 시야 흐림 0.56%(6 명/1,063 명, 6 건), 접촉 피부염 0.47%(5 명/1,063 명, 6 건), 혈변 배설, 여드름양 피부염, 손발톱 변색, 방광염 각각 0.47%(5 명/1,063 명, 5 건), 항문 출혈, 홍반, 두드러기, 피부염, 습진, 혈소판 수 감소, 배뇨 곤란, 혈뇨 각각 0.38%(4 명/1,063 명, 4 건), 위장염 0.28% (3 명/1,063 명, 6 건), 구인두 통증, 저혈압, 눈 장애 각각 0.28%(3 명/1,063 명, 4 건), 항문 염증, 치통, 흉통, 요로 감염, 질 감염, 등허리 통증, 골 통증, 림프 부종, 눈 건조 각각 0.28%(3 명/1,063 명, 3 건), 연하 곤란, 복부 팽창, 입 궤양 형성, 손발톱 박리증, 안 불편감, 심장 장애, 항문 루, 구강 통증, 흉부불편감, 통증, 한랭감, 부종, 수포, 피부 통증, 여드름, 수포성 피부염, 감각 저하, 진전, 모낭염, 대상 포진, 피하 농양, 치은염, 피부 감염, 저칼륨 혈증, 고혈압, 안검염, 외음질 건조, 월경 불규칙, 빈뇨 각각 0.19%(2 명/1,063 명, 2 건), 발성 장애, 폐염증 각각 0.09%(1 명/1,063 명, 2 건), 직장 통증, 결장염, 위 식도 역류 질환, 흑색변, 항문 열창, 부드러운 대변, 위 궤양, 위 궤양 출혈, 잇몸 통증, 항문 소양증, 위 출혈, 식도염, 구강 이상 감각, 타액선 통증, 혈관 외 유출, 분비물 배출, 혈소판 감소증, 백혈구증, 다한증, 피부 과다 색소 침착, 피부 병변, 식은땀, 건조 습진, 반점, 손발톱 통증, 손발톱 탈락, 만성 염증성 탈수초 다발 신경근 병증, 안면 신경 장애, 의식 소실, 운동 말초 신경 병증, 발작, 혈액 크레아티닌 증가, 카테터 부위 감염, 폐렴, 연조직염, 후두염, 중이염, 상처 감염, 헤르페스 바이러스 감염, 편도염, 기종성 방광염, 종기, 생식기 헤르페스, 볼거리, 구강 칸디다증, 외이도염, 패혈증, 포도상 구균 열상 피부 증후군, 백선 감염, 바이러스 감염, 옆구리 통증, 근육 쇠약, 서혜부 통증, 근육 감소증, 알레르기성 비염, 인두 감각 이상, 코 불편감, 코 궤양, 구인두 불편감, 흉막 통증, 고혈당증, 우울증, 불안, 우울한 기분, 안면의 홍조, 안검 경련, 눈 종창, 눈꺼풀 자극, 안 층혈, 안 건조증, 유방 분비물, 외음질 통증, 회음 통증, 생식기 소양증, 질 분비물, 외음질 소양증, 외음질 발진, 피부 찰과상, 표재성 눈 손상, 출혈성 방광염, 소변 이상, 두근거림, 심부전, 빈맥, 동성빈맥, 독성 심근 병증, 이통, 중이 삼출, 간염, 발치 0.09%(1 명/1,063 명, 1 건)이 보고되었다. 중대하고 예상하지 못한 이상사례 발현율은 4.70%(50 명/1,063 명, 64 건)이며, 결장염 0.28%(3 명/1,063 명, 3 건), 저혈압 0.19%(2 명/1,063 명, 3 건), 상복부 통증, 전신 부종, 알라닌 아미노 전이 효소 증가, 아스파르트산 아미노 전이 효소 증가, 폐렴, 패혈성 쇼크, 섭식 저하, 저칼륨 혈증, 심부전 각각 0.19%(2 명/1,063 명, 2 건), 위장염, 클로스트리듐 디피실레 결장염, 폐염증, 저나트륨 혈증 각각 0.09%(1 명/1,063 명, 2 건), 위염, 혈변 배설, 흑색변, 장염, 위 궤양 출혈, 흉부 불편감, 혈소판 감소증, 림프절 병증, 뇌경색, 의식 소실, 척수 압박, C-반응 단백질 증가, 카테터 부위 감염, 요로 감염, 대상 포진, 연조직염, 인플루엔자, 후두염, 사지 농양, 가성막 결장염, 급성 신우신염, 편도염, 게실염, 수술 후 상처 감염, 패혈증, 대사성 산증, 쇼크, 시각 장애, 상완골 골절, 흉추 골절, 상처 출혈, 두근거림 각각 0.09%(1 명/1,063 명, 1 건)이 보고되었다. 이 중 중대하고 예상하지 못한 약물이상반응 발현율은 1.22%(13 명/1,063 명, 21 건)이며, 위장염, 폐염증, 저혈압 각각 0.09%(1 명/1,063 명, 2 건), 상복부 통증, 혈변 배설, 결장염, 흑색변, 위 궤양 출혈, 의식 소실, 알라닌 아미노 전이 효소 증가, 아스파르트산 아미노 전이 효소 증가, C-반응 단백질 증가, 폐렴, 패혈증, 섭식 저하, 저칼륨 혈증, 두근거림, 심부전 각각 0.09%(1 명/1,063 명, 1 건)이었다.

4. 일반적 주의

1) 생물의약품의 추적 가능성을 개선하기 위하여 환자 기록서에 이 약의 제품명을 명확하게 기록해두어야 한다. 다른 생물의약품으로 대체하기 위해서는 처방 전문의의 동의가 필요하며 대체 의약품의 제품명을 기록해야 한다.
2) 운전이나 기계조작 능력에 영향이 있을 수 있다. 이 약 치료 중에 어지러움이 발생할 수 있다. (3. 약물이상반응 항 참조)

5. 상호작용

1) 주요 임상시험(CLEOPATRA)에서 37 명을 대상으로 한 하위군 연구 결과, 이 약과 트라스투주맙, 이 약과 도세탁셀의 약물-약물 상호작용은 나타나지 않았다. 시험대상자의 약물동태 분석에 따르면 이 약과 트라스투주맙 또는 도세탁셀에 대하여 임상적 연관성이 있는 약동학적 상호작용은 없었다. NEOSPHERE 및 APHINITY 임상시험의 약물 동태학적 자료에서 약물-약물 상호작용이 없다는 것이 증명되었다.
2) 5 건의 임상시험(BO17003, BO17021, WO20024, TOC3258g, APHINITY)에서 이 약이 병용투여되는 항암제(도세탁셀, 파클리탁셀, 젬시타빈, 엘로티닙, 카페시타빈, 카보플라틴)의 약동학에 미치는 효과를 평가하였으며, 이 약과 항암제의 약동학적 상호작용은 나타나지 않았다. 이러한 임상시험에서 이 약의 약물동태는 단독요법 연구에서 관찰된 결과와 동등하였다.

6. 임부, 수유부, 가임여성에 대한 투여

1) 임신 가능성이 있는 여성은 이 약과 트라스투주맙을 병용하여 투여하는 기간 중 및 치료 종료 후 7 개월 동안 효과적인 피임이 요구된다.
2) 모체에 대한 잠재적 유익성이 태아에 대한 위험성을 상회하지 않는 한 임신 중 이 약을 투여해서는 안 된다. 임부에서 이 약 투여에 대한 데이터는 제한적이다. 동물 시험에서 생식 독성이 나타났다. 기관형성 중인 cynomolgus 원숭이에 이 약을 투여하였을 때 양수과소증, 신장 발달 지연과 배태자사망이 관찰되었다. 이러한 동물 시험과 이 약의 작용기전을 고려했을 때, 이 약은 임부에 투여 시 태아에 위해를 줄 가능성이 있다고 여겨진다. 진통 및 분만 중 이 약의 안전한 사용은 확립되지 않았다.
3) 피임을 하지 않는 임신 가능성이 있는 여성이나 임신 중인 여성에서는 이 약이 권장되지 않는다.

4) 사람 IgG 는 사람 모유 중으로 이행되며 신생아에 대한 위해 가능성은 알려져 있지 않기 때문에 모유 수유 또는 이 약 투여의 이점을 평가하여 수유 중단 또는 치료 중단 여부를 결정해야 한다.
5) 이 약이 수태능에 미치는 영향을 평가하기 위한 연구는 실시되지 않았다. 남성 생식기계에 미치는 이상사례 위험에 대하여 반복투여 독성 연구로부터 매우 제한적인 자료가 있다. 이 약에 노출된 성숙한 암컷 cynomolgus 원숭이에서 이상사례는 관찰되지 않았다.

7. 고령자, 신장애 환자, 간장애 환자, 소아에 대한 투여
1) 고령자 : 만 65 세 이상 환자와 만 65 세 미만 환자에서 이 약의 유효성의 차이는 관찰되지 않았다. 고령자에서 용량 조절은 필요하지 않다. 만 65 세 미만 환자에 비해 만 65 세 이상 환자에서 적어도 5% 이상 높은 발생률을 보인 모든 등급의 이상 사례는 다음과 같다: 식욕저하, 빈혈, 체중감소, 무력증, 미각이상, 말초 신경병증, 저마그네슘혈증, 설사
2) 신장애 환자 : 경증 또는 중등도 신장애 환자에서 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다. 중증 신장애 환자에서는 약동학 데이터가 제한적이므로 권장용량이 없다.
3) 간장애 환자 : 간장애 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성은 연구되지 않았으며 특정 권장용량이 없다.
4) 소아 : 만 18 세 미만의 소아 및 청소년 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성은 연구되지 않았다. 이 약은 소아 환자에서 전이성 유방암과 관련되어 사용된 적이 없다.

8. 과량투여 시의 처치
1) 이 약의 최대 허용량은 결정되지 않았다. 임상시험에서 이 약 단독으로 25 mg/kg(1,727 mg)을 초과하여 투여된 적은 없다.
2) 과량 투여 시에는 이상사례의 증상 또는 징후를 면밀하게 모니터하고 적절한 처치를 해야 한다.

9. 적용상의 주의
1) 바이알 저장 : 2-8℃에서 보관하고 사용기한이 지난 제품은 사용하지 않는다. 빛으로부터 보호하기 위하여 바이알은 원 포장 그대로 보관한다. 얼리지 말고 흔들어 사용하지 않는다.
2) 약물을 포함하는 주입액의 사용기한
- 이 약은 항균 보존제가 함유되지 않았으므로 조제 용액의 무균상태를 보장하기 위한 주의를 기울여야 한다.
- 폴리염화비닐(polyvinylchloride)백 또는 non-PVC 폴리올레핀(polyolefin)백에 든 0.9% 생리식염 주사액으로 희석한 이 약의 주입용액은 사용 전 2-8℃에서 최대 24 시간까지 보관할 수 있다. 이 약의 희석액은 최대 24 시간까지(최고 30℃까지) 안정하였으나, 보존제를 함유하지 않으므로 냉장고(2-8℃)에 보관해야 한다.
3) 희석액 조제
- 이 약은 무균 조작이 가능한 전문가가 조제해야 한다.
- 멸균 주사침과 주사기를 사용하여 바이알에서 이 약 용액 14mL 을 취하여 250mL 폴리염화비닐백 또는 non-PVC 폴리올레핀백에 든 0.9% 생리식염 주사액에 넣어 희석한다. 주입백에서 식염수를 꺼내지 않는다.
- 희석 후, 2 바이알이 사용되는 초기 용량은 3.0mg/mL 의 퍼투주맙을 포함하고, 1 바이알이 사용되는 유지 용량은 1.6mg/mL 의 퍼투주맙을 포함한다.
- 덱스트로스(5%)용액을 사용해서는 안 된다.
- 거품이 생기는 것을 막기 위하여 이 백을 서서히 거꾸로 하여 혼합한다.
- 주사제는 투여 전 이물질 유무 및 변색 여부를 육안으로 검사해야 한다. 주입용 희석액은 조제 후 즉시 사용해야 한다.
4) 부적합성
- 이 약과 폴리염화비닐백, 폴리에틸렌백 또는 non-PVC 폴리올레핀백간의 부적합성은 나타나지 않았다.
- 덱스트로스(5%)용액에서는 물리화학적 불안정성이 나타났으므로 희석액으로 사용하지 않는다(이 약을 덱스트로스(5%)용액백으로 희석한 정맥주입액을 2-8℃ 냉장고에서 24 시간 보관한 후 상온(27-33°C)에서 24 시간 보관한 결과, 안정한 pH 를 유지하지 않았다).
- 이 약은 다른 재질의 백(용기)에 혼합하거나 희석해서는 안 된다.

저장방법
밀봉용기, 2-8℃

포장단위
1 바이알/상자(바이알(14mL))

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(2022 년 12 월 20 일) 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: 2013 년 05 월 29 일, 최종 개정 연월일: 2022 년 12 월 20 일

제조원
전공정위탁제조(제조의뢰자)
Roche Pharma (Schweiz) AG
Gartenstrasse 9, CH-4052 Basel, Switzerland
일부공정위탁제조(제조자)
(원료의약품)
Genentech Inc.
1000 New Horizons Way Vacaville CA 95688-9431, USA
(완제의약품)
Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim, Germany
(2 차포장)
F.Hoffmann-La Roche Ltd.
Wurmisweg 4303 Kaiseraugst, Switzerland
Roche Diagnostics GmbH

Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim, Germany

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