사용상의주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약의 주성분 또는 부형제에 대해 과민반응이 있는 것으로 알려진 환자에게 투여해서는 안된다.

2) 이 약은 고삼투압 용액이므로 안과용/유리체내주사용으로 투여해서는 안된다.

3) FOLFIRI요법 구성 약물(이리노테칸, 5-FU, 류코보린)의 투여금기는 해당 약물의 허가사항을 참고한다.

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 출혈

이 약을 투여받은 환자에서 중증 및 때때로 치명적 출혈성 이상반응을 포함하는 출혈 위험이 증가하는 것이 보고되었다('약물이상반응' 참조). 위장관계 출혈 및 다른 중증 출혈의 증상 및 징후를 모니터링해야 하며, 중증 출혈이 있는 경우 이 약을 투여하지 않는다('용법용량' 참조).

이 약과 FOLFIRI요법을 병용투여 받은 환자에서 혈소판감소증이 보고되었다. 매 투여주기 이전에 기저값으로서 그리고 임상적 필요에 따라 혈소판수와 함께 전혈구수 모니터링이 권장된다. 혈소판수가 $75x10^9$/L 이상이 될 때까지 이 약/FOLFIRI요법의 투여를 늦춘다('용법용량' 참조).

2) 위장관계 천공

이 약을 투여받은 환자에서 치명적인 경우를 포함하는 위장관계 천공이 보고된 바 있다('약물이상반응' 참조). 위장관계 천공의 증상 및 징후를 모니터링 해야 하며, 위장관계 천공이 발생한 경우 이 약의 투여를 중단하도록 한다('용법용량' 참조).

3) 누공

이 약을 투여받은 환자에서 위장관계 또는 비-위장관계의 누공이 발생한 바 있다('약물이상반응' 참조). 누공이 발생한 환자의 경우 이 약의 투여를 중단하도록 한다('용법용량' 참조).

4) 고혈압

이 약과 FOLFIRI요법을 병용투여(이 약/FOLFIRI요법) 받은 환자에서 3-4등급 고혈압(고혈압 및 1례의 본태성 고혈압 포함) 발생의 위험도가 증가하는 것이 관찰되었다('약물이상반응' 참조).

기존의 고혈압은 이 약을 투여하기 전에 적절히 조절되어야 한다. 고혈압이 적절히 조절되지 않는 경우, 투여를 시작하지 않는다. 매 주기 시작 전 또는 임상적으로 필요한 경우를 포함하여, 이 약으로 치료하는 동안 매

2주마다 혈압을 모니터링하는 것이 권장된다. 고혈압 이상반응이 발생한 경우 적절한 항고혈압 치료를 받고, 정기적으로 혈압을 모니터링한다. 중증 고혈압의 경우, 조절될 때까지 투여를 중단하며, 이후 투여주기에서 용량을 2mg/kg로 감량한다. 적합한 항고혈압 치료에도 고혈압이 조절되지 않거나, 고혈압위기 또는 고혈압 뇌병증이 발생한 경우, 이 약의 투여를 영구적으로 중단한다('용법용량' 참조).

고혈압은 기저 심혈관계 질환을 악화시킬 수 있다. 임상적으로 의미있는 심혈관계 질환(예: 관상동맥 질환 또는 울혈성 심부전)의 병력이 있는 환자에게 이 약을 투여할 경우 주의한다. NYHA 등급 III 또는 IV의 울혈성 심부전이 있는 환자에게 이 약을 투여하지 않는다.

5) 동맥류 및 동맥혈관 박리

고혈압 여부와 관계없이, VEGF inhibitor를 투여 중인 환자에게서 동맥류 형성 및/또는 동맥혈관 박리가 유발될 수 있다. 이 약 투여 개시 전, 고혈압 또는 동맥류 병력과 같은 위험인자를 보유한 환자는 그 위험성에 대해 주의 깊게 고려되어야 한다.

6) 혈전색전증

- 동맥 혈전색전증

이 약을 투여받았던 환자에서 동맥 혈전색전증(일과성허혈발작, 뇌혈관사고, 협심증, 심장내혈전, 심근경색, 동맥색전 및 허혈성대장염 포함)이 관찰되었다('약물이상반응' 참조). 동맥 혈전색전증이 발생한 경우 이 약의 투여를 중단한다('용법용량' 참조).

- 정맥 혈전색전증

심부정맥혈전증과 폐색전(드물게 치명적인)을 포함하는 정맥 혈전색전증이 이 약을 투여받았던 환자에서 보고되었다('약물이상반응' 참조).

생명을 위협하는(4 등급) 혈전색전증(폐색전 포함)이 동반된 환자에서 이 약의 투여를 중단한다('용법용량' 참조). 3 등급의 심부정맥혈전증이 있는 환자의 경우, 임상적 적용에 따라 항응고제로 치료하며, 이 약의 투여를 지속한다. 적절한 항응고제 치료에도 불구하고 재발하는 경우, 이 약의 투여를 중단한다. 3 등급이하의 정맥 혈전색전증이 동반된 환자는 면밀한 모니터링이 필요하다.

7) 단백뇨

이 약을 투여받은 환자에서 중증 단백뇨, 신증후군 및 혈전성미세혈관병증이 관찰되었다('약물이상반응' 참조). 이 약을 투여하는 동안, 요분석 dipstick 그리고/또는 요중 단백질/크레아티닌 비(urinary protein creatinine ratio, UPCR)를 통해 단백뇨의 발생 또는 악화를 모니터링한다. Dipstick ≥ 2 이거나 UPCR > 1 인 경우 24시간-뇨수집을 한다.

2 g/24시간 이상의 단백뇨일 경우 이 약의 투여를 중단하고, 2 g/24시간 미만일 때 다시 시작한다. 재발할 경우, 단백뇨가 2 g/24시간 미만일 때까지 중단하고 용량을 2 mg/kg로 감량한다. 신증후군 또는 혈전성미세혈관병증이 발생한 경우 이 약의 투여를 중단한다('용법용량' 참조).

8) 호중구감소증 및 호중구감소성 합병증

이 약과 FOLFIRI요법의 병용투여(이 약/FOLFIRI요법)에서 호중구감소성 합병증(열성 호중구감소증 및 호중구감소성 감염) 발생이 더 높게 보고되었다.

기저값 그리고 매 주기 시작전에 감별혈구 계산이 동반된 전혈구수의 모니터링이 권장되며, 호중구수가 1.5 $x10^9$/L 이상일 때까지 이 약/FOLFIRI요법의 투여를 늦추도록 한다('용법용량' 참조). 호중구감소성 합병증 발생의 위험이 증가할 수 있는 환자의 경우, 3등급 이상 호중구감소증의 최초 발생시 G-CSF를 치료목적으로 사용하는 것과 이후의 2차 예방목적 사용을 고려할 수 있다.

9) 설사 및 탈수

이 약과 FOLFIRI요법의 병용투여시 중증 설사 발생률이 더 높았다. FOLFIRI요법의 용량을 조절하고('용법용량' 참조), 지사제 투여 및 필요시 재수화를 적용한다.

10) 과민반응

전이성 결장직장암 환자를 대상으로 한 3상 임상시험 중, 이 약과 FOLFIRI 요법을 병용투여 받은 환자에서 중증 과민반응이 보고된 바 있다.

중증 과민반응(기도경련, 호흡곤란, 혈관부종 및 아나필락시스 포함)의 경우, 이 약의 투여를 중단하고 의학적으로 적절하게 치료하도록 한다('용법용량' 참조).

경증 및 중등증 과민반응(홍조, 발진, 두드러기 및 가려움 포함)의 경우, 과민반응이 해결될 때까지 이 약의 투여를 일시적으로 중단하며, 임상적 상황에 따라 코르티코스테로이드 그리고/또는 항히스타민제 치료를 시작할 수 있다. 이 후 주기에 대해 코르티코스테로이드 그리고/또는 항히스타민제로 전처치하는 것을 고려할 수 있다. 일부 환자에서 코르티코스테로이드 투여를 포함하는 예방에도 불구하고 과민반응이 재발하는 것이 관찰되었다. 이전에 과민반응이 있었던 환자에게 재투여할 경우 주의하도록 한다.

11) 상처치유관련 합병증

이 약은 동물모델에서 상처치유에 장애를 초래했다.

상처치유관련 합병증(상처 벌어짐, 문합부위 결함)의 잠재적 가능성이 이 약의 치료에서 보고된 바 있다. 수술이 예정되어 있는 경우 최소한 4주 이전에 이 약의 투여를 중단한다.

큰수술 후 적어도 4주동안, 수술 상처가 완전이 회복될 때까지 이 약의 투여를 시작하지 않는 것이 권장된다. 중심정맥관 삽입, 조직검사, 발치와 같은 소수술에 대해서는 수술 상처가 완전히 회복되면 투여를 시작/재시작할 수 있다. 의학적 중재가 필요한 상처치유관련 합병증이 발생한 환자의 경우, 이 약의 투여를 중단한다('용법용량' 참조).

12) 후두부 가역적 뇌병증 증후군(posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES)

전이성 결장직장암 환자에 대한 3상 임상시험에서 PRES는 보고되지 않았으나, 이 약을 단독 투여받은 환자와 다른 화학요법제와 병용투여 받은 환자에서 PRES가 보고되었다. PRES는 정신상태 이상, 경련, 오심, 구토, 두통 또는 시각장애와 같은 증상으로 나타나며, 뇌의 자기공명영상(MRI)에 의해 확진된다.

PRES가 발생한 환자의 경우, 이 약의 투여를 중단한다('용법용량' 참조).

13) 활동도(performance status) 및 동반질환

ECOG 활동도 2 이상이거나 유의한 동반질환이 있는 환자에서, 그렇지 않은 환자와 비교하여 좋지 않은 임상결과에 대한 위험이 높을 수 있다. 초기의 임상적 악화를 주의깊게 모니터링 한다.

14) 심부전 및 박출률 감소

이 약을 투여한 환자에서 심부전 및 박출률 감소가 보고되었다. 심부전 및 박출률 감소의 증상 및 징후를 모니터링 한다. 심부전 및 박출률 감소를 경험한 환자는 이 약 투여를 중단해야 한다.

3. 약물이상반응

1) 이전에 치료받은 적이 있는 전이성 결장직장암 환자를 대상으로 한, 매 2주마다 이 약 4 mg/kg을 FOLFIRI요법과 병용투여 받은 611명과 위약과 FOLFIRI요법을 병용투여 받은 605명에 대한 3상 임상시험에서, 이 약과 FOLFIRI요법의 병용투여(이 약/FOLFIRI요법)시 안전성을 평가하였다. 이 약/FOLFIRI요법의 평균 투여횟수는 9 주기 이었다.

이 약/FOLFIRI요법 투여군에서 위약/FOLFIRI요법 투여군과 비교하여 최소 2 % 이상 발생한, 가장 흔하게 보고된 이상반응(모든 등급, 20% 이상에서 발생, 발생빈도 내림차순)은 백혈구감소증, 설사, 호중구감소증, 단백뇨, AST 증가, 구내염, 피로, 혈소판감소증, ALT 증가, 고혈압, 체중 감소, 식욕부진, 비출혈, 복통, 발성장애, 혈청 크레아티닌 증가 및 두통이었다.

이 약/FOLFIRI요법 투여군에서 위약/FOLFIRI요법군과 비교하여 최소 2 % 이상 발생한, 가장 흔하게 보고된 3-4등급 이상반응(5 % 이상에서 발생, 발생빈도 내림차순)은 호중구감소증, 설사, 고혈압, 백혈구감소증, 구내염, 피로, 단백뇨 및 무력증이었다.

이 약/FOLFIRI요법 투여군의 1 % 이상에서 영구적 투약중단으로 이어진 가장 흔한 이상반응은 고혈압(2.3 %)을 포함하는 혈관계 장애(3.8 %), 감염(3.4 %), 무력증/피로(1.6 %/2.1 %), 설사(2.3 %), 탈수(1 %), 구내염(1.1 %), 호중구감소증(1.1 %), 단백뇨(1.5 %), 그리고 폐색전(1.1 %)이었다.

2) 이상반응 정리표

MedDRA 기관 분류 및 빈도 구분에 따른, 이 약과 FOLFIRI요법 병용투여군(이 약/FOLFIRI요법 투여군)에서 보고된 이상반응 및 실험실검사 이상을 아래표에 제시하였다. 표에 포함된 이상반응은 전이성 결장직장암 임상시험에서 위약군과 비교하여 애플리버셉트 투여군에서 2 %이상 높은 빈도(모든 등급)로 보고된 임상적 이상반응 또는 실험실 검사 이상으로, 이 기준을 만족하지 않더라도 이 약의 다른 임상시험에서 나타난 항-VEGF 약물군에서 일관되게 보고되는 이상반응을 포함한다. 이상반응의 중등도는 NCI CTC 버전 3.0에 따라 구분하였다. 빈도는 모든 등급에 대한 결과값을 바탕으로 하였고, 정의는 다음과 같다: 매우 흔하게(1/10 이상), 흔하게(1/100 이상 및 1/10 미만), 흔하지 않게(1/1,000 이상 및 1/100 미만), 드물게(1/10,000 이상 및 1/1,000 미만), 매우 드물게(1/10,000 미만), 상세불명(데이터로부터 추정 불가).

전이성 결장직장암을 대상으로 한 임상시험 중 이 약/FOLFIRI요법 투여군에서 보고된 이상반응

기관분류 빈도 구분	이상반응	
	모든 등급	3 등급 이상
감염 및 감염증		
매우 흔하게	감염(1)	감염(1)
흔하게	호중구성 감염/패혈증(1), 요로감염, 인후두염	호중구성 감염/패혈증(1)
흔하지 않게		요로감염
혈액 및 림프계		
매우 흔하게	백혈구감소증(2), 호중구감소증(1)(2), 혈소판감소증(2)	백혈구감소증(2), 호중구감소증(2)
흔하게	열성 호중구감소증	열성 호중구감소증, 혈소판감소증(2)
면역계		
흔하게	과민반응(1)	
흔하지 않게		과민반응(1)
대사 및 영양		
매우 흔하게	식욕부진, 체중감소	
흔하게	탈수(1)	탈수(1), 식욕부진, 체중감소
신경계		
매우 흔하게	두통	
흔하게		두통
흔하지 않게	PRES(1)(4)	PRES(1)(4)

혈관계		
매우 흔하게	고혈압, 출혈(1)	고혈압
흔하게	동맥 혈전색전증(1), 정맥 혈전색전증(1)	동맥 혈전색전증(1), 정맥 혈전색전증(1), 출혈(1)
호흡기계, 흉부 및 종격동		
매우 흔하게	호흡곤란, 비출혈, 발성장애	
흔하게	입인두통증, 콧물	
흔하지 않게		호흡곤란, 비출혈, 발성장애, 입인두통증
소화기계		
매우 흔하게	설사(1), 구내염, 복통, 상복부통증	설사(1), 구내염
흔하게	직장출혈, 누공(1), 아프타구내염, 치질, 직장통증, 치통	복통, 상복부통증
흔하지 않게	위장관계 천공(1)	위장관계 천공(1), 직장출혈, 누공(1), 아프타구내염, 직장통증
간담도계		
매우 흔하게	AST 증가(2), ALT 증가(2)	
흔하게		AST 증가(2), ALT 증가(2)
피부 및 피하조직		
매우 흔하게	수족증후군	
흔하게	피부 과다색소침착	수족증후군
흔하지 않게	상처치유관련 합병증(1)	상처치유관련 합병증(1)
신장 및 비뇨기계		
매우 흔하게	단백뇨(1)(3), 혈청 크레아티닌 증가	
흔하게		단백뇨(1)(3)
흔하지 않게	신증후군(1), 혈전성미세혈관병증(1)	신증후군(1), 혈전성미세혈관병증(1)
전신 및 투여부위		
매우 흔하게	무력증 상태	무력증 상태
(1) 비고: 이상반응은 MedDRA 버전 13.1을 이용하여 보고되었고, 등급은 NCI CTC 버전 3.0에 따라 평가되었다. '특정 이상반응에 대한 기술' 참조 (2) 실험실 검사수치(실험실적 평가가 실시된 환자에 대한 비율) (3) 임상적 보고 및 실험실 검사 자료 통합 (4) 전이성 결장직장암에 대한 임상시험에서 보고되지 않았으나, PRES는 이 약을 단독투여했던 임상시험과 FOLFIRI 이외의 화학요법과 병용투여했던 임상시험에서 보고되었다.		

전이성 결장직장암에 대한 임상시험에서, 두 군 모두에서 유사한 빈도로(이 약/FOLFIRI 요법군에서 위약/FOLFIRI요법 투여군과 비교하여 그 차이가 2 %를 넘지 않는) 20 % 이상의 비율로 발생한 이상반응 및 실험실검사 이상은 다음과 같다: 빈혈, 오심, 구토, 변비, 탈모, 알카리성 인산분해효소(alkaline phosphatase) 증가, 고빌리루빈혈증.

3) 특정 이상반응에 대한 기술

출혈

이 약을 투여받은 환자에서 중증 및 때때로 치명적인 출혈성 이상반응을 포함하는 출혈의 위험이 증가한다. 전이성 결장직장암에 대한 3상 임상시험에서, 모든 등급의 출혈(bleeding/haemorrhage)이 이 약/FOLFIRI요법 투여군의 37.8 %, 위약/FOLFIRI요법 투여군의 19.0 %에서 보고되었다. 가장 흔하게 보고된 출혈의 종류는, 이 약/FOLFIRI요법 투여군의 27.7 %에서 발생한 경미한(1-2등급) 비출혈이었다. 위장관계 출혈, 혈뇨, 시술 후 출혈을 포함하는 3-4등급의 출혈이 이 약/FOLFIRI요법 투여군의 2.9 %, 위약/FOLFIRI요법 투여군의 1.7 %에서 보고되었다. 다른 임상시험에서, 치명적인 경우를 포함하는 중증의 두개내 출혈, 폐출혈/각혈이 이 약을 투여받은 환자에서 보고된 바 있다.

위장관계 천공

이 약을 투여받은 환자에서 치명적인 경우를 포함하는 위장관계 천공이 보고된 바 있다. 전이성 결장직장암에 대한 3상 임상시험에서, 모든 등급의 위장관계 천공이 이 약/FOLFIRI요법 투여군 및 위약/FOLFIRI요법 투여군의 3명/611명(0.5 %) 및 3명/605명(0.5 %)에서 보고되었다. 이 약/FOLFIRI요법 투여군의 3명(0.5 %)은 모두 3-4 등급이었고, 위약/FOLFIRI요법 투여군에서 2명(0.3 %)이 3-4 등급이었다. 3개의 위약대조 3상 임상시험(결장직장암, 췌장암 및 폐암 대상)에서 위장관계 천공 발생률(모든 등급)은 이 약 투여군에서 0.8 %, 위약군에서 0.3 %이었다. 3-4 등급 위장관계 천공은 이 약 투여군의 0.8 %, 위약군의 0.2 %에서 발생하였다.

누공

이 약을 투여받은 환자에서 위장관계 또는 비-위장관계의 누공이 발생한 바 있다. 전이성 결장직장암에 대한 3상 임상시험에서, 이 약/FOLFIRI요법 투여군의 9명/611명(1.5 %), 위약/FOLFIRI요법 투여군의 3명/605명(0.5 %)에서 누공(항문, 장-방광, 장-피부, 결장-질, 장)이 보고되었다. 3-4등급 위장관계 누공이 이 약 투여군 중 2명(0.3 %), 위약군 중 1명(0.2 %)에서 발생하였다. 3개의 위약대조 3상시험(결장직장암, 췌장암, 폐암) 전체에서, 누공(모든 등급) 발생빈도는 이 약 투여군에서 1.1 %, 위약 투여군에서 0.2 %이었다. 3-4 등급 누공은 이 약 투여군과 위약 투여군에서 각각 0.2 %, 0.1 %이었다

고혈압

전이성 결장직장암에 대한 3상 임상시험에서, 이 약/FOLFIRI요법 투여군의 41.2 % 및 위약/FOLFIRI요법 투여군의 10.7 %에서 고혈압(모든 등급)이 보고되었다. 이 약과 FOLFIRI요법을 병용투여 받은 환자에서 3-4 등급 고혈압(고혈압 및 1례의 본태성 고혈압을 포함) 발생 위험이 증가하는 것이 관찰되었다. 3등급 고혈압(기존의 항고혈압 치료 조절 또는 하나 이상의 약물투여가 요구되는)이 위약/FOLFIRI요법 투여군의 1.5 % 및 이 약/FOLFIRI요법 투여군의 19.1 %에서 각각 보고되었다. 4등급 고혈압(고혈압위기)이 이 약/FOLFIRI

요법군의 1명(0.2 %)에서 보고되었다. 이 약/FOLFIRI요법 투여군의 3-4등급 고혈압이 발생한 환자들 중, 54 %가 처음의 2회 치료주기동안 발생하였다.

혈전색전증(thrombotic and embolic events)

- 동맥 혈전색전증

전이성 결장직장암을 대상으로 한 3상 임상시험에서, 동맥 혈전색전증(일과성허혈발작, 뇌혈관질환, 협심증, 심장내혈전, 심근경색, 동맥색전 및 허혈성대장염을 포함)이 이 약/FOLFIRI요법 투여군의 2.6 % 및 위약/FOLFIRI요법 투여군의 1.5 %에서 보고되었다. 3-4등급의 경우, 이 약/FOLFIRI요법 투여군의 11명(1.8 %) 및 위약/FOLFIRI요법 투여군의 3명(0.5 %)에서 발생하였다. 3개의 위약대조 3상시험(결장직장암, 췌장암, 폐암) 전체에서, 동맥 혈전색전증(모든 등급) 발생빈도는 이 약 투여군에서 2.3 %, 위약 투여군에서 1.7 %이었다. 3-4등급 누공은 이 약 투여군과 위약 투여군에서 각각 1.7%, 1.0 %이었다

- 정맥 혈전색전증

정맥 혈전색전증으로 구분된 이상반응 용어는 심부정맥혈전증 및 폐색전을 포함한다. 전이성 결장직장암을 대상으로 한 3상 임상시험에서, 모든 등급의 정맥 혈전색전증이 이 약/FOLFIRI요법 투여군의 9.3 % 및 위약/FOLFIRI요법 투여군의 7.3 %에서 보고되었다. 3-4등급의 경우, 이 약/FOLFIRI요법 투여군의 7.9 % 및 위약/FOLFIRI요법 투여군의 4.6 %에서 발생하였다. 폐색전은, 이 약/FOLFIRI요법 투여군의 4.6 % 및 위약/FOLFIRI요법 투여군의 3.5 %에서 발생하였다. 3개의 위약대조 3상시험(결장직장암, 췌장암, 폐암) 전체에서, 정맥 혈전색전증(모든 등급) 발생빈도는 이 약 투여군에서 7.1 %, 위약 투여군에서 7.1 %이었다.

단백뇨

전이성 결장직장암을 대상으로 한 3상 임상시험에서, 단백뇨(임상적 및 실험실 검사 결과로부터 통합)가 이 약/FOLFIRI요법 투여군의 62.2 % 및 위약/FOLFIRI요법 투여군의 40.7 %에서 보고되었다. 3-4등급의 경우, 이 약/FOLFIRI요법 투여군의 7.9 % 및 위약/FOLFIRI요법 투여군의 1.2 %에서 발생하였다. 이 약/FOLFIRI요법 투여군 중 2명(0.5 %)에서 신증후군이 발생하였고, 위약/FOLFIRI요법 투여군에서는 보고되지 않았다. 이 약/FOLFIRI요법 투여군 중, 단백뇨 및 고혈압이 나타났던 1명이 혈전미세혈관병증으로 진단되었다. 3개의 위약대조 3상시험(결장직장암, 췌장암, 폐암) 전체에서, 신부전(모든 등급) 발생빈도는 이 약 투여군에서 0.5 %, 위약 투여군에서 0.1 %이었다.

호중구감소증 및 호중구감소성 합병증

전이성 결장직장암을 대상으로 한 3상 임상시험에서, 모든 등급의 호중구감소증이 이 약/FOLFIRI요법 투여군의 67.8 % 및 위약/FOLFIRI요법 투여군의 56.3 %에서 보고되었다. 3-4등급의 경우, 이 약/FOLFIRI요법 투여군의 36.7 % 및 위약/FOLFIRI요법 투여군의 29.5 %에서 발생하였다. 이 약/FOLFIRI요법 투여군에서 가

장 흔하게 발생한 3-4등급 호중구감소성 합병증은 열성 호중구감소증(4.3 %)이었으며 위약/FOLFIRI요법 투여군의 1.7 %에서 발행하였다. 3-4등급의 호중구감소성 감염/패혈증이 이 약/FOLFIRI요법 투여군의 1.5 % 및 위약/FOLFIRI요법 투여군의 1.2 %에서 발생하였다.

감염

요로감염, 인후두염, 상기도감염, 폐렴, 삽관부위감염, 치아감염을 포함하는 감염 발생빈도는, 위약/FOLFIRI요법 투여군 (모든 등급: 32.7 %, 3-4등급: 6.9 %)과 비교하여 이 약/FOLFIRI요법 투여군 (모든 등급: 46.2 %, 3-4등급: 12.3 %)에서 높았다.

설사 및 탈수

전이성 결장직장암을 대상으로 한 3상 임상시험에서, 모든 등급의 설사가 이 약/FOLFIRI요법 투여군의 69.2 % 및 위약/FOLFIRI요법 투여군의 56.5 %에서 보고되었고, 모든 등급의 탈수가 이 약/FOLFIRI요법 투여군의 9.0 % 및 위약/FOLFIRI요법 투여군의 3.0 %에서 보고되었다. 3-4등급 설사의 경우, 이 약/FOLFIRI요법 투여군의 19.3 %에서 발생하였고, 위약/FOLFIRI요법 투여군은 7.8 %에서 발생하였다. 3-4등급 탈수의 경우, 이 약/FOLFIRI요법 투여군의 4.3 % 및 위약/FOLFIRI 요법군의 1.3 %에서 발생하였다.

과민반응

전이성 결장직장암을 대상으로 한 3상 임상시험에서, 중증의 과민반응이 이 약/FOLFIRI요법 투여군의 0.3 % 및 위약/FOLFIRI요법 투여군의 0.5 %에서 각각 보고되었다.

상처치유관련 합병증

이 약의 치료는 상처 벌어짐, 문합부위 결함을 포함하는 상처치유관련 합병증의 잠재적 위험과 관련이 있다. 전이성 결장직장암을 대상으로 한 3상 임상시험에서, 모든 등급의 상처치유관련 합병증이 이 약/FOLFIRI요법 투여군의 3명(0.5 %) 및 위약/FOLFIRI요법 투여군의 5명(0.8 %)에서 보고되었다. 3등급의 경우, 이 약/FOLFIRI요법 투여군 중 2명(0.3 %)에서 보고되었고, 위약/FOLFIRI요법 투여군에서는 보고되지 않았다.

후두부 가역적 뇌병증 증후군(posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES)

PRES은 전이성 결장직장암을 대상으로 한 3상 임상시험에서 보고되지 않았으며, 이 약을 단독으로 투여받은 환자(0.5 %) 및 다른 화학요법과 병용투여받은 환자에서 보고되었다.

위약/FOLFIRI요법 투여군과 비교하여 이 약/FOLFIRI요법 투여군에서 5 % 이상(모든 등급) 높게 보고된, 기타의 이상반응 및 실험실검사 이상은 다음과 같다(이 약/FOLFIRI vs. 위약/FOLFIRI, 발생빈도 내림차순): 백혈구감소증(모든 등급: 78.3% 대 72.4%, 3-4등급: 15.6% 대 12.2%), AST 증가(모든 등급: 57.5% 대 50.2%, 3-4등급: 3.1% 대 1.7%), 구내염(모든 등급: 50.1% 대 32.9%, 3-4등급: 12.8% 대 4.6%), 피

로(모든 등급: 47.8% 대 39.0%, 3-4등급: 12.6% 대 7.8%), 혈소판감소증(모든 등급: 47.4% 대 33.8%, 3-4등급: 3.3% 대 1.7%), ALT 증가(모든 등급: 47.3% 대 37.1%, 3-4등급: 2.7% 대 2.2%), 식욕부진(모든 등급: 31.9% 대 23.8%, 3-4등급: 3.4% 대 1.8%), 체중감소(모든 등급: 31.9% 대 14.4%, 3-4등급: 2.6% 대 0.8%), 발성장애(모든 등급: 25.4% 대 3.3%, 3-4등급: 0.5% 대 0%), 두통(모든 등급: 22.3% 대 8.8%, 3-4등급: 1.6% 대 0.3%), 무력증(모든 등급: 18.3% 대 13.2%, 3-4등급: 5.1% 대 3.0%), 수족증후군(모든 등급: 11.0% 대 4.3%, 3-4등급: 2.8% 대 0.5%), 피부 과다색소침착(모든 등급: 8.2% 대 2.8%, 3-4등급: 0% 대 0%).

4) 면역원성

모든 치료목적의 단백질 의약품과 마찬가지로, 이 약은 면역원성의 잠재적 가능성이 있다.

이 약의 항암제로서의 모든 임상시험에서 전반적으로, 항-약물항체(anti-drug antibody, ADA) 시험에서 이 약(3.8 %)과 위약(3.3 %)을 투여받은 환자들의 저항체가-항-약물항체(low tier anti-drug antibody) 반응 발생률이 유사하게 관찰되었다. 이 약에 대한 고항체가-항체반응(high tier antibody response) 은 어떤 환자에서도 관찰되지 않았다. 중화항체 시험 결과, 이 약을 투여받은 환자 17명(1.6 %) 및 위약을 투여받은 2명(0.2 %)이 양성이었다. 결장직장암 환자를 대상으로 한 3상 임상시험에서, 위약/FOLFIRI 병용투여군의 ADA 시험 양성반응 비율(3.4 % (18/526))이 이 약/FOLFIRI 병용투여군(1.5 % (8/521))보다 더 높게 관찰되었고, 중화항체 시험에서 양성반응 비율은 위약/FOLFIRI 병용투여군(0.38 % (18/526))이 이 약/FOLFIRI 병용투여군(0.19 % (1/521))보다 더 높았다. 면역원성 양성 환자에서 이 약의 약동학적 프로파일에 미치는 영향은 관찰되지 않았다.

위약 또는 이 약을 투여받은 환자 사이의 유사한 ADA 시험 결과를 생각했을 때, ADA 시험을 바탕으로 한 이 약의 실질적 면역원성 발생률은 과대평가될 가능성이 있다.

면역원성 자료는 시험법의 민감도 및 특이성에 매우 의존적이며, 또한 관찰된 항체 양성 발생률은 시료의 취급, 시료 수집 시간, 병용약물, 기저질환을 포함하여 여러 요인의 영향을 받을 수 있다. 따라서, 이 약에 대한 항체 발생률과 다른 약물에 대한 항체 발생률을 비교하는 것은 잘못된 해석의 가능성이 있다.

5) 시판 후 경험

이 약 시판 후 아래의 이상반응이 보고되었다. 이들 이상반응은 자발적으로 보고된 것이기 때문에 빈도는 추정할 수 없다.

심장 이상 : 심부전, 박출률 감소

근골격계 및 연결조직 이상

- 턱뼈 괴사: 턱뼈 괴사는 이 약을 치료 받은 환자 중 비스포스포네이트 사용 및/또는 침습적 치과 치료를 포함한 턱뼈 괴사 위험 요소가 확인된 환자에서 주요하게 보고되었다.

6) 국내 시판 후 조사 결과

국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 185명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 72.43%(134/185명, 총 514건)로 보고되었다. 이 중 중대한 이상사례 및 중대한 약물이상반응은 발현 빈도에 따라 아래 표에 나열하였다.

		중대한 이상사례 22.16% (41/185명, 53건)	중대한 약물이상반응 8.65% (16/185명, 17건)
흔하게 (≥1/100 이고 <1/10)	위장관 장애	복통*, 복부팽창*, 결장염*, 설사	
	전신장애 및 투여부위 병태	발열*, 질환 진행*	
	감염 및 기생충감염	폐렴*	폐렴*
	임상검사	중성구 수 감소	
	대사 및 영양장애	식욕감소	
	혈관장애	색전증	
흔하지 않게 (≥1/1,000 이고 <1/100)	위장관 장애	장피부 루, 장폐색증*, 대장천공*, 구내염, 하복부통증, 장폐쇄*, 오심, 췌장염*	복통, 복부팽창*, 장피부 루, 장폐색증*, 대장천공*, 구내염
	전신장애 및 투여부위 병태	무력증, 말초부종*	발열*, 무력증, 말초부종*
	감염 및 기생충감염	항문농양*, 감염성 소장대장염, 복막염*, 패혈증*	
	신장 및 요로장애	혈뇨, 급성 신손상*, 수신증*	혈뇨
	간담도 장애	담석증*, 간부전*, 황달*	
	호흡기, 흉곽 및 종격장애	호흡곤란, 폐염증*	호흡곤란
	심장장애	급성심근경색*	급성심근경색*
	근골격 및 결합조직장애	근육 쇠약*	근육 쇠약*
	혈액 및 림프계 장애	발열성 중성구 감소증	
	손상, 중독 및 시술 합병증	대퇴골 골절*	
	임상검사		중성구수감소
	대사 및 영양장애		식욕감소

* 예상하지 못한 중대한 이상사례 또는 예상하지 못한 중대한 약물이상반응

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

		인과관계와 상관없는 예상하지 못한 이상사례 49.73% (92/185명, 172건)	인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응 22.16% (41/185명, 57건)
흔하게 (≥1/100 이고 <1/10)	전신장애 및 투여부위 병태	발열, 점막염증, 전신부종, 말초부종, 질환진행	발열
	위장관 장애	소화불량, 복부팽창, 장폐색증, 결장염	소화불량
	신경계 장애	말초감각신경병증, 감각저하, 어지러움, 지각이상, 말초신경병증	말초감각신경병증, 감각저하, 지각이상
	근골격 및 결합조직 장애	근육쇠약, 근육통, 사지통증, 관절통, 옆구리 통증, 근골격 통증, 경부통증	근육쇠약, 근육통
	신장 및 요로 장애	배뇨곤란, 급성 신손상, 수신증	
	호흡기, 흉곽 및 종격 장애	딸꾹질, 기침	딸꾹질, 기침
	감염 및 기생충 감염	폐렴	폐렴
	정신장애	불면, 섬망	
	피부 및 피하조직 장애	탈모증	
	임상검사	혈액 알칼리 인산 분해 효소 증가, 혈소판 수 감소	
	혈액 및 림프계 장애	빈혈	
	대사 및 영양 장애	섭식저하	
	외과 및 내과적 시술	발치	발치
흔하지 않게 (≥1/1,000 이고 <1/100)	전신장애 및 투여부위 병태	의료기기 부위 종창, 통증, 탈장 통증, 의료기기 부위 통증, 비심장성 흉통	전신부종, 말초부종, 의료기기 부위 종창, 통증
	위장관 장애	복부 불편감, 혈변배설, 대장천공, 하복부통증, 연하곤란, 위식도역류질환, 장폐쇄, 구강통증, 췌장염, 복막유착, 직장통증	복부팽창, 장폐색증, 복부 불편감, 혈변배설, 대장천공
	신경계 장애	백색질 뇌병증, 하지불안증후군	어지러움, 말초신경병증
	근골격 및 결합조직 장애	골통증, 등허리 통증, 근골격 경직증, 관절 주위염	사지통증, 골통증
	신장 및 요로 장애	빈뇨, 요로 유착, 소변이상	급성신손상
	호흡기, 흉곽 및 종격 장애	폐염증, 습성기침	
	감염 및 기생충 감염	항문농양, 대상포진, 복막염, 패혈증	대상포진
	정신장애		불면

	피부 및 피하조직 장애	여드름양 피부염, 습진	탈모증, 여드름양 피부염, 습진
	임상검사		혈액 알칼리 인산 분해효소 증가, 혈소판 수 감소
	혈액 및 림프계 장애	골수장애	빈혈
	대사 및 영양 장애	심장 대사 증후군, 당뇨병	섭식저하
	간담도장애	담석증, 간부전, 황달	
	혈관장애	말초 냉감, 정맥염	말초 냉감, 정맥염
	눈 장애	눈꺼풀의 부종, 눈부종	눈꺼풀의 부종
	손상, 중독 및 시술 합병증	안와 주위 출혈, 대퇴골 골절	안와 주위 출혈
	심장장애	급성심근경색	급성심근경색

4. 일반적 주의

1) 신장애 환자

이 약에 대한 신장애의 영향을 평가하기 위한 목적의 연구는 실시되지 않았으나, 임상시험 자료들은 경증-중등증의 신장애 환자에서 이 약의 용량조절이 필요하지 않음을 나타냈다. 중증 신장애 환자에 대한 자료가 제한적이므로, 이들 환자에게 사용시 주의하도록 한다.

애플리버셉트를 화학요법과 병용투여 받거나 또는 병용하지 않았던, 다양한 암종의 진행된 암환자 1507명을 대상으로 한 집단 약동학(population pharmacokinetic) 분석을 실시하였다. 549명의 경증 신장애 환자(CL_{CR} 50-80 mL/min), 96명의 중등증 신장애 환자(CL_{CR} 30-50 mL/min)와 5명의 중증 신장애 환자(CL_{CR} 20 mL/min이하)가 포함되었다. 집단 약동학 분석은, 4mg/kg 용량으로 투여했을 때 전체 대상 환자군과 비교하여 경증-중등증의 신장애 환자에서 유리형 애플리버셉트의 전신 노출(AUC)에 차이가 없음을 보여주었다. 중증 신장애 환자에 대한 자료는 제한적이지만, 집단 약동학 분석에서 이들의 약물노출은 정상 신기능 환자군과 유사하였다.

여러 3상 임상시험 결과를 통합했을 때, 이 약을 투여받은 환자 중 기저에 경증 신장애가 있는 환자(N=352)에서 발생한 이상반응은 신장애가 없는 환자(N=642)에서 발생한 것과 유사하였다. 이 약을 투여받은 환자 중 기저에 중등증-중증의 신장애가 있었던 환자의 수(N=49)는 제한적이다. 이러한 환자들에서 비-신장(non-renal) 이상반응은, 탈수(모든 등급) 발생률이 10 %이상 높은 것을 제외하고, 신장애가 없는 환자와 비교하여 전반적으로 동등하였다.

2) 간장애 환자

이 약에 대한 간장애의 영향을 평가하기 위한 목적의 연구는 실시되지 않았으나, 애플리버셉트를 화학요법과 병용투여 받거나 또는 병용하지 않았던, 다양한 암종의 진행된 암환자 1507명을 대상으로 한 집단 약동학

(population pharmacokinetic) 분석을 실시하였고, 63명의 경증 간장애 환자(AST 수치 관계없이, 총 빌리루빈 > 1.0 - 1.5 x ULN), 5명의 중등증 간장애 환자(AST 수치 관계없이, 총 빌리루빈 > 1.5 - 3 x ULN)가 애플리버셉트로 치료받았다. 경증-중등증의 간장애 환자에서, 애플리버셉트 청소율의 변화는 없었다. 중증의 간장애 환자(AST 수치 관계없이, 총 빌리루빈 > 3 x ULN)에 대한 자료는 없다.

5. 약물상호작용

집단 약동학 분석과 임상시험들 사이의 비교에서, 이 약과 FOLFIRI요법의 약동학적 약물상호작용은 관찰되지 않았다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

이 약의 임부에서의 투여에 대한 자료는 없다. 동물시험에서 생식독성이 관찰되었다. 혈관신생은 태아 발달에 중요하며, 이 약 투여에 따르는 혈관신생 억제가 임부에서 이상반응의 결과를 가져올 수 있다. 이 약은 임신 중이거나 임신할 가능성이 있는 여성에게는 권장되지 않는다. 임신기간 동안, 잠재적 이익이 태아에 대한 잠재적 위험보다 정당화되는 경우에만 이 약을 사용한다. 이 약을 투여받는 동안 임신한 경우, 환자에게 태아에 대한 잠재적 위험을 알려야 한다.

2) 수유부

이 약의 모유 생성에 미치는 영향, 모유 중에 존재하거나 모유를 먹는 소아에서의 효과를 평가하는 연구는 실시되지 않았다.

이 약이 모유로 이행되는지 여부는 알려져 있지 않다. 신생아/영아에 대한 위험을 배제할 수 없다. 모유수유 중단 또는 이 약의 치료 중단 여부는, 소아에 대한 모유수유의 이익과 환자에 대한 치료의 이익을 고려하여 결정해야 한다.

3) 임신 가능성이 있는 여성 / 여성 및 남성에서의 피임

임신 가능성이 있는 여성에게 이 약을 투여받고 있는 동안 임신을 피해야 함을 설명하고, 태아에 대한 잠재적 위험을 알리도록 한다. 임신 가능성이 있는 여성 및 남성은 치료기간 동안 그리고 마지막 투여 이후 3개월동안 효과적인 피임법을 사용해야 한다.

4) 수태능

원숭이를 대상으로 한 비임상시험 결과를 바탕으로, 이 약의 치료기간 동안 남성 및 여성의 수태능이 손상될 가능성이 있는 것으로 여겨진다.

7. 소아에 대한 투여

전이성 결장직장암에서 이 약의 소아에 대한 사용 경험은 없으며, 소아에서 이 약의 안전성은 확립되지 않았다.

8. 고령자에 대한 투여

고령자에서 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다.

전이성 결장직장암 환자를 대상으로 실시한 3상 임상시험에서 이 약과 FOLFIRI요법을 병용투여 받은 611명의 환자 중 172명(28.2 %)이 65세 이상/75세 미만이었고, 33명(5.4 %)이 75세 이상이었다. 65세 이상의 고령환자는 이상반응을 더 경험할 수 있다. 설사, 어지러움, 무력증, 체중감소 및 탈수의 발생률이 보다 젊은 환자와 비교하여 고령자에서 5 % 이상 높았다. 고령자에서 설사와 탈수의 증상을 빨리 발견하여 치료하기 위해 그리고 잠재적 위험을 최소화 하기 위해, 주의깊은 모니터링이 권장된다.

9. 과량투여시의 처치

매 2주마다 7 mg/kg 또는 매 3주마다 9 mg/kg를 초과하는 용량 투여시 이 약의 안전성에 대한 자료는 없다. 위의 용량에서 관찰된 가장 흔한 이상반응은 치료용량에서 관찰된 것과 유사하였다.

이 약의 과량투여 시 해독제로 알려진 약물은 없다. 과량투여시 적절한 처치, 특히 고혈압과 단백뇨를 모니터링하고 치료해야 하며, 이상반응을 모니터링하기 위한 면밀한 의학적 관리가 있어야 한다.

10. 적용상의 주의

1) 이 약은 멸균된, 보존제가 없는, 비-발열성 용액이다. 따라서 안전한 취급 과정과 무균조제 기술을 사용하는 전문가에 의해 조제되도록 한다.

2) 이 약을 취급할 때, 적절한 장비, 개인 보호 장구(예: 장갑)를 사용하고 조제절차를 따르는 등 주의가 필요하다.

3) 사용하기 전에 바이알을 육안으로 검사하여, 입자가 없는 투명한 용액임을 확인한다.

4) 환자에게 필요한 용량에 근거하여, 약액을 필요한 부피만큼 바이알에서 취한다. 주사용액 조제 시 1 바이알 이상이 필요할 수 있다.

5) 필요한 투여용량(부피)이 되도록 생리식염수(0.9 % 염화나트륨 용액) 또는 5 % 포도당 용액으로 희석하여, 주사용액으로 조제한다. 정맥투여를 위한 주사용액으로서 최종 희석농도는 0.6-8 mg/ml 범위가 되도록 한다.

6) DEHP가 함유된 PVC 재질 또는 폴리올레핀 재질의 주입용기(infusion bag)를 사용하도록 한다.

7) 희석된 용액은 투여 이전에 불용성 이물 및 변색 여부를 육안으로 검사한다. 변색 또는 불용성 이물이 관찰될 경우, 희석 용액을 폐기한다.

8) 1회 사용을 위한 바이알이므로, 최초로 찌른 이후 바이알에 다시 주사기를 꽂지 않도록 한다. 사용하지 않고 남은 약액은 폐기한다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.

3) 미생물학적 관점에서 주사용액은 조제 후 바로 사용한다. 즉시 사용하지 않는 경우, 2-8 °C 에서 24시간 또는 25°C에서 8시간동안 보관할 수 있다.

4) 조제 이전의 바이알은 냉장보관(2-8 °C)하고, 차광을 위해 원래의 외부포장(outer carton)을 유지한다.

12. 기타

이 약의 임상시험 결과 이전에 베바시주맙 치료를 받은 환자와 받지 않은 환자 모두에 대해 이 약의 일관된 치료효과를 관찰하였다.