사용상의주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

이 약 또는 이 약의 구성성분에 중증의 과민반응 이력이 있는 환자

2 . 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 이전에 이 약에 대한 주입관련반응 이력이 있는 환자

2) 기저요법으로 인해 유도된 호중구감소증이 있는 환자

3) 기저요법으로 인해 유도된 혈소판감소증이 있는 환자

3. 약물이상반응

1) 임상시험에서 보고된 약물이상반응

아래에 기술한 안전성 정보는 이 약(16mg/kg)에 노출된 2066명의 다발골수종 환자 자료를 바탕으로 하며, 여기에는 이 약을 단독요법으로 투여 받은 156명의 환자와 기저요법과 병용하여 이 약을 투여 받은 1910명의 환자가 포함되었다.

가장 빈번한(20% 이상) 약물이상반응은 주입관련반응, 피로, 구역, 설사, 변비, 발열, 호흡곤란, 기침, 호중구감소증, 혈소판감소증, 빈혈, 말초부종, 무력증, 말초감각신경병증, 상기도감염이었다. 중대한 약물이상반응은 패혈증, 폐렴, 기관지염, 상기도감염, 폐부종, 독감, 발열, 탈수, 설사, 심방세동이었다. 아래 표 1은 이 약을 투여 받은 환자에서 나타난 약물이상반응을 나타낸다.

표 1. 이 약 16mg/kg를 투여 받은 다발골수종 환자에게서 나타난 약물이상반응

기관계 분류	약물이상반응
감염 및 기생충 감염	상기도감염$^{+}$, 폐렴$^{+}$, 기관지염$^{+}$, 요로감염, 패혈증$^{+}$, 거대세포바이러스 감염$^{+}$
혈액 및 림프계 이상	호중구감소증$^{+}$, 혈소판감소증$^{+}$, 빈혈$^{+}$, 림프구감소증$^{+}$, 백혈구감소증$^{+}$
면역계 이상	저감마글로불린혈증$^{+}$
대사 및 영양 이상	식욕감소, 저칼륨 혈증$^{+*}$, 고혈당증, 저칼슘혈증, 탈수
각종 정신 장애	불면*
신경계 이상	

	말초 신경 병증[+], 두통, 감각이상, 어지러움*, 실신
심장계 이상	심방세동
혈관계 이상	고혈압[+]
호흡기, 흉부 및 종격 이상	기침[+], 호흡곤란[+], 폐부종[+]
위장관계 이상	변비, 설사, 구역, 구토, 복통[+*], 췌장염[+]
기타 피부 및 피하 조직 장애	발진*, 소양증*
근골격계 및 결합조직 이상	근골격 통증[+*], 관절통*, 근육연축
전신 이상 및 투여 부위 상태	말초부종[+], 피로, 발열, 무력증, 오한
손상, 중독 및 투여의 합병증	주입관련반응[#]

[+] 용어 묶음을 나타냄.

[#] 주입관련반응은 시험자가 주입과 관련되었다고 판단한 용어들을 포함한다. 주입관련반응 항을 참고한다.

* 다라투무맙 피하주사 제형의 임상시험에 따라, 약물이상반응으로 평가됨.

(1) 새롭게 진단된 다발골수종 환자에서 보르테조밉(V), 멜팔란(M) 및 프레드니솔론(P)과 병용투여한 임상시험에서의 약물이상반응

아래 표 2에 기술된 부작용은 3상 활성-대조 임상시험(MMY3007)에서, D-VMP군에서의 중간치료기간인 14.7개월(0~25.8개월)동안 그리고 VMP군에서는 중간치료기간인 12개월(0.1~14.9개월) 동안 나타낸 것이다. 가장 빈번한(20% 이상) 이상반응은 주입관련반응, 상기도감염 및 말초부종이었다. VMP군 대비 D-VMP군에서 적어도 2% 이상 발생한 중대한 약물이상반응은 폐렴(D-VMP 11% vs VMP 4%), 상기도감염(D-VMP 5% vs VMP 1%) 및 폐부종(D-VMP 2% vs VMP 0%)이었다.

표 2. MMY3007 시험에서 보고된 약물이상반응

기관계 분류	D-VMP (N=346)			VMP (N=354)		
약물이상반응	모든 등급(%)	3등급(%)	4등급(%)	모든 등급(%)	3등급(%)	4등급(%)
주입관련반응[a]	28	4	1	0	0	0
전신 이상 및 투여 부위 상태						
말초부종[b]	21	1	< 1	14	1	0
감염 및 기생충 감염						
상기도감염[b]	48	5	0	28	3	0

폐렴[b]	16	12	< 1	6	5	< 1
호흡기, 흉부 및 종격 이상						
기침[b]	16	< 1	0	8	< 1	0
호흡곤란[b]	13	2	1	5	1	0
폐부종[b]	2	1	< 1	< 1	< 1	0
혈관계 이상						
고혈압[b]	10	4	< 1	3	2	0

D-VMP=다라투무맙-보르테조밉-멜팔란-프레드니솔론, VMP=보르테조밉-멜팔란-프레드니솔론

[a] 주입관련반응은 시험자가 주입과 관련되었다고 판단한 용어들을 포함한다. 주입관련반응 항을 참고한다.

[b] 용어 묶음을 나타냄.

*참고: D-VMP군에서 10% 이상의 환자에게서 발생하고, 적어도 5% 이상의 빈도로 발생한 약물이상반응이 기술됨. 또한, VMP군에 비해 D-VMP군에서 적어도 2% 이상 발생한 중대한 약물이상반응이 나열됨.

치료기간 동안 베이스라인 대비 악화된 임상검사치는 아래 표 3과 같다.

표 3. MMY3007 시험에서의 투여 후 발생한 혈액 임상검사치 이상

	D-VMP (N=346)			VMP (N=354)		
	모든 등급 (%)	3등급(%)	4등급(%)	모든 등급 (%)	3등급(%)	4등급(%)
빈혈	47	18	0	50	21	0
혈소판감소증	88	27	11	88	26	16
호중구감소증	86	34	10	87	32	11
림프구감소증	85	46	12	83	44	9

D-VMP=다라투무맙-보르테조밉-멜팔란-프레드니솔론, VMP=보르테조밉-멜팔란-프레드니솔론

(2) 새롭게 진단된 다발골수종 환자에서 보르테조밉(V), 탈리도마이드(T) 및 덱사메타손(d)과 병용투여한 임상시험에서의 약물이상반응

아래 표 4에 기술된 부작용은 3상 활성-대조 임상시험(MMY3006)에서 이식 후 최대 100일까지 이 약에 대한 노출을 나타낸다. 유도요법/이식(ASCT)/공고요법의 평균 기간은 DVTd 군에서는 8.9개월(7.0~12.0개월)이었고, VTd 군에서는 8.7개월(6.4~11.5개월)이었다. 가장 빈번한(20% 이상) 이상반응은 주입관련반응, 구역, 발열, 상기도감염 및 기관지염이었다. VTd군 대비 DVTd군에서 적어도 2% 이상 발생한 중대한 약물이상반응은 기관지염(DVTd 2% vs VTd <1%) 및 폐렴((DVTd 6% vs VTd 4%)이었다.

표 4. MMY3006 시험에서 보고된 약물이상반응

기관계 분류	DVTd (N=536)			VTd (N=538)		
약물이상반응	모든 등급 (%)	3등급(%)	4등급(%)	모든 등급 (%)	3등급(%)	4등급(%)
주입관련반응[a]	35	3	<1	0	0	0
위장관계 이상						
구역	30	4	0	24	2	<1
구토	16	2	0	10	2	0
전신 이상 및 투여 부위 상태						
발열	26	2	<1	21	2	0
감염 및 기생충 감염						
상기도감염[b]	27	1	0	17	1	0
기관지염[c]	20	1	0	13	1	0
호흡기, 흉부 및 종격 이상						
기침[d]	17	0	0	9	0	0
혈관계 이상						
고혈압	10	4	0	5	2	0

DVTd=다라투무맙-보르테조밉-탈리도마이드-덱사메타손, VTd=보르테조밉-탈리도마이드-덱사메타손

[a] 주입관련반응은 시험자가 주입과 관련되었다고 판단한 용어들을 포함한다. 주입관련반응 항을 참고한다.

[b] 후두염, 바이러스성 후두염, 메타뉴모바이러스 감염, 비인두염, 구인두 칸디다증, 인두염, 호흡기 세포융합 바이러스 감염, 호흡기 감염, 바이러스성 호흡기감염, 비염, 리노바이러스 감염, 부비동염, 편도선염, 기관염, 상기도 감염, 바이러스성 인두염, 바이러스성 비염, 바이러스성 상기도감염

[c] 모세기관지염, 기관지염, 만성기관지염, 호흡기 세포융합 바이러스성 기관지염, 기관기관지염

[d] 기침, 객담을 수반하는 기침

*참고: DVTd군에서 10% 이상의 환자에게서 발생하고, 적어도 5% 이상의 빈도로 발생한 약물이상반응이 기술됨.

치료기간 동안 베이스라인 대비 악화된 임상검사치는 아래 표 5과 같다.

표 5. MMY3006 시험에서의 투여 후 발생한 혈액 임상검사치 이상

	DVTd (N=536)			VTd (N=538)		
	모든 등급 (%)	3등급(%)	4등급(%)	모든 등급 (%)	3등급(%)	4등급(%)

빈혈	36	4	0	35	5	0
혈소판감소증	81	9	5	58	8	3
백혈구감소증	82	14	10	57	6	9
호중구감소증	63	19	14	41	10	9
림프구감소증	95	44	15	91	37	10

DVTd=다라투무맙-보르테조밉-탈리도마이드-덱사메타손, VTd=보르테조밉-탈리도마이드-덱사메타손

(3) 새롭게 진단된 다발골수종 환자에서 레날리도마이드(R) 및 덱사메타손(d)과 병용투여한 임상시험에서의 약물이상반응

아래 표 6에 기술된 부작용은 3상 활성-대조 임상시험(MMY3008)에서, DRd군에서의 중간치료기간인 25.3개월(0.1~40.44개월)동안 그리고 Rd군에서는 중간치료기간인 21.3개월(0.03~40.64개월) 동안 나타낸 것이다. 가장 빈번한(20% 이상) 이상반응은 주입관련반응, 설사, 변비, 구역, 말초부종, 피로, 요통, 무력증, 발열, 상기도감염, 기관지염, 폐렴, 식욕감소, 근육연축, 말초감각신경병증, 호흡곤란 및 기침이었다. Rd군 대비 DRd군에서 적어도 2% 이상 발생한 중대한 약물이상반응은 탈수(DRd 2% vs Rd <1%), 기관지염(DRd 4% vs Rd 2%) 및 폐렴 pneumonia (DRd 15% vs Rd 8%)이었다.

표 6. MMY3008 시험에서 보고된 약물이상반응

기관계 분류	DRd (N=364)			Rd (N=365)		
약물이상반응	모든 등급 (%)	3등급(%)	4등급(%)	모든 등급 (%)	3등급(%)	4등급(%)
주입관련반응[a]	41	2	<1	0	0	0
위장관계 이상						
설사	57	7	0	46	4	0
변비	41	1	<1	36	<1	0
구역	32	1	0	23	1	0
구토	17	1	0	12	<1	0
전신 이상 및 투여 부위 상태						
말초부종[b]	41	2	0	33	1	0
피로	40	8	0	28	4	0
요통	34	3	<1	26	3	<1
무력증	32	4	0	25	3	<1
발열	23	2	0	18	2	0
오한	13	0	0	2	0	0
감염 및 기생충 감염						
상기도감염[c]	52	2	<1	36	2	<1
기관지염[d]	29	3	0	21	1	0
폐렴[e]	26	14	1	14	7	1

요로감염	18	2	0	10	2	0
대사 및 영양 이상						
식욕감소	22	1	0	15	<1	<1
고혈당증	14	6	1	8	3	1
저칼슘혈증	14	1	<1	9	1	1
근골격계 및 결합조직 이상						
근육연축	29	1	0	22	1	0
신경계 이상						
말초감각신경병증	24	1	0	15	0	0
두통	19	1	0	11	0	0
감각이상	16	0	0	8	0	0
호흡기, 흉부 및 종격 이상						
호흡곤란[f]	32	3	<1	20	1	0
기침[g]	30	<1	0	18	0	0
혈관계 이상						
고혈압[h]	13	6	<1	7	4	0

DRd=다라투무맙-레날리도마이드-덱사메타손, Rd=레날리도마이드-덱사메타손

[a] 주입관련반응은 시험자가 주입과 관련되었다고 판단한 용어들을 포함한다. 주입관련반응 항을 참고한다.

[b] 일반적인 부종, 중력성 부종, 부종, 말초부종, 말초 부음

[c] 급성 부비동염, 박테리아성 비염, 후두염, 메타뉴모바이러스 감염, 비인두염, 구인두 칸디다증, 인후염, 호흡기 세포융합 바이러스 감염, 호흡기 감염, 바이러스성 호흡기감염, 비염, 리노바이러스 감염, 부비동염, 편도선염, 기관염, 상기도 감염, 바이러스성 인후염, 바이러스성 비염, 바이러스성 상기도감염

[d] 모세기관지염, 기관지염, 바이러스성 기관지염, 호흡기 세포융합 바이러스성 기관지염, 기관기관지염

[e] 비정형성 폐렴, 기관지폐 아스페르길루스증, 폐감염, 페포자충 감염, 폐포자충 폐렴, 폐렴, 흡인성 폐렴, 폐렴구균성 폐렴, 바이러스성 폐렴, 폐진균증

[f] 호흡곤란, 운동성 호흡곤란

[g] 기침, 객담을 수반하는 기침

[h] 혈압 증가, 고혈압

*참고: DRd군에서 10% 이상의 환자에게서 발생하고, 적어도 5% 이상의 빈도로 발생한 약물이상반응이 기술됨.

치료기간 동안 베이스라인 대비 악화된 임상검사치는 아래 표 7과 같다.

표 7. MMY3008 시험에서의 투여 후 발생한 혈액 임상검사치 이상

	DRd (N=364)			Rd (N=365)		
	모든 등급 (%)	3등급(%)	4등급(%)	모든 등급 (%)	3등급(%)	4등급(%)
빈혈	47	13	0	57	24	0
혈소판감소증	67	6	3	58	7	4
백혈구감소증	90	30	5	82	20	4
호중구감소증	91	39	17	77	28	11
림프구감소증	84	41	11	75	36	6

DRd=다라투무맙-레날리도마이드-덱사메타손, Rd=레날리도마이드-덱사메타손

(4) 재발/불응성 다발골수종 환자에서 레날리도마이드(R) 및 덱사메타손(d)과 병용투여한 임상시험에서의 약물이상반응

아래 표 8에 기술된 부작용은 3상 활성-대조 임상시험(MMY3003)에서, DRd군에서의 중간치료기간인 13.1개월(0~20.7개월)동안 그리고 Rd군에서는 중간치료기간인 12.3개월(0.2~20.1개월) 동안 나타낸 것이다. 가장 빈번한(20% 이상) 이상반응은 주입관련반응, 설사, 구역, 피로, 발열, 상기도감염, 근육연축, 기침 및 호흡곤란이었다. 중대한 약물이상반응은 폐렴, 상기도 감염, 독감 및 발열이었다. 약물이상반응으로 인해 DRd 군에서는 7% (n=19), Rd군에서는 8%(n=22)의 환자가 중단되었다.

표 8. MMY3003 시험에서 보고된 약물이상반응

기관계 분류	DRd (N=283)			Rd (N=281)		
약물이상반응	모든 등급(%)	3등급(%)	4등급(%)	모든 등급(%)	3등급(%)	4등급(%)
주입관련반응[a]	48	5	0	0	0	0
위장관계 이상						
설사	43	5	0	25	3	0
구역	24	1	0	14	0	0
구토	17	1	0	5	1	0

전신 이상 및 투여 부위 상태						
피로	35	6	< 1	28	2	0
발열	20	2	0	11	1	0
감염 및 기생충 감염						
독감	7	3	0	5	1	0
폐렴[b]	19	10	2	15	7	2
상기도감염[b]	65	6	< 1	51	4	0
근골격계 및 결합조직 이상						
근육연축	26	1	0	19	2	0
신경계 이상						
두통	13	0	0	7	0	0
호흡기, 흉부 및 종격 이상						
기침[b]	30	0	0	15	0	0
호흡곤란	21	3	< 1	12	1	0

DRd=다라투무맙-레날리도마이드-덱사메타손, Rd=레날리도마이드-덱사메타손

[a] 주입관련반응은 시험자가 주입과 관련되었다고 판단한 용어들을 포함한다. 주입관련반응 항을 참고한다.

[b] 용어 묶음을 나타냄.

*참고: DRd군에서 10% 이상의 환자에게서 발생하고, 적어도 5% 이상의 빈도로 발생한 약물이상반응이 기술됨. 또한, Rd군에 비해 DRd군에서 적어도 2% 이상 발생한 중대한 약물이상반응이 나열됨.

치료기간 동안 베이스라인 대비 악화된 임상검사치는 아래 표 9와 같다.

표 9. MMY3003 시험에서의 투여 후 발생한 혈액 임상검사치 이상

	DRd (N=283)			Rd (N=281)		
	모든 등급 (%)	3등급(%)	4등급(%)	모든 등급 (%)	3등급(%)	4등급(%)
빈혈	52	13	0	57	19	0
혈소판감소증	73	7	6	67	10	5
호중구감소증	92	36	17	87	32	8
림프구감소증	95	42	10	87	32	6

DRd=다라투무맙-레날리도마이드-덱사메타손, Rd=레날리도마이드-덱사메타손

(5) 재발/불응성 다발골수종 환자에서 보르테조밉(V) 및 덱사메타손(d)과 병용투여한 임상시험에서의 약물이상반응

아래 표 10에 기술된 부작용은 3상 활성-대조 임상시험(MMY3004)에서, DVd군에서의 중간치료기간인 6.5개월(0~14.8개월)동안 그리고 Vd군에서는 중간치료기간인 5.2개월(0.2~8.0개월) 동안 나타낸 것이다. 가장 빈번한(20% 이상) 이상반응은 주입관련반응, 설사, 말초부종, 상기도감염, 말초감각신경병증, 기침 및 호흡곤란이었다. 중대한 약물이상반응은 설사, 강기도감염 및 심방세동이었다. 약물이상반응으로 인해 DVd 군에서는 7% (n=18), Vd군에서는 9%(n=22)의 환자가 중단되었다.

표 10. MMY3004 시험에서 보고된 약물이상반응

기관계 분류	DVd (N=243)			Vd (N=237)		
약물이상반응	모든 등급(%)	3등급(%)	4등급(%)	모든 등급(%)	3등급(%)	4등급(%)
주입관련반응[a]	45	9	0	0	0	0
심장계 이상						
심방세동	5	1	1	2	1	0
위장관계 이상						
설사	32	3	< 1	22	1	0
구토	11	0	0	4	0	0
전신 이상 및 투여 부위 상태						
말초부종[b]	22	1	0	13	0	0
피로	16	1	0	11	1	0
감염 및 기생충 감염						
상기도감염[b]	44	6	0	30	3	< 1
신경계 이상						
말초감각신경병증	47	5	0	38	6	< 1
호흡기, 흉부 및 종격 이상						
기침[b]	27	0	0	14	0	0
호흡곤란[b]	21	4	0	11	1	0

DVd =다라투무맙-보르테조밉-덱사메타손, Vd=보르테조밉-덱사메타손

[a] 주입관련반응은 시험자가 주입과 관련되었다고 판단한 용어들을 포함한다. 주입관련반응 항을 참고한다.

[b] 용어 묶음을 나타냄.

*참고: DVd군에서 10% 이상의 환자에게서 발생하고, 적어도 5% 이상의 빈도로 발생한 약물이상반응이 기술됨. 또한, Vd군에 비해 DVd군에서 적어도 2% 이상 발생한 중대한 약물이상반응이 나열됨.

치료기간 동안 베이스라인 대비 악화된 임상검사치는 아래 표 11과 같다.

표 11. MMY3004 시험에서의 투여 후 발생한 혈액 임상검사치 이상

	DVd (N=243)			Vd (N=237)		
	모든 등급 (%)	3등급(%)	4등급(%)	모든 등급 (%)	3등급(%)	4등급(%)
빈혈	48	13	0	56	14	0
혈소판감소증	90	28	19	85	22	13
호중구감소증	58	12	3	40	5	<1
림프구감소증	89	41	7	81	24	3

DVd =다라투무맙-보르테조밉-덱사메타손, Vd=보르테조밉-덱사메타손

2) 특정 이상사례

(1) 주입관련반응

임상시험(단독 또는 병용요법으로 이 약을 투여 받은 환자(n=2066))에서 치료기간 중에 환자의 37%가 첫 번째(제 1주, 16mg/kg) 주입에서 주입관련반응을 경험했다. 이 약 제 2주 주입 시 주입관련반응의 빈도는 2%였고, 그 이후 주입 시 누적하여 6%이었다. 제 2주 혹은 그 이후 주입 시 3/4등급의 주입관련반응은 1% 미만에서 나타났다.

주입관련반응 발생까지 시간은 중앙값 1.5시간(범위: 0-72.8시간)이었으며 주입관련반응의 36%는 투여 조정을 요했다. 16mg/kg 용량 주입 시간은 대략적으로 첫 투여 시 중앙값 7시간, 두 번째 투여 시 중앙값 4시간, 그 이후 투여에서는 중앙값 3시간이었다.

중증의 주입관련반응으로 기관지연축, 호흡곤란, 후두부종, 폐부종, 저산소증, 고혈압을 포함하였다. 그 외 주입관련반응으로는 코막힘, 기침, 오한, 인후 자극, 구역, 구토를 포함하였다.

중앙값 3.75개월(범위: 2.4-6.9)에서 조혈모세포이식(ASCT) (MMY3006 연구)으로 인해 이 약의 투여가 중단된 경우, 이 약을 재 시작했을 때 이식 후 첫 주입 시 주입관련반응의 발생률은 11%이었다. 투여 재개 시 주입 속도/희석 용량은 이식으로 인해 중단하기 전 마지막 이 약의 주입 때 사용된 것이었다. 이식 후 이 약의 재개 시 발생하는 주입관련반응은 증상 및 중증도(3/4등급: <1%)의 측면에서 2주 차 또는 그 이후의 주입 시 이전의 연구에서 보고된 바와 동일하였다.

MMY1001 임상시험에서, 병용요법으로 이 약을 투여 받은 환자(n=97)들이 첫 번째(제 1주) 이 약 16mg/kg 용량을 이틀에 나누어, 즉 제 1일 및 제 2일에 각 8mg/kg 씩 투여 받았다. 모든 등급의 주입관련반응 발생률은 42%였고, 이 중 제 1주 제 1일에 주입관련반응을 경험한 환자는 36%, 제 1주 제 2일에는 4%, 그 이후 주입 시 8%이었다. 주입관련반응 발생까지 시간은 중앙값 1.8시간(범위: 0.1-5.4시간)이었다. 주입관

련반응으로 인한 치료의 일시 중단 발생률은 30%였다. 주입 시간 중앙값은 제 1주 제 1일 4.2시간, 제 1주 제 2일 4.2시간, 그 이후 투여에서는 3.4 시간이었다.

(2) 감염

이 약 병용요법 연구에서 3 또는 4등급의 감염이 아래와 같이 보고되었다.

- 재발/불응성 환자에 대한 연구: DVd: 21%, Vd: 19%, DRd: 28%, Rd: 23%, DPd: 28%, DKd[a]: 36%, Kd[a]: 27% ; DKd[b]: 21%

[a] 카르필조밉 20/56mg/m^2 용량으로 2주 간격으로 투여

[b] 카르필조밉 20/70mg/m^2 용량으로 1주 간격으로 투여

- 새롭게 진단된 환자에 대한 연구: D-VMP: 23%, VMP: 15%, DRd: 32%, Rd:23%, DVTd: 22%, VTd: 20%

각 연구에서 폐렴은 가장 흔하게 보고된 중증(3 또는 4등급) 감염이었다. 활성대조군 연구에서 감염으로 인한 치료 중단은 1-4%의 환자에서 나타났다. 치명적인 감염은 주로 폐렴 및 패혈증에 기인하였다.

이 약 병용요법 연구에서 5등급의 치명적 감염이 아래와 같이 보고되었다.

- 재발/불응성 환자에 대한 연구: DVd: 1%, Vd: 2%, DRd: 2%, Rd: 1%, DPd: 2%, DKd[a] : 5%, Kd[a] : 3% ; DKd[b]: 0%

[a] 카르필조밉 20/56mg/m^2 용량으로 2주 간격으로 투여

[b] 카르필조밉 20/70mg/m^2 용량으로 1주 간격으로 투여

- 새롭게 진단된 환자에 대한 연구: D-VMP: 1%, VMP: 1%, DRd: 2%, Rd:2%, DVTd: 0%, VTd: 0%

(3) 대상포진 바이러스 재활성화

이 약 임상시험 일부에서 대상포진 바이러스 재활성화 예방요법이 권장되었다. 단독요법 연구에서는 임상시험 환자 중 3%에서, 병용요법 연구에서는 이 약 투여 환자 중 2-5%에서 대상포진 감염이 보고 되었다.

3) 면역원성

이 약의 단일 요법 및 병용 요법을 투여 받은 다발 골수종 환자의 1%미만에서 치료로 인한 항-다라투무맙 항체가 생성되었다.

면역원성 자료는 사용한 시험법의 민감도와 특이성에 크게 좌우된다. 또한, 이 시험법에서 관찰된 양성 결과의 발생률은 시료 처리, 시료 수집 시점, 약물 간섭, 병용약물, 기저 질환 등을 포함하는 여러 요인의 영향을 받을 수 있다. 따라서, 이 약의 항체 발생률을 다른 품목의 항체발생률과 비교하는 것은 오해의 소지가 있을 수 있다.

4) 시판 후 자료

다라투무맙의 시판 후 경험에서 확인된 약물이상반응을 표 12에 나타내었다.

표 12. 시판 후 보고 된 약물이상반응

기관계 분류	약물이상반응
면역계 이상	아나필락시스 반응
감염 및 기생충 감염	COVID-19
	B형 간염 바이러스(HBV) 재활성화

5) 국내 시판 후 연구 결과

국내에서 4년동안 성인 다발골수종 환자 125명을 대상으로 실시한 시판 후 관찰 연구 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 96.80% (121/125명, 총 702건)로 보고되었다. 이 중 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응 및 예상하지 못한 약물이상반응은 발현 빈도에 따라 아래 표에 나열하였다.

표 13. 국내 시판 후 연구 결과에 따른 중대한 약물이상반응 및 예상하지 못한 약물이상반응

		중대한 약물이상반응 3.20%(4/125명, 4건)	예상하지 못한 약물이상반응 20.80%(26/125명, 32건)
흔하게 (1% ~ 10% 미만)	전신 장애 및 투여 부위 병태		흉통
	호흡기, 흉곽 및 종격 장애		콧물, 구인두 통증
	감염 및 기생충 감염	폐렴	
	각종 신경계 장애		어지러움
	각종 혈관 장애		홍조
흔하지 않게 (0.1% ~ 1% 미만)	전신 장애 및 투여 부위 병태		한랭감, 종창
	호흡기, 흉곽 및 종격 장애		인두 종창, 천명
	각종 위장관 장애		구내염
	임상 검사	간 기능 시험 증가	간 기능 시험 증가, 산소 포화도 감소
	감염 및 기생충 감염	패혈증	
	각종 신경계 장애		진전, 반신 불완전 마비, 신경통
	피부 및 피하 조직 장애		식은땀, 발진, 피부염, 홍반, 다한증

	손상, 중독 및 시술 합병증		열 화상
	신장 및 요로 장애		질소 혈증
	각종 눈 장애		눈 건조
	각종 심장 장애		동성빈맥

4. 일반적 주의

1) 주입관련반응

이 약은 아나필락시스 반응을 포함하는 중대한 주입관련반응을 야기할 수 있다. 이러한 반응은 생명을 위협할 수 있으며 치명적 결과가 보고된 바 있다. 환자를 주입 중, 그리고 주입 후에 걸쳐 모니터링한다.

임상시험에서, 이 약을 투여 받은 약 절반의 환자에서 주입관련반응이 보고되었다. 주입관련반응의 대부분은 첫 번째 주입시 일어났고, 1-2등급이었다. 4%의 환자는 2회 이상의 투여에서 주입관련반응이 나타났다. 기관지연축, 저산소증, 호흡곤란, 고혈압, 후두부종, 폐부종, 심근경색, 안구 이상 반응(맥락막 삼출, 급성 근시, 급성 우각 폐쇄성 녹내장을 포함)을 포함한 중증의 주입관련반응이 발생하였다. 증상 및 징후로는 오한, 구역, 구토 뿐 아니라 코막힘, 기침, 인후 자극과 같은 호흡기 증상을 포함할 수 있다. 덜 흔하게 나타난 증상으로는 쌕쌕거림, 알레르기성 비염, 발열, 가슴 불편함, 가려움증, 저혈압 및 둔화된 시야 등이 있었다.

이 약의 투여 전에 주입관련반응의 위험을 감소시키기 위하여 환자에게 항히스타민제, 해열제, 코르티코스테로이드를 투여한다. 중증도에 상관없이 주입관련반응이 나타나면 이 약물의 주입을 중단하고, 필요시, 주입관련반응에 대한 의료 처치/보조치료를 행한다. 1, 2, 3등급 반응을 보였던 환자는, 주입 재개시 주입속도를 감소시킨다. 아나필락시스 반응 또는 생명을 위협하는(4등급) 주입관련반응이 발생하면, 치료를 영구적으로 중단하고 적절한 응급 치료를 시행한다. 안구 증상이 발생하면 이 약 주입을 중단하고 이 약 투여를 다시 시작하기 전에 즉시 안과 검진을 받아야 한다. (용법용량 참조)

2) 호중구감소증/혈소판감소증

이 약은 기저 요법으로 인해 유도된 호중구감소증과 혈소판감소증을 악화시킬 수 있다. (2. 약물이상반응 참조)

기저 요법의 허가사항에 따라 주기적으로 전혈구 수를 모니터링 한다. 호중구 감소가 있는 환자에서 감염의 징후에 대해 모니터링한다. 혈구 수 회복을 위해 투여 지연이 필요할 수 있다. 이 약의 용량 감소는 권장하지 않는다. 수혈 또는 성장인자와 함께 보조 치료를 고려한다.

3) 대상포진 바이러스 재활성화

의사는 이 약으로 치료중인 환자에게 대상포진 바이러스 재활성화를 방지하기 위해 항바이러스 예방요법의 사용을 고려해야 한다.

4) B형 간염 바이러스(HBV) 재활성화

일부 치명적인 사례를 포함한 B형 간염 바이러스(HBV) 재활성화가 이 약으로 치료 받은 환자에서 보고 되었다. 이 약으로 치료를 시작하기 전, 모든 환자에게 HBV 스크리닝을 시행해야 한다.

혈청 검사 결과 HBV 양성인 환자는 이 약 투여 중 그리고 이 약 투여 종료 후 최소 6개월 동안 HBV 재활성화의 임상적, 실험실적 징후를 모니터링한다. 최신 임상 지침에 따라 환자를 관리한다. 임상적으로 필요한 경우 간 질환 전문의의 자문을 고려한다.

이 약을 투여하는 동안 HBV 재활성화가 나타난 경우, 이 약 및 병용요법(스테로이드, 항암화학요법) 치료를 중단하고, 적절한 치료를 진행한다. HBV 재활성화가 적절히 조절되고 있는 환자에서 이 약의 재개는 HBV 전문의와 상의하여야 한다.

5) 간접 항글로불린검사에서의 간섭(간접쿰스검사)

- 이 약은 적혈구에서 낮은 농도로 발견되는 CD38에 결합하여 간접쿰스검사에서 양성을 나타낼 수 있다. 이 약으로 인한 간접쿰스검사의 양성은 마지막 약물 투여 후 6개월 동안 지속될 수 있다. 이 약은 적혈구와 결합하여 환자의 혈액에 있는 소수항원(minor antigen)에 대한 항체 검출을 방해할 수 있다. 환자의 ABO 와 Rh 혈액형의 결과에는 영향을 미치지 않는다. 표현형 검사는 환자가 이 약을 투여하기 전에 시행되어져야 한다. 적혈구 유전형 검사는 이 약의 영향을 받지 않는다. 수혈을 계획하게 되면 혈액은행에 이러한 간접 항글로불린 검사의 방해요소에 대해 알려야 한다. 만약 긴급 수혈이 요구되는 경우, 혈액은행의 관행에 따라, 교차시험을 실시하지 않은 ABO/Rh 적합 RBC 단위를 투여할 수 있다.

- 이 약은 적혈구의 CD38에 결합하여 항체검사 및 교차시험을 포함한 적합성 시험을 간섭한다. 이 약의 개입을 완화하기 위하여 디티오트레이톨(DTT) 시약처리를 할 수 있다. Kell 혈액 검사는 DTT처리에 민감하게 반응하므로 Kell 음성 혈액이 공급되어야 한다. 다른 대안으로 적혈구 유전형을 분석할 수 있다.

6) 유전성 과당 불내증

이 약에는 소르비톨이 함유되어 있다. 각 5 mL 및 20 mL 바이알에는 각각1.5 mmol 및 6 mmol(273.3 mg 및 1093 mg) 소르비톨이 함유되어 있다. 유전성 과당 불내성 (HFI)이 있는 환자는 투여가 엄격하게 필요한 경우 이외에는 이 약을 투여해서는 안 된다.

5. 임부, 수유부에 대한 투여

○ 임부 : 임신 기간 중에 이 약의 사용으로 인한 위험성에 대한 사람 또는 동물실험데이터는 없다. 임신 초기에 IgG1 단클론 항체가 태반을 통과하는 것으로 알려져 있다. 그러므로 이 약은 임부에 대한 치료의 유익성이 태아에 대한 잠재적 위험을 상회한다고 판단되는 경우를 제외하고 임신 중에 투여해서는 안 된다. 만약 환자가 이 약을 투여하는 동안 임신하게 되면 환자에게 태아에 대한 잠재적 위험에 대해 알려야 한다.

태아에 대한 노출을 막기 위해 임신할 가능성이 있는 여성은 약물 투여 기간과 마지막 투여 후 3개월 동안에는 효과적인 피임을 해야 한다.

○ 수유부 : 이 약이 모유 중으로 분비되는지의 여부는 알려져 있지 않다. 사람 면역글로불린 G는 모유 중으로 분비되며 신생아에 대한 위해, 흡수가능성이 알려져 있지 않기 때문에 유아에 대한 수유의 유익성과 환자에 대한 치료의 유익성을 고려하여 수유를 중단할지 치료를 중단할지 결정해야 한다.

6. 소아 등에 대한 투여

만 18세 미만의 소아환자에 대한 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않다.

7. 고령자에 대한 투여

만 65세 이상의 환자군에서 용량 조절은 필요하지 않다.

중대한 이상반응의 발생률은 젊은층보다 노년층에서 높았다. 재발/불응성 다발골수종 환자(n=1213) 중 만 65세 이상 고령자에서 더 빈번하게 발생한 가장 흔한 중대한 이상반응은 폐렴과 패혈증이었다. 새롭게 진단된 조혈모세포이식이 적합하지 않은 다발골수종 환자(n=710) 중 만 75세 이상 고령자에서 더 빈번하게 발생한 가장 흔한 중대한 이상반응은 폐렴이었다.

8. 신장애 환자

이 환자군에서 용량 조절은 필요하지 않다.

9. 간장애 환자

이 환자군에서 용량 조절은 필요하지 않다.

10. 과량 투여시의 처치

1) 증상 및 징후

이 약의 과량투여에 대한 정보는 없다. 임상시험에서 최대내약용량에 도달하지 않고 최대 24mg/kg까지 정맥 주입한 바 있다.

2) 처치

이 약 과량 투여 시에 대해 알려진 해독제는 없다. 과량투여 시 약물이상반응 징후나 증상에 대해 면밀히 모니터링하고, 즉시 적절한 대증치료를 실시해야 한다.

11. 적용상의 주의

주입용액은 다음과 같이 무균조작하여 조제한다.

· 환자의 무게를 이용하여 필요한 이 약의 용량(mg), 총 부피(mL)를 계산하여 필요한 바이알의 수를 계산한다.

· 용액이 무색에서 노랑색인지 확인한다. 불투명한 입자, 변색, 이물질이 있을 경우 사용하지 않는다.

· 무균 조제 방식으로 필요한 이 약 용액의 부피만큼 주입백에서 0.9% 염화나트륨액을 빼낸다.

· 필요한 양만큼 이 약 용액을 취하고 0.9% 염화나트륨의 주입백에 적정량을 추가하여 적정한 용량으로 희석한다. (용법·용량 참조) 주입백은 폴리염화비닐(PVC), 폴리프로필렌(PP), 폴리에틸렌(PE) 또는 폴리올레핀 조합 (PP+PE) 로 만들어야 한다. 희석은 적절한 무균 환경 하에서 이루어져야 한다. 바이알에 남겨진 사용하지 않은 이 약의 용액은 버린다.

· 주입백을 부드럽게 뒤집어 용액을 섞는다. 흔들거나 얼리지 않는다.

· 주사용 제품은 투여전에 주사용액과 포장용기가 관찰이 가능한 때에 미립자물, 변색 여부에 대해 육안으로 관찰해야 한다. 이 약은 단백질이므로 희석된 용액은 투명 흰색의 아주 작은 단백질입자를 형성할 수 있다. 눈에 보이는 불투명한 입자, 변색, 이물질이 관찰될 경우 사용하지 않는다.

· 이 약은 보존제를 함유하고 있지 않으므로, 희석 용액은 15 - 25 ℃ 상온조건과 일반적인 실내 빛에서 15시간 이내(주입시간 포함)에 투여하는 것이 적절하다.

· 만약 바로 투여하지 않을 경우, 희석용액은 투여전에 냉장보관조건(2 - 8 ℃) 및 차광조건에서 24시간까지 보관할 수 있다. 얼리지 않는다. 냉장고에 보관한 경우, 투여 전 약액이 주변 온도에 도달하도록 한다.

· 조제용액은 유량조절주입기와 단백결합력이 낮은 0.2 또는 0.22 μm 의 멸균된 비발열성 인라인 폴리에테르설포레진(PES) 필터가 있는 주입세트를 이용하여 정맥주입한다. 폴리우레탄(PU), 폴리부타디엔(PBD), PVC, PP 또는 PE의 투여세트를 반드시 사용해야 한다.

· 이 약과 다른 약물을 같은 정맥 주사 라인을 이용하여 동시에 병용 주입하지 않는다.

· 사용하지 않은 조제용액은 재사용을 위해 보관하지 않는다. 사용하지 않은 약이나 폐기물은 국내 규정에 따라 폐기해야 한다.