사용상의주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

이 약 또는 이 약의 구성성분에 과민반응이 있는 환자

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것('4. 일반적 주의' 참조)

1) 간질성 폐질환/폐염증이 있는 환자

2) 각막염이 있는 환자

3) 구내염이 있는 환자

4) 배아-태아 독성의 가능성이 있는 환자

3. 이상사례

'4. 일반적 주의'에 기술된 통합 안전성 집단은 TROPION-Breast01(NCT05104866) 및 TROPION-PanTumor01(NCT03401385)에 포함된 유방암 환자 443명에게 이 약 6 mg/kg을 매 3주마다 정맥 점적 주입으로 투여하였을 때 노출을 반영한다. 이 환자들 중 50.8%는 6개월 이상 노출되었고, 9.9%는 12개월 이상 노출되었으며, 치료 기간의 중앙값은 6.2개월(범위 0.7 ~ 21.8)이었다.

가장 흔하게 보고된 이상반응(≥20%)은 구내염(63.7%), 구역(56.9%), 피로(45.1%), 탈모(37.2%), 변비(31.8%), 구토(25.5%) 및 눈 건조(23.3%)였다.

1) 유방암

HR+/HER2- 유방암

TROPION-Breast01

이 약의 안전성은 TROPION-Breast01에서 이 약 6 mg/kg을 최소 1회 투여받은 절제 불가능 또는 전이성 유방암 환자 360명에서 평가되었다('12. 전문가를 위한 정보' 항 참조). 이 약은 매 3주마다 정맥 점적 주입으로 투여하였다. 치료 기간의 중앙값은 이 약을 투여받은 환자의 경우 6.7개월(범위: 0.7 ~ 16.1)이었고, 화학요법을 투여받은 환자의 경우 4.1개월(범위: 0.2 ~ 17.4)이었다.

이 약을 투여받은 환자의 3.1%에서 중대한 이상반응이 발생하였다. 이 약을 투여받은 환자에서 중대한 이상반응은 간질성 폐질환(1.1%), 구토(0.6%), 설사(0.6%) 및 빈혈(0.6%)이었다. 이상반응으로 인한 치명적 결과는 환자의 0.3%에서 발생하였고, 간질성 폐질환이 원인이었다.

이 약은 환자의 2.5%에서 영구 중단되었다. 치료 중단과 관련하여 가장 빈번하게 보고된 이상반응은 간질성 폐질환(1.4%) 및 피로(0.6%)였다.

이 약으로 치료받은 환자의 10.0%에서 이상반응으로 인한 투여 일시 중단이 발생하였다. 투여 일시 중단과 관련하여 가장 빈번하게 보고된 이상반응(≥1%)은 피로(1.7%), 구내염(1.7%), 각막염(1.4%), 주입 관련 반응(1.4%) 및 간질성 폐질환(1.1%)이었다.

이 약으로 치료받은 환자의 18.6%에서 용량 감소가 발생하였다. 용량 감소와 관련하여 가장 빈번하게 보고된 이상반응(>2%)은 구내염(13.3%), 피로(3.1%) 및 구역(2.5%)이었다.

가장 흔하게 보고된 이상반응(≥20%)은 구내염, 구역, 피로, 탈모, 변비, 눈 건조 및 구토였다.

이상반응 요약표

이상반응은 국제의약용어(MedDRA) 기관계 대분류(SOC)와 빈도 범주에 따라 기술되어 있다. 빈도 범주는 매우 흔하게(≥1/10), 흔하게(≥1/100 ~ <1/10), 흔하지 않게(≥1/1,000 ~ <1/100), 드물게(≥1/10,000 ~ <1/1,000), 매우 드물게(<1/10,000) 및 알 수 없음(활용 가능한 데이터로부터 추정 불가)으로 정의된다.

표 3. 절제 불가능 또는 전이성 유방암 환자에서 보고된 이상반응

	이 약 (N=360)			항암화학요법 (N=351)		
MedDRA 기관계 대분류/ 우선 용어(SOC/PT) 또는 그룹화 용어	빈도	모든 등급 (%)	3등급 또는 4등급(%)	빈도	모든 등급 (%)	3등급 또는 4등급(%)
혈액 및 림프계 장애						
빈혈	매우 흔하게	56 (15.6)	9 (2.5)	매우 흔하게	86 (24.5)	12 (3.4)
눈 장애						
눈 건조	매우 흔하게	87 (24.2)	2 (0.6)	매우 흔하게	46 (13.1)	0
각막염[a]	매우 흔하게	67 (18.6)	2 (0.6)	흔하게	32 (9.1)	0
결막염[b]	흔하게	34 (9.4)	1 (0.3)	흔하게	6 (1.7)	0
안검염	흔하게	27 (7.5)	0	흔하게	6 (1.7)	0
눈물 분비 증가	흔하게	26 (7.2)	0	흔하지 않게	3 (0.9)	0
마이봄선 기능 이상	흔하게	24 (6.7)	0	흔하게	6 (1.7)	0
둔화된 시야	흔하게	13 (3.6)	0	흔하지 않게	3 (0.9)	0
광선 공포증	흔하지 않게	3 (0.8)	0	알 수 없음	0	0
시각 장애[c]	흔하지 않게	3 (0.8)	0	흔하지 않게	1 (0.3)	0
위장관 장애						
구내염[d]	매우 흔하게	211 (58.6)	25 (6.9)	매우 흔하게	61 (17.4)	9 (2.6)
구역	매우 흔하게	201 (55.8)	5 (1.4)	매우 흔하게	95 (27.1)	2 (0.6)

변비	매우 흔하게	121 (33.6)	1 (0.3)	매우 흔하게	60 (17.1)	0
구토	매우 흔하게	86 (23.9)	4 (1.1)	매우 흔하게	41 (11.7)	4 (1.1)
설사	매우 흔하게	38 (10.6)	2 (0.6)	매우 흔하게	66 (18.8)	5 (1.4)
입 건조	흔하게	19 (5.3)	1 (0.3)	흔하게	6 (1.7)	0
전신 장애 및 투여 부위 병태						
피로[e]	매우 흔하게	160 (44.4)	15 (4.2)	매우 흔하게	139 (39.6)	13 (3.7)
손상, 중독 및 시술 합병증						
주입 관련 반응[f]	흔하게	32 (8.9)	1 (0.3)	흔하게	12 (3.4)	0
대사 및 영양 장애						
식욕 감소	매우 흔하게	57 (15.8)	5 (1.4)	매우 흔하게	56 (16.0)	3 (0.9)
호흡기, 흉곽 및 종격 장애						
간질성 폐질환[g]	흔하게	12 (3.3)	2 (0.6)	알 수 없음	0	0
피부 및 피하조직 장애						
탈모	매우 흔하게	136 (37.8)	0	매우 흔하게	78 (22.2)	0
발진[h]	매우 흔하게	47 (13.1)	0	흔하게	13 (3.7)	1 (0.3)
건성 피부[i]	흔하게	23 (6.4)	0	흔하게	7 (2.0)	0
소양증	흔하게	22 (6.1)	1 (0.3)	흔하게	6 (1.7)	0
피부 과다색소 침착[j]	흔하게	16 (4.4)	0	흔하게	4 (1.1)	0
눈썹 탈락증	흔하게	7 (1.9)	0	흔하지 않게	1 (0.3)	0

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities (국제의약용어)

사례들은 NCI CTCAE ver. 5.0에 따라 등급을 지정하였다.

[a] 각막염, 점상 각막염, 궤양 각막염을 포함한다.

[b] 결막염, 결막 장애, 결막 충혈, 결막 자극을 포함한다.

[c] 시각 장애, 시력 저하를 포함한다.

[d] 구내염, 아프타성 궤양, 설염, 입 궤양 형성, 연하통, 구강 통증, 구인두 통증, 인두 염증을 포함한다.

[e] 피로, 무력증, 기면, 병감(권태)을 포함한다.

[f] 주입 관련 반응에는 이 약 주입일 당일에 발생한 모든 반응(주입 관련 반응, 기관지 연축, 오한, 소양증, 발열, 발진, 반상-구진 발진, 두드러기)이 포함된다.

[g] 간질성 폐질환에는 이 약에 대한 약물-관련 간질성 폐질환으로 판정된 시험자에 의해 보고된 사례가 포함된다: 간질성 폐질환, 폐렴, 세균성폐렴, 폐염증.

[h] 발진, 홍반성 발진, 반상-구진 발진, 소양성 발진을 포함한다.

[i] 건성 피부, 건조증을 포함한다.

[j] 피부 과다색소 침착, 색소 침착 장애, 피부 변색을 포함한다.

2) 면역원성

모든 치료용 단백질과 마찬가지로, 면역원성의 가능성이 있다. 이 약 6 mg/kg으로 치료받은 환자를 대상으로 한 임상연구에서 치료 기간의 중앙값 5.5개월 동안, 항-다토포타맙데룩스테칸 항체의 발생률은 16% (912명 중 146명)였고, 다토포타맙데룩스테칸에 대한 중화항체의 발생률은 2.5%(912명 중 23명)였다. 다토포타맙데룩스테칸의 약동학 또는 유효성에 대한 항-약물 항체의 명백한 영향은 없었다. 다토포타맙데룩스테칸의 안전성에 대한 임상적으로 유의미한 영향은 관찰되지 않았다.

4. 일반적 주의

1) 간질성 폐질환/폐염증

이 약으로 치료받은 환자에서 폐염증을 포함한 간질성 폐질환 사례가 보고되었다('3. 이상사례' 항 참조). 치명적인 결과가 관찰되었다.

환자는 기침, 호흡 곤란, 발열 및/또는 새로 발생하거나 악화되는 호흡기 증상을 즉시 보고해야 한다. 환자에게 간질성 폐질환/폐염증의 징후와 증상이 있는지 모니터링해야 한다. 간질성 폐질환/폐염증의 증거가 있는 경우 즉시 조사해야 한다. 간질성 폐질환/폐염증이 의심되는 환자는 방사성 촬영으로 평가해야 한다. 호흡기 내과 전문의와 상의하는 것을 고려해야 한다. 무증상 간질성 폐질환/폐염증(1등급)의 경우, 코르티코스테로이드 치료(예: 프레드니솔론 0.5 mg 이상/kg/일 또는 이에 상응하는 것)를 고려한다. 이 약의 투여는 0등급으로 회복될 때까지 연기해야 하며, 표 2의 지침에 따라 재개할 수 있다('용법·용량' 항 참조). 증상이 있는 간질성 폐질환/폐염증(2등급 이상)으로 진단받은 환자는 이 약을 영구 중단해야 한다('용법·용량' 항 참조). 증상이 있는 간질성 폐질환/폐염증(2등급 이상)의 경우, 즉시 전신 코르티코스테로이드 치료(예: 프레드니솔론 1 mg 이상/kg/일 또는 이에 상응하는 것)를 시작하고, 최소 14일 동안 치료를 계속한 후, 적어도 4주 동안 용량을 점진적으로 감소한다. 간질성 폐질환/폐염증의 이력이 있는 환자는 간질성 폐질환/폐염증 발생 위험이 증가될 수 있으므로, 주의하여 모니터링해야 한다.

유방암 통합 환자 집단('3. 이상사례' 항 참조)에서 이 약 6 mg/kg을 투여받은 환자의 2.9%에서 간질성 폐질환이 발생하였다. 대부분의 간질성 폐질환 사례는 1등급(1.1%) 및 2등급(0.9%)이었다. 3등급은 환자의 0.7%에서 발생하였고 4등급은 관찰되지 않았다. 5등급은 환자의 0.2%에서 발생하였다. 첫 번째 발생까지의 시간의 중앙값은 2.5개월(범위: 1.1 ~ 8.3)이었다.

2) 각막염

이 약은 각막염을 포함한 안구 표면 사례를 유발할 수 있다. 각막염의 징후 및 증상으로 눈 건조, 눈물 분비 증가, 광선 공포증, 시력에 대한 해로운 변화가 나타날 수 있다('3. 이상사례' 항 참조). 이러한 사례들은 대부분 중증도가 경증 내지 중등도였다.

환자에게 각막염을 의심할 수 있는 눈의 징후 및 증상이 새로 나타나거나 악화되는 경우, 즉시 안과 전문의에게 진찰을 받도록 한다. 각막염 여부를 모니터링하고 진단이 확인되면, 이 약의 투여를 연기하거나 용량을 감소하거나 이 약을 영구 중단한다('용법·용량' 항 참조).

유방암 통합 모집단('3. 이상사례' 항 참조)에서 각막염은 환자의 16.7%에서 발생했으며, 이 중 12.9%는 1등급, 3.2%는 2등급, 0.7%는 3등급이었다. 4등급 각막염은 보고되지 않았다. 발병까지의 중앙값은 4개월(범위: 0.3 ~ 16.2)이었다. 환자의 0.2%에서 각막염으로 인한 치료 중단이 발생하였다.

3) 구내염

이 약으로 치료받은 환자에서 입 궤양 및 구강 점막염을 포함한 구내염이 보고되었다.

구내염이 발생한 경우, 구강 세정제 사용 빈도를 늘리거나 다른 국소용 치료제를 사용할 수 있다. 이상반응의 중증도에 따라 이 약의 투여를 연기하거나, 용량을 감소하거나 치료를 영구 중단한다('용법·용량' 항 참조).

유방암 통합 모집단('3. 이상사례' 항 참조)에서 구내염은 환자의 63.7%에서 발생했으며, 이 중 29.3%는 1등급, 26.6%는 2등급, 7.7%는 3등급이었다. 4등급 또는 5등급 구내염은 보고되지 않았다. 발병까지의 중앙값은 0.6개월(범위: 0.03 ~ 8.8)이었다. 환자의 0.5%에서 구내염으로 인한 치료 중단이 발생하였다.

4) 배아-태아 독성

동물실험 결과와 작용기전을 고려할 때, 이 약의 topoisomerase I 저해제(데룩스테칸) 성분은 임부에게 투여 시 태아에게 해를 끼칠 수 있다('6. 임부 및 수유부에 대한 투여' 항 참조).

이 약의 투여를 시작하기 전에 임신 가능성이 있는 여성의 임신 상태를 확인해야 한다. 환자에게 태아에 대한 잠재적 위험성에 대해 알려야 한다. 임신 가능성이 있는 여성에게 이 약으로 치료받는 동안 및 이 약의 마지

막 투여 후 최소 7개월 동안 효과적인 피임법을 사용하도록 권고해야 한다. 임신 가능성이 있는 여성 상대가 있는 남성 환자는 이 약으로 치료받는 동안 및 이 약의 마지막 투여 후 최소 4개월 동안 효과적인 피임법을 사용하도록 권고해야 한다('6. 임부 및 수유부에 대한 투여' 항 참조).

5. 약물 상호작용

1) 다른 의약품이 이 약의 약동학에 미치는 영향

이 약을 이용한 임상적 약물 상호작용 연구는 실시되지 않았다.

PBPK 모델링에 근거하여, 이 약을 OATP1B/CYP3A의 이중 억제제인 리토나비르, 또는 강력한 CYP3A 억제제인 이트라코나졸과 병용 투여할 경우, 다토포타맙데룩스테칸 또는 방출된 데룩스테칸 노출이 임상적으로 유의미하게 증가할 것으로 예상되지 않는다. OATP1B 또는 CYP3A의 억제제인 약물과 이 약의 병용 투여 시, 용량 조절은 필요하지 않다.

P 당단백질(P-gp), MATE2 K, MRP1 또는 BCRP 수송체 억제제인 약물과 임상적으로 유의미한 상호작용은 예상되지 않는다.

2) 이 약이 다른 의약품의 약동학에 미치는 영향

시험관 내 연구에 따르면, 데룩스테칸은 주요 CYP450 효소를 억제하거나 유도하지 않는다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

임부에 대한 이 약 투여에 관한 활용 가능한 데이터가 없다. 그러나 동물에서 얻은 결과와 이 약의 작용기전에 근거하여, 데룩스테칸은 임부에게 투여 시 태아에게 해를 끼칠 수 있다('4. 일반적 주의' 및 '12. 전문가를 위한 정보' 항 참조).

임부에게 이 약을 투여하는 것은 권장되지 않으며, 환자들은 임신 전에 이 약의 태아에 대한 잠재적인 위험을 인지하여야 한다. 임신한 여성은 즉시 담당 의사에게 알려야 한다.

2) 수유부

이 약이 모유로 분비되는지 여부는 알려져 있지 않다. 많은 의약품들이 모유로 분비되고, 모유 수유 중인 영아에게 중대한 이상반응을 일으킬 가능성이 있기 때문에, 여성은 이 약으로 치료를 시작하기 전에 모유 수유를 중단해야 한다. 여성은 이 약으로의 치료를 종료한 후 1개월 후에 모유 수유를 시작할 수 있다.

3) 가임 여성 및 남성

·여성 및 남성의 피임:

임신 가능성이 있는 여성은 이 약으로 치료받는 동안 및 마지막 투여 후 최소 7개월 동안 효과적인 피임법을 사용해야 한다.

임신 가능성이 있는 여성 상대가 있는 남성은 이 약으로 치료받는 동안 및 마지막 투여 후 최소 4개월 동안 효과적인 피임법을 사용해야 한다.

·임신 가능성이 있는 여성:

임신 가능성이 있는 여성의 임신 여부는 이 약으로 치료를 시작하기 전 확인되어야 한다.

·수태능:

다토포타맙데룩스테칸에 대한 전용 수태능 연구는 실시되지 않았다. 동물 독성 연구 결과에 근거하여, 이 약은 생식력과 수태능을 손상시킬 수 있다.

다토포타맙데룩스테칸 또는 그 대사체가 정액에서 발견되는지의 여부는 알려져 있지 않다. 치료를 시작하기 전에 남성 환자에게 정자 보관에 관한 상담을 받도록 권고해야 한다. 남성 환자는 치료 기간 내내 및 이 약의 마지막 투여 후 최소 4개월 동안 정자를 동결하거나 기증해서는 안 된다.

7. 소아에 대한 투여

18세 미만 소아 및 청소년에서 안전성과 유효성은 확립되지 않았다.

8. 고령자에 대한 투여

TROPION-Breast01에서 이 약 6 mg/kg에 무작위배정 된 환자 365명 중, 24.9%가 65세 이상이었다. 65세 이상과 젊은 환자 간 유효성의 전반적인 차이는 관찰되지 않았다.

집단 약동학 분석은 연령이 다토포타맙데룩스테칸의 약동학에 임상적으로 유의미한 영향을 미치지 않는다는 것을 보여준다.

9. 과량투여 시의 처치

다토포타맙데룩스테칸의 과량투여에 관한 정보는 없다. 과량투여 시 환자를 모니터링하고 적절한 보조 관리를 제공해야 한다.

10. 적용상의 주의

세포독성항암제의 조제에 적합한 절차를 사용해야 한다. 다음의 재구성 및 희석 절차에는 적절한 무균 기법을 사용해야 한다.

1) 재구성

·희석 직전에 재구성한다.

·1회 투여 시(full dose) 1개 이상의 바이알이 필요할 수 있다. 투여 용량(mg), 필요한 이 약 재구성 용액의 총 부피 및 필요한 이 약 바이알의 개수를 계산한다('용법·용량' 항 참조).

·멸균 주사기를 사용하여 각각의 100 mg 바이알에 주사용수 5 mL를 서서히 주입한 후 재구성하여, 최종 농도를 20 mg/mL로 한다.

·완전히 용해될 때까지 바이알을 부드럽게 돌린다. 흔들지 않는다.

·즉시 사용하지 않을 경우, 재구성 바이알은 최대 24시간까지 2℃ ~ 8℃로 차광하여 냉장보관한다. 얼리지 않는다.

·제품에는 보존제가 함유되어 있지 않다. 24시간 냉장보관 후 사용하지 않은 이 약은 폐기한다.

2) 희석

·멸균 주사기를 사용하여 계산된 양을 바이알로부터 취한다. 재구성한 용액의 미립자 및 변색 여부를 검사한다. 용액은 투명하고 무색에서 엷은 황색이어야 한다. 눈에 보이는 입자가 관찰되거나 용액이 흐리거나 변색된 경우에는 사용하지 않는다.

·5% 덱스트로스 용액 100 mL가 들어 있는 주입백에 계산된 양만큼 재구성한 이 약을 넣어 희석한다.
0.9% 염화나트륨 용액을 사용해서는 안 된다(호환성 연구가 없는 경우, 이 약을 다른 의약품과 혼합해서는 안 된다. 주입용 0.9% 염화나트륨 용액은 미립자 형성을 유발할 수 있으므로 재구성 또는 희석에 사용해서는 안 된다). 이 약은 폴리염화비닐(PVC) 또는 폴리올레핀(폴리프로필렌(PP), 에틸렌 및 프로필렌의 공중합체) 재질의 주입백이 적합하다.

·주입백을 부드럽게 뒤집어 용액을 완전히 혼합한다. 흔들지 않는다.

·빛으로부터 보호하기 위해 주입백을 차광한다.

·즉시 사용하지 않을 경우, 조제 및 주입을 포함하여 차광하여 실온에서 최대 4시간까지 또는 2℃ ~ 8℃로 최대 24시간까지 냉장보관한다. 얼리지 않는다.

·바이알에 남아있는 미사용분은 폐기한다.

3) 투여

·바이알 재구성부터 투여 종료까지의 최대 시간은 24시간을 초과해서는 안 된다. 보관 시간이 이 제한 시간을 초과한 경우 폐기한다.

·조제된 주입 용액을 냉장보관(2℃ ~ 8℃)한 경우, 투여 전 차광하여 실온과 평형을 이루는 것이 권장된다.

·이 약은 폴리염화비닐(PVC), 폴리부타디엔(PBD) 또는 저밀도 폴리에틸렌(LDPE) 재질의 주입라인(infusion line) 및 튜브 세트(tubing set)를 이용하여 정맥 점적 주입으로만 투여한다.

·0.2 micron 인-라인 폴리테트라플루오로에틸렌(PTFE), 폴리에테르설폰(PES) 또는 나일론 66 필터를 이용하여 이 약을 투여한다.

·급속 정맥 주입(intravenous push/bolus)으로 투여해서는 안 된다.

·빛으로부터 보호하기 위해 주입백을 차광한다.

·이 약을 다른 의약품과 혼합하거나 동일한 정맥 라인을 통해 다른 의약품을 투여해서는 안 된다.

4) 폐기

재구성한 제품에는 보존제가 없으며 일회용으로 사용해야 한다. 바이알에 남아있는 미사용분은 폐기한다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 재구성 전까지 바이알을 냉장보관한다(2℃ ~ 8℃).

2) 얼리지 않는다.

3) 재구성한 용액은 즉시 사용하는 것이 권장된다. 즉시 사용하지 않을 경우, 재구성한 용액은 재구성 시점부터 최대 24시간 동안 2℃ ~ 8℃에서 차광하여 냉장보관할 수 있다.

4) 희석한 용액은 즉시 사용하는 것이 권장된다. 즉시 사용하지 않을 경우, 희석한 용액은 차광하여 실온에서 최대 4시간까지 또는 2℃ ~ 8℃에서 최대 24시간 동안 냉장보관할 수 있다.

5) 바이알 재구성부터 투여 종료까지의 최대 시간은 24시간을 초과해서는 안 된다. 보관 시간이 이 제한 시간을 초과한 경우 폐기한다.