설명서작성년월일: 2008.10.24

설명서개정년월일: 2023.01.31

<가장 최근 개정된 e-첨부문서의 내용은 외부 포장의 QR코드 및 당사 홈페이지 (www.pfizer.co.kr)를 통해 확인하실 수 있습니다.>

전문의약품, 희귀의약품, 점적정맥주사용

토리셀®주 25 mg/mL (템시롤리무스)

Torisel® Injection 25 mg/mL (temsirolimus)

[원료약품의 분량]

이 약 1mL 중,

주성분: 템시롤리무스 (별규)..... 25.00 mg

안정(화)제: 무수구연산..... 0.025 mg

첨가제: 디엘-알파-토코페롤 (비타민E), 무수에탄올(용제), 프로필렌글리콜(용제)

첨부용제: 1 바이알 (2.2mL) 중,

폴리소르베이트80..... 0.880g

무수에탄올..... 0.438g

폴리에틸렌글리콜400..... 0.941g

[성상]

이 약은 무색 투명 - 옅은 황색 용액이 들어있는 바이알에 든 주사제이고, 첨부용제는 투명 - 약간 탁한, 밝은 황색 - 황색의 액이 든 바이알이다.

첨부용제로 녹였을 때 무색 투명 - 옅은 황색의 액상 주사제가 된다.

[효능 효과]

진행성 신세포암

[용법 용량]

이 약은 항암 화학 요법 경험이 많은 의사의 감독 하에 투여되어야 한다.

1. 진행성 신세포암

진행성 신세포암에 대한 이 약의 권장용량은 주 1회 25 mg을 30-60분에 걸쳐 점적 정맥 주사한다(희석, 투여 및 폐기 절차에 대해서는 사용상의 주의사항 12. 적용상의 주의 참조).

2. 전처치

매번 이 약을 투여하기 약 30 분전에 디펜히드라민 25 - 50 mg (또는 이와 유사한 항히스타민제)를 정맥투여한다(사용상의 주의사항 1. 경고 참조).

이 약의 주입 중 과민반응/주입반응이 발생할 경우, 투여를 중단하여야 한다.

3. 투여 중단/투여 용량 조절

절대호중구수 <1,000/mm^3, 혈소판수 <75,000/mm^3 또는 NCI CTCAE grade 3 등급 이상의 이상반응 발현 시 이 약 투여를 일시적으로 중단하여야 한다. 독성이 2 등급 이하로 회복되면 주당 15 mg 용량까지 주당 5 mg 씩 감량하여 투여를 재개할 수 있다.

4. 용량 변경 가이드라인

이 약의 투여는 환자에게 이 약 치료를 통한 임상적 효과가 더 이상 없거나, 견딜 수 없는 독성이 나타날 때까지는 계속 지속되어야 한다. 성별 또는 고령에 따른 용량 조절은 필요하지 않다.

<u>간 장애 환자에서의 사용</u>

간 장애가 있는 환자에게 이 약을 사용할 때는 주의하여야 한다. 만약 이 약이 경등도의 간 장애 환자(빌리루빈이 정상 상한치 [ULN, upper limit of normal]의 1-1.5배인 경우 또는 빌리루빈은 정상 상한치 이내이지만 AST가 정상 상한치를 초과하는 경우)에게 투여되어야만 한다면, 이 약의 용량을 주당 15 mg로 감량해야 한다. 빌리루빈이 정상 상한치의 1.5배를 초과하는 환자는 사망(기저 암의 진행으로

인한 사망 포함) 위험이 증가하기 때문에 이 약을 투여해서는 안 된다(사용상의 주의사항 중 '1. 경고' 및 '2. 다음 환자에는 투여하지 말 것' 항 참고).

[사용상의 주의사항]

1. 경고

1) 과민반응/주입 반응

홍조, 흉통, 호흡곤란, 저혈압, 무호흡, 의식소실, 과민반응 및 아나필락시스 등을 포함하여 이에 국한되지 않는 과민반응/주입 반응(일부 생명을 위협하고 드물게 치명적인 증상을 포함)이 이 약의 투여와 관련이 있었다. 이러한 반응들은 첫 투여 시 매우 초기에 나타날 수 있으며, 차후의 주입 시에도 나타날 수 있다. 그러므로 주입 초기에 환자를 주의 깊게 모니터링 하여야 하며 적절한 보조적 치료가 가능하여야 한다. 중증의 주입 반응을 나타낸 환자는 모두 이 약의 주입을 중단하고 적절한 의학적 치료를 받아야 한다. 중증 또는 생명을 위협하는 반응이 나타난 환자에게 이 약의 치료를 지속하기 위해서는 그 전에 유익성-위해성 평가가 이루어져야 한다.

시롤리무스는 템시롤리무스의 주요 대사체이다. 따라서 이 약은 시롤리무스에 대한 과민성이 알려진 환자에 주의하여 투여해야 한다.

전처치에도 불구하고 이 약을 점적 정맥 투여하는 동안 환자에게서 과민반응이 발생할 경우, 투여를 중단하고 환자를 적어도 30~60분(반응의 중등도에 따름) 동안 관찰하여야 한다. 담당의사의 판단에 따라, 디펜히드라민 등과 같은 H1-수용체 길항제(이전에 투여하지 않은 경우 포함) 그리고/또는 파모티딘정주 20mg, 라니티딘정주 50mg 등과 같은 H2-수용체 길항제를 이 약의 점적정맥투여를 재개하기 약 30분전에 투여 후 이 약 투여가 재개될 수 있다. 이후 이 약의 점적 정맥 투여는 더 느린 속도로 재개될 수 있다(최대 60분).

이 약의 점적 정맥 투여 시작 전에 환자에게 H_1 항히스타민제를 투여하는 것이 권장되므로 항히스타민제에 과민성이 있다고 알려진 환자나 다른 의학적 이유로 항히스타민제를 투여할 수 없는 환자에게 이 약을 투여할 때는 주의하여야 한다.

아나필락시스/아나필락시양 반응, 혈관부종, 탈락피부염 및 과민혈관염을 포함한 과민 반응은 시롤리무스의 경구 투여와 관련이 있었다.

2) 간장애

이 약은 1상 용량 증가 시험에서 AST 및 빌리루빈 수치에 따라 정상 또는 다양한 중증도의 간장애 환자, 및 간 이식 환자 110명을 대상으로 평가되었다(표 1).

이 시험에서, 중등도 및 중증 간장애 환자에서 이상반응 발현률 및 (기저 암의 진행으로 인한 사망 포함) 사망률이 증가되었다(표 1).

표 1. 정상 또는 간기능 장애를 가진 진행성 악성종양 환자들에서의 이상반응

간 기능*	템시롤리무스 용량 범위 (mg)	이상반응 3등급 이상** 환자수 (%)	전체 사망*** 환자수 (%)
정상 (25명)	25 - 175	20 (80.0)	2 (8.0)
경증 (39명)	10 - 25	32 (82.1)	5 (12.8)
중등도 (20명)	10 - 25	19 (95.0)	8 (40.0)
중증 (24명)	7.5 - 15	23 (95.8)	13 (54.2)
간 이식 (2명)	10	1 (50.0)	0 (0)

* 간 기능에 따른 환자군 분류: 정상 - 빌리루빈 및 AST가 정상상한치(ULN) 이하; 경증 - 빌리루빈 ULN의 1~1.5배인 경우 또는 빌리루빈은 ULN 이하이지만, AST가 ULN을 초과하는 경우; 중등도 - 빌리루빈 ULN의 1.5~3배를 초과하는 경우; 중증 - 빌리루빈 ULN의 3배를 초과하는 경우; 간 이식 – 빌리루빈 및 AST 수치와 관계 없음

** 이상반응 표준용어(Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 3.0)에 따름(모든 인과관계 포함).

*** 기저 암의 진행 및 이상반응으로 인한 사망 포함.

1상 용량 증가 시험에서 이 약의 안전성 및 약동학 110명의 정상 또는 다양한 중증도의 간장애 환자를 대상으로 평가되었다. 이 약 투여시 베이스라인에서 빌리루빈 수치가 정상 상한치의 1.5배를 초과하는 환자들은 정상 상한치 1.5배 이하의 빌리루빈 수치를 나타내는 환자보다 더 많은 독성을 나타내었다. 베이스라인에서 3등급 이상의 이상반응 및 사망(진행성 질환으로 인한 사망을 포함)에 대한 전반적 빈도는 베이스라인에서 빌리루빈 수치가 정상 상한치의 1.5배를 초과하는 환자에서 더 높았다.

경등도의 간장애 환자들에게 이 약을 사용할 때는 주의하여야 한다. 템시롤리무스 및 대사체인 시롤리무스의 농도는 AST 또는 빌리루빈 수치가 증가된 환자에서 증가되었다. 이 약 시작 전 및 그 이후 AST 및 빌리루빈

수치에 대한 주기적인 검사가 권고된다.

3) 고혈당증/당 불내성

신세포암 환자에 있어 이 약의 사용은 혈당 수치의 상승과 관련이 있었다. 신세포암 3상 임상시험에서 환자의 26%에서 고혈당증이 이상반응으로 보고되었다. 이로 인해 인슐린 그리고/또는 혈당강하제의 용량을 늘리거나 투여를 시작해야 할 수 있다. 과도한 갈증이나 소변의 용량 또는 빈도가 증가되는 경우 이를 알리도록 환자에게 알려야 한다.

4) 감염

환자의 면역이 억제될 수 있으므로 기회 감염을 포함한 감염의 발생을 주의 깊게 관찰하여야 한다. 이 약을 투여 받은 환자에서 사람폐포자충 폐렴(Pneumocystis jiroveci pneumonia [PJP]) 증례가 보고되었는데, 일부는 치명적인 결과가 수반되었다. 이 환자들 중 다수의 환자가 코르티코스테로이드 또는 다른 면역억제제 또한 투여 받았다. 코르티코스테로이드 또는 다른 면역억제제의 병용이 필요한 환자의 경우, 주폐포자충 폐렴(PJP)의 예방 요법이 고려될 수 있다.

5) 간질성 폐질환

이 약을 매주 투여받은 환자에서 치명적 보고를 포함한 비특이적 간질성 폐렴이 보고되었다. 몇몇 환자들에서 CT 촬영 또는 단순흉부촬영으로 확인된 무증상의 또는 최소 증상의 폐렴이 발견되었다. 다른 환자들은 호흡곤란, 기침 및 발열 증상이 나타났다. 몇몇 환자는 이 약의 중단 또는 코르티코스테로이드 및/또는 항생제 치료가 요구되었으며, 다른 몇몇 환자는 다른 중재없이 치료를 계속하였다.

이 약의 치료를 시작하기 전에 베이스라인에서 폐 CT 촬영 또는 단순흉부촬영을 통한 방사선학적 검사를 받도록 권장된다. 임상적 호흡기계 증상이 없는 경우라도, 이러한 검사는 주기적으로 수행되어야 한다. 환자들의 임상적 호흡기계 증상의 발생 여부가 면밀하게 추적 조사되어야 한다.

임상적으로 유의한 호흡기계 증상이 발생된 경우, 간질성폐렴과 관련된 증상이 호전되고 방사선학적 검사 결과 상 개선이 있을 때까지 이 약 투여를 중지하는 것이 고려되어야 한다. 감별 진단에서 사람폐포자충 폐렴(PJP)과 같은 기회

감염이 고려되어야 한다. 코르티코스테로이드 및/또는 항생제를 사용하는 경험적인 치료가 고려될 수 있다. 코르티코스테로이드의 사용이 필요한 환자의 경우, 사람폐포자충 폐렴(PJP)의 예방 요법이 고려될 수 있다.

6) 고지질혈증

이 약의 사용은 혈청 트리글리세리드 및 콜레스테롤의 증가와 관련되어 있다. 진행성신세포암 임상시험에서, 환자의 27%에서 고지혈증이 이상반응으로 보고되었다. 이는 지질강하제 투여 시작 또는 용량 증가를 요구할 수 있다. 이 약의 투여 전 및 투여기간 동안 혈청 콜레스테롤 및 트리글리세리드를 측정하여야 한다.

7) 장 천공

이 약을 투여받은 환자들에서 치명적인 장 천공 사례가 보고되었다. 이 환자들에서는 발열, 복통, 대사성 산증, 혈변, 설사, 급성 복통 등이 나타났다. 복통이나 혈변이 새로 나타나거나 악화될 경우 즉시 보고하도록 환자들에게 알려야 한다.

8) 상처 치유 합병증

이 약의 사용은 비정상적 상처 치유와 관련이 있었다. 그러므로 이 약을 수술 전후 기간에 사용할 때에는 주의를 기울여야 한다.

9) 뇌내 출혈

중추신경계 종양 환자(원발성 중추신경계 종양 또는 전이) 및/또는 항응고 치료를 받는 환자는 이 약을 투여 받는 동안 뇌내 출혈(치명적 결과 포함)의 위험이 증가될 수 있다.

10) 신부전

진행된 신세포암 그리고/또는 기존에 신기능 저하가 있는 환자에게 이 약을 투여하였을 때 신부전(치명적 결과 포함)이 관찰된 바 있다.

11) 수니티닙과의 병용투여

이 약과 수니티닙의 병용투여는 용량 제한적 독성을 나타내었다. 이 약을 주 15mg 정맥투여 및 수니티닙 1일 25 mg 경구투여 (1 ~ 28일간 투약 후 2주간 휴약)한 제1상 임상시험의 첫 번째 코호트에서 치료받은 3명의 환자 중 2명에서

용량 제한적 독성 (3등급 홍반성 반구진 발진, 입원을 요하는 통풍/연조직염)이 나타났다.

12) 혈소판감소증과 호중구감소증

혈소판감소증을 나타내는 템시롤리무스 치료를 받는 환자들은 코피를 포함하여 출혈 반응의 위험이 증가될 수 있다. Baseline 호중구감소증이 있는 템시롤리무스 치료를 받는 환자들은 열성 호중구감소증이 발생될 위험이 있을 수 있다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약 및 이 약의 대사체 (시롤리무스 포함), 폴리솔베이트 80 또는 이 약의 다른 성분에 과민증 환자

2) 빌리루빈 수치가 정상 상한치의 1.5배를 초과하는 환자(1. 경고항 참조)

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 신장애 환자에 대한 용량 조절은 필요하지 않다. 중증 신 장애 환자에게 이 약을 사용할 때에는 주의하여야 한다.

2) 간장애 환자에게 이 약을 사용할 때에는 주의하여야 한다.

4. 이상반응

인터페론-알파 단독 투여, 이 약 단독 투여, 이 약과 인터페론-알파의 병용투여에 대한 3 상, 3 개군, 무작위 배정, 공개 시험에 626 명의 환자가 무작위 배정되었다. 총 616 명의 환자가 치료를 받았다. 200 명의 환자가 인터페론-알파를 매주 투여 받았고, 이 208 명의 환자가 이 약 25 mg 을 매주 투여 받았으며, 208 명의 환자가 이 약과 인터페론-알파를 병용투여 받았다.

신세포암 환자를 대상으로 이 약에 대해 실시한 임상시험에서 관찰된 중대한 이상반응은 과민반응/주입반응(일부 생명을 위협하는 반응 및 드물게 치명적인 반응 포함), 고혈당증/당 불내성, 감염, 간질성 폐 질환(폐간질염), 고지질혈증, 뇌내 출혈, 치명적 결과를 수반한 신부전, 장천공, 심낭 삼출(중재를 요하는 혈역학적으로 유의한 심낭 삼출 포함), 경련, 폐색전 및 상처 치유 합병증이다.

이 약에서 관찰된 가장 흔한 (>30%) 이상반응 (모든 등급)은 빈혈, 오심, 발진 (발진, 소양성 발진, 반구진 발진, 전신 발진, 반점상 발진, 구진상 발진 포함), 식욕부진, 부종 (전신 부종, 얼굴 부종 및 말초 부종 포함) 및 피로였다.

다음 이상반응 빈도표는 신세포암 임상시험에서 이 약 단독투여 환자들에서 보고된 이상반응들을 나열하였다.

이상반응들은 아래의 범주에 따라 구분하였다:

매우 흔하게: 10% 이상

흔하게: 1% 이상 10% 미만

때때로: 0.1% 이상 1% 미만

드물게: 0.01% 이상 0.1% 미만

매우 드물게: 0.01% 미만

신세포암 임상시험에서 발생한 이상반응

기관계	빈도	이상반응	모든 등급 환자수(%)	3, 4 등급 환자수(%)
감염	매우 흔하게	세균 및 바이러스 감염 (감염, 바이러스 감염, 연조직염, 대상포진, 구순포진, 인플루엔자, 단순포진, 세균감염, 기관지염, 농양, 상처 감염, 수술 후 상처 감염 포함)	39 (18.8)	3 (1.4)
	매우 흔하게	요로감염 (방광염 포함)	21 (10.1)	5 (2.4)
	흔하게	폐렴 [a]	16 (7.7)	6 (2.9)
	흔하게	상기도감염	13 (6.3)	0 (0.0)
	흔하게	칸디다증 (구강 및 항문 칸디다증 포함) 및 진균 감염/진균성 피부 감염	8 (3.8)	0 (0.0)
	흔하게	인두염	4 (1.9)	0 (0.0)
	흔하게	비염	4 (1.9)	0 (0.0)
	흔하게	부비동염	3 (1.4)	0 (0.0)
	흔하게	모낭염	3 (1.4)	0 (0.0)
	때때로	후두염	1 (0.5)	0 (0.0)
	때때로	패혈증	1 (0.5)	1 (0.5)
혈액 및 림프계	매우 흔하게	빈혈	82 (39.4)	34 (16.3)
	매우 흔하게	혈소판감소증	24 (11.5)	3 (1.4)
	흔하게	호중구감소증	12 (5.8)	6 (2.9)
	흔하게	백혈구감소증	11 (5.3)	1 (0.5)

	흔하게	림프구감소증	11 (5.3)	9 (4.3)
면역계	흔하게	과민 반응/약물 과민반응	19 (9.1)	1 (0.5)
대사 및 영양	매우 흔하게	식욕부진	66 (31.7)	6 (2.9)
	매우 흔하게	고혈당증	48 (23.1)	22 (10.6)
	매우 흔하게	고콜레스테롤혈증	42 (20.2)	1 (0.5)
	매우 흔하게	고중성지방혈증	42 (20.2)	7 (3.4)
	흔하게	저칼륨혈증	19 (9.1)	7 (3.4)
	흔하게	저인산혈증	15 (7.2)	9 (4.3)
	흔하게	탈수	10 (4.8)	5 (2.4)
	흔하게	저칼슘혈증	10 (4.8)	2 (1.0)
	흔하게	당뇨	9 (4.3)	2 (1.0)
	흔하게	고지혈증	3 (1.4)	0 (0.0)
정신계	매우 흔하게	불면증	26 (12.5)	1 (0.5)
	흔하게	불안	16 (7.7)	0 (0.0)
	흔하게	우울증	8 (3.8)	0 (0.0)
신경계	매우 흔하게	미각이상	39 (18.8)	0 (0.0)
	매우 흔하게	두통	32 (15.4)	1 (0.5)
	흔하게	어지러움	20 (9.6)	1 (0.5)
	흔하게	감각이상	10 (4.8)	1 (0.5)
	흔하게	졸음	8 (3.8)	1 (0.5)
	흔하게	무미각증	2 (1.0)	0 (0.0)
	흔하게	경련	2 (1.0)	0 (0.0)
	때때로	뇌내 출혈	1(0.5)	1(0.5)
눈	흔하게	결막염 (결막염, 누루 이상 포함)	10 (4.8)	1 (0.5)
심장	흔하게	심낭삼출	2 (1.0)	1 (0.5)
혈관	흔하게	고혈압	13 (6.3)	3 (1.4)
	흔하게	정맥 혈전색전증 (심부정맥혈전증 포함)	3 (1.4)	3 (1.4)
	흔하게	혈전정맥염	2 (1.0)	0 (0.0)
호흡기, 흉부 및 종격	매우 흔하게	기침	54 (26.0)	1 (0.5)
	매우 흔하게	호흡곤란 [a]	53 (25.5)	16 (7.7)
	매우 흔하게	코피	27 (13.0)	0 (0.0)
	흔하게	흉막 삼출	8 (3.8)	6 (2.9)
	흔하게	폐 색전증 [a]	2 (1.0)	1 (0.5)
	흔하게	간질성 폐질환 [a, *]	6 (2.9)	1 (0.5)
소화기계	매우 흔하게	오심	78 (37.5)	5 (2.4)
	매우 흔하게	설사	60 (28.8)	3 (1.4)
	매우 흔하게	구내염	44 (21.2)	2 (1.0)
	매우 흔하게	변비	43 (20.7)	0 (0.0)
	매우 흔하게	구토	42 (20.2)	4 (1.9)
	매우 흔하게	복통	31 (14.9)	7(3.4)
	흔하게	복부 팽창	13 (6.3)	1 (0.5)
	흔하게	아프타성 구내염	8 (3.8)	1 (0.5)
	흔하게	위장관 출혈(직장, 치질, 입술 및 구강 출혈 포함)	7 (3.4)	2 (1.0)

	흔하게	연하곤란	5 (2.4)	0 (0.0)
	흔하게	위염	2 (1.0)	0 (0.0)
	흔하게	구강 통증	3 (1.4)	0 (0.0)
	흔하게	치은염	3 (1.4)	0 (0.0)
	때때로	장 천공 [a]	1(0.5)	0 (0.0)
피부 및 피하조직	매우 흔하게	발진 (발진, 소양성 발진, 반구진 발진, 전신 발진, 반점상 발진, 구진상 발진 포함)	91 (43.8)	10 (4.8)
	매우 흔하게	소양증 (전신 소양증 포함)	40 (19.2)	1 (0.5)
	매우 흔하게	피부 건조	21 (10.1)	1 (0.5)
	흔하게	손톱 이상	16 (7.7)	0 (0.0)
	흔하게	여드름	13 (6.3)	0 (0.0)
	흔하게	탈락성 발진	5 (2.4)	0 (0.0)
	흔하게	피부염	4 (1.9)	0 (0.0)
근골격계 및 결합조직	매우 흔하게	요통	37 (17.8)	5 (2.4)
	매우 흔하게	관절통	35 (16.8)	2 (1.0)
	흔하게	근육통	13 (6.3)	0 (0.0)
신장 및 비뇨기계	흔하게	신부전 [a]	2 (1.0)	0 (0.0)
전신 및 투여부위	매우 흔하게	부종 (전신 부종, 얼굴부종 및 말초 부종 포함)	85 (40.9)	7 (3.3)
	매우 흔하게	피로	82 (39.4)	22 (10.6)
	매우 흔하게	발열	48 (23.1)	1 (0.5)
	매우 흔하게	무력증 [a]	41 (19.7)	5 (2.4)
	매우 흔하게	점막염	38 (18.3)	4 (1.9)
	매우 흔하게	흉통	24 (11.5)	1 (0.5)
	흔하게	통증	20 (9.6)	5 (2.4)
	흔하게	오한	13 (6.3)	0 (0.0)
	흔하게	상처 치유 부전	2 (1.0)	0 (0.0)
검사	매우 흔하게	혈중 크레아티닌 증가	26 (12.5)	4 (1.9)
	흔하게	AST 증가	19 (9.1)	4 (1.9)
	흔하게	ALT 증가	13 (6.3)	1 (0.5)

[a] 1 건의 치명적인 증례가 보고되었다.
* 간질성 폐질환에는 다음이 포함된다: 간질성 폐질환(2 명), 폐렴 [a] (3 명), 폐포염(1 명).

<u>시판 후 및 기타 임상 경험:</u>

기관계	빈도	이상반응
면역계	확인되지 않음*	혈관신경성 부종 유형의 반응
피부 및 피하조직	확인되지 않음	스티븐스-존슨 증후군
근골격계 및 결합조직	확인되지 않음	횡문근융해
감염	드물게	사람폐포자충 폐렴(PJP)

*기존의 자료로 평가할 수 없음.

이 약과 ACE 억제제를 병용 투여한 환자 일부에서 혈관신경성 부종 유형의 이상반응이 보고되었다. 사람폐포자충 폐렴(PJP) 증례가 보고되었는데, 일부는 치명적 결과를 수반하였다.

기타 보고된 이상반응은 다음과 같다.

구강궤양, 설염, 습진

5. 일반적 주의

1) 신장애

건강한 피험자에게 [^{14}C]-표지 이 약 25 mg 을 정맥투여 후, 총 방사성 탄소의 신장 배설은 투여된 용량의 4.6%였다. 신장 배설은 부 배설 경로이며, 신장을 통한 이 약의 배설은 낮다. 따라서 신 장애가 약물노출에 현저하게 영향을 미칠 것으로 예상되지 않으며, 신 장애 환자에서 이 약의 용량조절은 필요하지 않다. 다양한 신 장애 환자를 대상으로 한 임상시험은 수행되지 않았다.

이 약은 혈액투석환자를 대상으로 연구되지 않았다.

2) 간장애

이 약은 주로 간을 통해 소실된다.

3) 안지오텐신 (ACE) 억제제 및/또는 칼슘채널차단제와의 병용 사용

이 약과 ACE 억제제(예, 라미프릴) 및/또는 칼슘채널차단제(예, 암로디핀)를 병용투여 받은 환자에서 혈관부종(투여 시작 후 2 개월 이후에 나타나는 지연반응 포함)의 위험성이 증가할 수 있으므로, 병용투여 시 주의해야 한다.

4) 고령자에 대한 투여

신세포암에 대한 제 3 상 임상시험 결과에 근거하여, 고령(65 세 이상)의 환자는 부종, 설사 그리고 폐렴을 포함하는 이상반응을 경험할 가능성이 더 높을 수 있다.

이 시험에서 이 약으로 치료받은 65 세 이상 환자군(64 명)의 전체생존(OS)은 65 세 미만의 환자에서 관찰된 것보다 더 짧았다.

5) 소아에 대한 투여

이 약은 유효성에 대한 자료 부족으로 소아 환자에게 권장되지 않는다.

6) 백내장

이 약과 인터페론-알파를 병용한 환자의 일부에서 백내장이 관찰되었다.

7) CYP3A 대사 유도제

덱사메타손, 카바마제핀, 페노바르비탈, 페니토인, 리팜피신, 리파부틴, 및 St. John's Wort 은 CYP3A4/5 의 강력한 유도제로서 활성약물인 템시롤리무스 및 그 대사체인 시롤리무스의 노출의 합을 감소시킬 수 있다. 그러므로, 진행성신세포암 환자에서 이 약과 CYP3A4/5 유도의 가능성이 있는 약물들을 5~7 일 이상 계속 투여하는 것은 피해야 한다. 대체 치료가 불가능한 경우, 주당 최대 50 mg 까지 용량 계획이 고려되어야 한다.

8) CYP3A 대사 억제제

단백분해효소억제제 (indinavir, nelfinavir, ritonavir), 항진균제 (예, 이트라코나졸, 케토코나졸, 보리코나졸), 마크로라이드계 항생제, 네파조돈은 강력한 CYP3A4 억제제로 활성약물인 템시롤리무스 및 그 대사체인 시롤리무스의 혈중 농도를 증가시킬 수 있다. 그러므로, 강력한 CYP3A4 억제의 가능성이 있는 약물과의 병용치료는 피해야 한다.

중등도의 CYP3A4 억제 가능성이 있는 약물(예. 딜티아젬, 베라파밀, 아프레피탄트, 클래리트로마이신, 에리트로마이신, 플루코나졸, 아미오다론, 자몽주스)과의 병용투여는 이 약 25 mg 을 투여받은 환자에서만 주의하여 투여되어야 하며, 이 약을 25 mg 보다 높은 용량으로 투여 받는 환자들에게는 피해야 한다(6. 상호작용 항 참조). CYP3A4 억제 가능성이 없는 약물로 대체 치료하는 것이 고려되어야 한다.

9) 이 약과 칸나비디올의 병용투여

칸나비디올과 병용투여시, mTOR 억제제(에베로리무스, 시롤리무스)의 혈중 농도가 증가했다는 보고가 있다. 칸나비디올과 이 약을 병용투여 할 때 주의해야 하며, 이상반응을 면밀히 모니터링해야 한다.

10) 예방 접종

면역억제제는 예방접종에 대한 반응에 영향을 미칠 수 있다. 이 약을 투여하는 동안, 예방 접종의 효과가 감소될 수 있다. 이 약을 투여하는 동안 생백신의

사용은 피해야 한다. 생백신의 예는 다음과 같다: 홍역, 볼거리, 풍진, 경구 폴리오, 비씨지, 황열병, 수두 및 TY21a 장티푸스 백신

11) 부형제

첫 번째 희석(25 mg/mL 농도의 이 약에 1.8 mL 의 첨부용제를 주입) 후, 이 약과 첨부용제의 혼합액은 35% 양의 에탄올 (알콜), 즉 이 약 25 mg 투여 당 693.5 mg 을 포함하고 있으며 이는 맥주 17.6mL 또는 와인 7.3mL 에 해당하는 양이다.

알코올 중독자에게는 해로울 수 있다.

이는 임부 또는 수유부, 어린이 그리고 간장애 또는 간질 환자와 같은 고위험군에게 사용시 고려되어야 한다.

12) 실험실적 수치 모니터링

제 3 상 임상시험에서 전혈구 수치를 매주마다, 임상화학 수치를 매 2 주마다 측정하였다. 의사의 판단에 따라 이 약을 투여받는 환자들에게 더 빈번한 또는 덜 빈번한 실험실적 수치 모니터링이 필요할 수 있다.

6. 상호작용

상호작용 연구는 어른을 대상으로만 실시되었다.

1) CYP3A 대사 유도제

이 약과 강력한 CYP3A4/5 유도제인 리팜피신의 병용투여는 정맥투여 후 템시롤리무스의 C_{max} 와 AUC 에 유의할 만한 영향을 미치지 못했으나, 이 약 단독 치료와 비교할 때 시롤리무스의 C_{max} 와 AUC 는 각각 65% 와 56%로 감소하였다. 그러므로, 이 약과 CYP3A4/5 유도 가능성이 있는 약물의 병용은 피해야 한다. 대체치료제를 투여할 수 없는 경우, 신세포암 환자에게 최대 50 mg 의 템시롤리무스를 매주 정맥 투여하는 것을 고려해야 한다.

2) CYP3A 대사 억제제

이 약 5mg 과 강력한 CYP3A4 억제제인 케토코나졸의 병용투여는 템시롤리무스의 C_{max} 또는 AUC 에 유의할 만한 영향을 끼치지 못했으나, 이 약 단독 치료와 비교할 때 시롤리무스의 AUC 및 AUCsum (템시롤리무스와 시롤리무스의 AUC 의 합)은 각각 3.1 배와 2.3 배 증가하였다. 비결합

시롤리무스의 농도에 대한 영향은 측정되지 않았으나, 적혈구에 대한 포화적 결합으로 인하여 전혈 농도에 대한 영향보다 클 것으로 예상된다. 25 mg 용량에서 그 효과는 더 두드러질 수 있다. 그러므로, CYP3A4 활성의 강력한 억제물질 (예, 단백분해효소 억제제, 항진균제, 마크로라이드 항생제, 네파조돈)는 시롤리무스의 혈중 농도를 증가시킨다. 이 약과 강력한 CYP3A4 억제 가능성이 있는 약물과의 병용치료는 피해야 한다. 이 약 25 mg 을 사용하는 환자에서 중등도의 CYP3A4 억제제와의 병용투여 시에는 주의를 기울여야 하며, 이 약 25 mg 을 초과하여 투여 받고 있는 환자에서 사용을 피해야만 한다.

3) CYP2D6 또는 CYP3A4/5 에 의해 대사되는 약물과의 상호작용

23 명의 건강한 피험자에서, CYP2D6 기질인 데시프라민의 농도는 템시롤리무스 25 mg 을 병용투여할 때 영향을 받지 않았다. CYP2D6 에 의해 대사되는 약물과 템시롤리무스 25 mg 을 병용투여할 때 임상적으로 유의할 만한 영향이 예상되지 않는다.

CYP3A4/5 로 대사되는 약물과 템시롤리무스 25 mg 의 병용투여시 임상적으로 유의한 영향이 예상되지 않는다.

4) P-glycoprotein 기질

In vitro 연구에서 이 약은 P-glycoprotein (P-gp) 기질 (IC_{50} = 2 μM)의 수송을 억제하였다. In vivo 에서의 P-gp 억제효과는 연구되지 않았다.

5) 양친매성 제제

이 약은 랫드에서 인지질증과 관련이 있었다. 인지질증은 이 약을 투여받은 마우스나 원숭이에서는 관찰되지 않았으며 이 약을 투여받은 환자에서도 보고되지 않았다. 이 약을 투여받는 환자에 대한 인지질증의 위험은 보이지 않으나, 아미오다론 또는 스타틴 계열 약물과 같은 양친매성 제제와 이 약의 병용투여 시 양친매성 폐 독성의 위험 증가가 나타날 수 있다.

6) 안지오텐신 (ACE) 억제제 및/또는 칼슘채널차단제와의 병용 사용

이 약(m TOR 억제제)과 ACE 억제제(예, 라미프릴) 및/또는 칼슘채널차단제(예, 암로디핀)를 병용투여 받은 환자에서 혈관부종(투여 시작 후 2 개월 이후에 나타나는 지연 반응 포함)이 보고되었다.

7) 칸나비디올

칸나비디올과 병용투여시, mTOR 억제제(에베로리무스, 시롤리무스)의 혈중 농도가 증가했다는 보고가 있다. 칸나비디올과 이 약을 병용투여 할 때 주의해야 하며, 이상반응을 면밀히 모니터링해야 한다.

7. 임부, 수유부에 대한 투여

1) 임부

임부에서 이 약 사용에 대한 적절한 자료는 없다. 동물에서의 시험에서는 생식 독성이 나타났다. 동물에서의 생식 시험에서, 이 약은 랫드 및 토끼에서의 태아 사망 및 태아 체중 감소(골격 골화 지연과 관련있는)로 나타나는 배아/태아 독성을 유발하였다. 토끼에서는 최기형성 효과(배꼽탈장) 이 관찰되었다. 수컷 랫드에서는 생식능력 감소 및 부분적으로 가역적인 정자 수 감소가 보고되었다.

사람에 대한 위험의 가능성은 알려져 있지 않다. 모체에 기대되는 유익성이 태아에 미치는 위험성을 상회하지 않으면, 이 약은 임신 중 사용되서는 안 된다.

임신 초기의 노출 가능성과 관련된 위험성이 알려져 있지 않으므로, 임신 가능성이 있는 여성은 이 약을 사용하는 동안에는 임신하지 않도록 알려야 한다(의학적으로 수용할 수 있는 피임법이 치료기간 동안 [치료 후 최대 3 개월까지] 사용되어야 한다).

환자가 이 약 투여 중 임신하면, 환자와 담당의사는 진단, 다른 선택방안 및 발생 중인 태아에 대한 잠재적 위험에 대해 철저히 논의해야 한다.

그리고, 남성들은 이 약으로 치료를 시작하기 전에 약물 투여시 태아나 정자에 미치는 영향에 대해 상담을 받아야 한다.

임신 가능성이 있는 배우자를 지닌 남성은 이 약을 투여 받는 동안 의학적으로 수용할 수 있는 피임법을 사용하여야 하며, 이는 이 약의 마지막 용량 투여 후 12 주 동안 계속되어야 한다.

분만 및 출산에 대한 정보는 없다.

2) 수유부

이 약은 사람의 모유로 분비되는 지 알려져 있지 않다. 이 약이 모유로 분비되는 지에 대해 동물에서 연구된 바 없다. 그러나, 이 약의 주요 대사체인 시롤리무스는 수유를 하는 랫드의 모유에서 분비된다. 수유를 받는 영아에 대한

이 약의 이상반응 가능성으로 인해, 이 약 치료 중에는 수유를 중단하여야 한다.

8. 소아에 대한 투여

소아 환자에 대한 이 약의 투여경험은 제한적이다. 소아 환자에 대한 안전성 및 유효성은 아직 확립되어 있지 않다. 따라서 효과 및 안전성에 대한 추후 정보가 이용 가능할 때까지는 이 약을 소아환자에게 사용하는 것은 권장되지 않는다.

9. 고령자에 대한 투여

고령자에게 용량 조절은 필요하지 않다.

고령(65 세 이상)의 환자는 부종, 설사 그리고 폐렴을 포함하는 이상반응을 경험할 가능성이 더 높을 수 있다.

10. 과량투여시의 처치

이 약의 정맥 투여 시 과량투여에 대한 특정 처치는 없다. 이 약은 신장암 환자에게 템시롤리무스로서 최고 220 mg/m^2 반복정맥투여용량으로 안전하게 투여되었다.

25 mg 를 초과하는 용량의 투여 시, 혈전증, 장 천공, 간질성 폐질환, 발작, 정신병 등을 포함하는 몇 가지 중대한 이상반응 위험이 증가할 수 있다.

11. 운전 및 기계 조작 능력에 대한 영향

운전 및 기계 조작 능력에 대한 영향에 대한 연구는 수행되지 않았다.

12. 적용상의 주의

1) 이 약을 취급 및 조제하는 동안 과도한 실내광선 및 햇빛으로부터 보호해야 한다.

2) 투여 전에 이 약과 첨부용제의 이물질과 변색여부를 육안으로 검사해야 한다.

3) 희석, 투여 및 폐기 절차

(1) 희석

용액 조제를 위하여, 무균 방식으로 다음 두 단계의 희석절차를 실시한다.

단계 1:

이 약(25 mg/mL)에 첨부용제 1.8mL 를 주입한 후 바이알을 뒤집으면서 잘 섞는다. 기포를 가라앉히기 위해 충분한 시간을 갖는다. 그 용액은 투명에서 약간 혼탁하고, 무색 - 엷은 황색 - 황색이며, 육안으로 보이는 이물질은 없어야 한다.

이 약 1 바이알은 템시롤리무스 30 mg 을 포함하는 농축액 1.2mL 을 함유한다. 이 약 1 바이알(1.2mL)에 1.8mL 의 첨부용제를 넣으면 총 용량은 3.0mL 가 되며 템시롤리무스의 농도는 10mg/mL 이 될 것이다. 이 약과 첨부용제의 혼합액은 실온 (20 ~ 25℃)에서 24 시간까지 안정하다.

단계 2:

단계 1 에서의 이 약과 첨부용제의 혼합액에서 필요한 양(주 1 회 25 mg 을 투여하는 경우 2.5mL)을 취하여, 적절한 혼합을 보증하기 위해 9 mg/mL (0.9%) 염화나트륨 주사액 250mL 에 신속히 주입한다. 백이나 병을 뒤집으면서 혼합하고 거품이 날 정도로 과도하게 흔드는 것은 피한다.

용액과 용기가 관찰 가능하다면, 투여 전 용액의 이물질과 변색여부를 육안으로 검사하여야 한다. 염화나트륨 주사액과 이 약의 혼합액은 과도한 실내광선과 햇빛으로부터 보호하여야 한다.

(2) 투여

- 최종 희석된 용액의 투여는 이 약이 처음으로 9 mg/mL (0.9%) 염화나트륨 주사액 250mL 에 가해진 시간으로부터 6 시간 이내에 완료되어야 한다.
- 이 약은 1 주 1 회 30-60 분에 걸쳐 주입된다. 주입펌프의 사용은 약물의 정확한 전달을 보증하기 위해 선호되는 투여 방법이다.
- 적절한 투여 기구들은 과도한 약물손실을 피하고 di-(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) 추출비율을 감소시키기 위해 유리, polyolefin 또는 polyethylene 으로 구성되어야 한다. 투여 기구들은 적절한 polyethersulfone 필터를 가진 비-DEHP, 비-PVC 관으로 구성되어야 한다. 5 micron 보다 큰 이물질이 주입되는 것을 예방하기 위해 투여 시 5 micron 보다 크지 않은 구멍 크기를 가진 in-line 필터가 권장된다. 만약

사용 가능한 주입 세트가 in-line 필터가 포함되어 있지 않다면, 혼합액이 환자의 정맥에 도달하기 전 주입 세트의 끝 부분에 필터(예, end-필터)가 추가되어야 한다. 필터 구멍 크기가 0.2 micron 부터 최대 5 micron 까지의 여러 가지 end-필터가 사용될 수 있다. In-line 필터와 end-필터 모두를 사용하지 않도록 한다.

- 이 약은 희석되었을 때 폴리솔베이트 80 을 함유하는데, 이것은 염화비닐(PVC)로부터 di-(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) 추출비율을 증가시키는 것으로 알려져 있다. 구성 후 PVC 용기에서 경과한 보관시간을 포함하여, 이 약의 조제와 투여 동안 이를 고려하여야 한다. 용법・용량을 준수하는 것이 중요하다.

(3) 폐기

사용되지 않은 의약품이나 버려야 하는 물품들은 국내 규정에 따라 폐기하여야 한다.

4) 템시롤리무스의 배합 적합성, 배합 금기

이 약을 상기 항목의 이 약의 희석, 투여 및 폐기 절차에 언급되지 않은 다른 약과 혼합하여서는 안 된다.

이 약을 점적 정맥 주사 수용액에 직접 첨가해서는 안 된다. 이 약을 수용액에 직접 첨가하면 약물의 침전이 생기게 될 것이다.

점적 정맥 주사액에 이 약을 주입하기 전에 항상 이 약을 제공된 첨부용제로 희석해야 한다. 이 약은 첨부용제와 혼합한 후에 9 mg/mL(0.9%) 염화나트륨 주사액에만 주입할 수 있다.

다른 주입 용액에서의 이 약의 안정성은 평가되지 않았다. 다른 약물 또는 영양제를 염화나트륨 주사액에 들어있는 이 약 혼합액에 추가하는 것은 연구되지 않았으며, 피해야만 한다.

이 약은 산성 및 알칼리성 모두에 의해 분해된다. 그러므로 이 약과 용액의 산성도를 변하게 할 수 있는 약물의 병용사용은 피해야만 한다.

폴리솔베이트 80 은 염화비닐에서 DEHP 를 추출시키므로 폴리솔베이트 80 을 포함하는 PVC 백이나 의료기구를 조제 투여시 사용해서는 안 된다. 이 약 용액과 접촉하는 백/용기는 유리, polyolefin, 또는 polyethylene 으로 만들어져야 한다.

13. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 이 약과 첨부용제는 얼려서는 안 되며, 냉장보관 하도록 한다(2°C-8°C).

2) 이 약은 차광을 위해 포장된 대로 보관하여야 한다.

3) 이 약과 첨부용제 혼합액은 실온(20°C-25°C)에서 최대 24 시간 동안 안정하다 (차광 보관되어야만 한다).

4) 이 약을 함유한 혼합액을 0.9% 염화나트륨 주사액으로 희석한 용액은 조제 후 6 시간 내에 사용되어야만 하며, 실온에서 과도한 실내광선 및 햇빛으로부터 차단되어 보관되어야만 한다.

14. 기타

<u>비임상 안전성 자료</u>

1) 임신

랫드를 대상으로 한 경구 발생독성 시험에서, 0.45 mg/kg/day 용량(mg/kg/day 기준으로 사람 권장용량의 1.1배 및 mg/m^2 기준으로 권장용량의 0.18배)에서 배태자 사망률이 증가하였고, 태자 성장이 감소하였다.

토끼를 대상으로 한 경구 발생독성 시험에서, ≥0.6 mg/kg/day 용량(mg/kg/day 기준으로 사람 권장용량의 1.4배 및 mg/m^2 기준으로 권장용량의 0.47배)에서 배태자 사망률이 증가하였고, 태자 성장이 감소하였다. 토끼에서, 0.9 mg/kg/day 용량(mg/kg/day 기준으로 사람 권장용량의 2.1배 및 mg/m^2 기준으로 권장용량의 0.7배)에서 복부를 통한 장 돌출의 발생률이 증가하였다.

2) 발암성

이 약의 발암성 시험은 수행되지 않았다.

3) 돌연변이성

템시롤리무스는 in vitro 시험(Salmonella typhimurium 및 Escherichia coli의 세균 복귀 돌연변이, 마우스 림프종 세포의 전향 돌연변이, 차이니즈 햄스터 난소 세포의 염색체 이상) 및 *in vivo* 시험(마우스 소핵 시험)에서 유전독성을 나타내지 않았다.

4) 수태능 장애

수컷 랫드에서 >0.5 mg/kg/day 용량(mg/kg/day 기준으로 사람 권장용량의 1.2배 및 mg/m^2 기준으로 권장용량의 0.19배)으로 투여시 수태능이 감소하였다. 5 mg/kg/day 용량(mg/kg/day 기준으로 사람 권장용량의 11.9배 및 mg/m^2 기준으로 사람 권장용량의 1.9배)에서는 수태능이 없었다.

수컷 수태능에 미치는 이러한 영향은 >0.5 mg/kg/day용량에서 고환관 변성, 정자 농도 및 운동성 감소, 생식기관 무게 감소를 수반하였다.

암컷 랫드에서는 0.7 mg/kg/day 용량(mg/kg/day 기준으로 사람 권장 용량의 1.7배 및 mg/m^2 기준으로 사람 권장 용량의 0.27배)에서 착상 전과 후의 배자 소실 발생률이 증가하였는데, 이로 인해 생존 태자 수가 감소하였다. 1 mg/kg/day 용량(mg/kg/day 기준으로 사람 권장용량의 2.4배 및 mg/m^2 기준으로 사람 권장용량의 0.39배)에서 태자 무게는 감소하였다.

[포장단위]

1 세트/상자 (1바이알(본액 1.2mL) + 1바이알(첨부용액 2.2mL))

[저장방법]

밀봉용기, 차광냉장보관(2-8°C)

[사용기한]

외부포장을 참조하십시오

[교환]

구입시 사용(유효)기한이 지났거나 변질·변패·오염되거나 손상된 의약품은 약국개설자, 의약품 판매업자에게 한하여 교환하여 드리오니 이와 같은 제품은 구입 유통 경로를 통해서 반송하여 주시기 바랍니다.

[기타]

설명서작성년월일: 2008.10.24

설명서개정년월일: 2023.01.31

1. 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

2. 포장에 기록된 사용기한에 유의하고 사용기한이 경과된 약은 사용하지 않도록 한다.

3. 이 약을 처방·조제 또는 사용하기 전에 첨부문서를 참고한다.

* 제품 관련 의학정보 문의: 02-317-2148 / www.pfizermedinfo.co.kr

[제조자]

제조자:

Fareva PAU 1

Avenue du Bearn, 64320 Idron, France

Wyeth Lederle S.R.L.

Via Franco Gorgone, Z. I., 95100 Catania, Italy

수입자:

한국화이자제약

서울특별시 중구 퇴계로 100, 5 층, 6 층