

설명서작성년월일: 2021.11.18

설명서개정년월일: 2023.07.24

전문의약품, 희귀의약품, 정맥주사용

마일로탁® 주 4.5 mg (젬투주맙오조가마이신)

MYLOTARG® Injection 4.5 mg (gemtuzumab ozogamicin)

[원료약품의 분량]

1 바이알 중,

- 유효성분: 젬투주맙오조가마이신 (별규) 5.0 mg
- 첨가제: 텍스트란 40, 무수인산일수소나트륨, 백당, 염화나트륨, 인산이수소나트륨 일수화물

[성상]

흰색-회백색의 동결 건조된 덩어리 또는 분말이 든 갈색의 유리 바이알. 재구성 후에 색상은 연갈색보다 진하지 않은 용액이며 흰색 내지 회백색, 불투명에서 반투명, 무정형 내지 섬유 형태의 입자를 포함할 수 있다.

[효능·효과]

새로이 진단된 CD33-양성의 급성골수성백혈병(AML) 성인환자의 치료

[용법·용량]

1. 예비투약 및 특별 고려사항

- 1) 성인에서 이 약 투여의 1 시간 전, 경구 아세트아미노펜 650 mg 및 디펜히드라민 50 mg 을 경구 또는 정맥내로 예비투약하고, 이 약 투여의 30 분전에 1 mg/kg 메틸프레드니솔론 또는 이와 동등한 용량의 대체 코르티코스테로이드를 예비투약한다. 최초 예비투약 후 4 시간마다 아세트아미노펜과 디펜히드라민을 추가 투여할 수 있다. 주입 중 또는 주입 후 4 시간 이내에 발열, 오한, 저혈압

또는 호흡곤란 등의 주입반응 징후가 있으면, 동일한 용량의 메틸프레드니솔론 또는 이와 동등한 용량의 코르티코스테로이드를 반복 투여한다.

2) 종양용해증후군을 예방하기 위해 적절한 처치를 한다.

3) 백혈구증가증(백혈구 수 30 Gi/L 이상) 환자는 이 약을 투여하기 전에 세포감소요법이 권장된다.

2. 권장용량

1) 유도요법(induction)

이 약의 권장용량은 제 1 일, 제 4 일, 및 제 7 일에 $3 \text{ mg/m}^2/\text{dose}$ 를 2 시간 이상에 걸쳐 주입하는 것(최대 4.5 mg 바이알 1 개)으로, 제 1 일에서 제 3 일까지 다우노루비신(DNR) $60 \text{ mg/m}^2/\text{day}$ 을 병용하여 30 분이상 주입하고, 제 1 일에서 제 7 일까지 시타라빈(AraC) $200 \text{ mg/m}^2/\text{day}$ 을 연속 주입한다.

두 번째 유도요법이 필요한 경우, 다우노루비신과 시타라빈만 다음의 권장용량으로 투여하고, 이 약은 투여하지 않는다.

- 제 1 일과 제 2 일에 다우노루비신 $35 \text{ mg/m}^2/\text{day}$ 투여 및 제 1 일부터 제 3 일까지 12 시간마다 시타라빈 1 g/m^2 투여.

2) 공고요법(consolidation)

유도 후 완전관해(CR)를 경험하는 환자의 경우, 이 약과 시타라빈 및 다우노루비신을 정맥투여한다.

이 약은 제 1 일에 최대 4.5 mg 바이알 1 개를 $3 \text{ mg/m}^2/\text{dose}$ 로 2 시간 이상에 걸쳐 주입하며, 시타라빈은 제 1 일부터 제 4 일까지 매 12 시간 마다 1 g/m^2 을 2 시간 이상에 걸쳐 주입한다. 다우노루비신은 60 mg/m^2 을 1 일[첫번째 코스] 또는 2 일[두번째 코스]동안 투여할 수 있으며, 최대 두 번째 코스까지 투여할 수 있다.

유도후 완전관해는 정상세포 골수에서 모세포가 5% 미만이고, 수혈이 없을 때 말초혈액에서의 절대호중구수(ANC)가 $1.0 \times 10^9 \text{ cells/L}$ 이상 및 혈소판 수가 $100 \times 10^9/\text{L}$ 이상으로 정의된다.

[표 1] 화학요법과 병용 시 이 약의 투여요법

투여요법	이 약	다우노루비신	시타라빈
유도요법 ^a	제 1 일, 제 4 일 및 제 7 일에 3 mg/m ² /dose 투여(최대 4.5 mg 바이알 1 개)	제 1 일에서 제 3 일까지 60 mg/m ² /day 투여	제 1 일에서 제 7 일까지 200 mg/m ² /day 투여
두번째 유도요법 (필요 시)	투여하지 않는다.	제 1 일에서 제 2 일까지 35 mg/m ² /day 투여	제 1 일에서 제 3 일까지 매 12 시간마다 1 g/m ² 투여
공고요법 1 코스 ^{a,b}	제 1 일에 3 mg/m ² /dose 투여(최대 4.5 mg 바이알 1 개)	제 1 일에 60 mg/m ² /day 투여	제 1 일에서 제 4 일까지 매 12 시간마다 1 g/m ² 투여
공고요법 2 코스 ^{a,b}	제 1 일에 3 mg/m ² /dose 투여(최대 4.5 mg 바이알 1 개)	제 1 일에서 제 2 일까지 60 mg/m ² /day 투여	제 1 일에서 제 4 일까지 매 12 시간마다 1 g/m ² 투여

a. 표 2 의용량조절정보 참조.

b. 유도 후 완전관해(CR)를 경험하는 환자.

3. 독성에 따른 용량조절

혈구감소증이 회복될 때까지 혈구 수를 자주 모니터링한다. 투여관련 독성이 회복될 때까지 혈구수 및 화학수치를 최소 주 3 회로 모니터링한다. 일부 이상반응 관리를 위해, 이 약의 일시적 또는 영구 투여중단이 필요할 수 있다. 표 2 에는 혈액학적 및 비혈액학적 독성에 따른 용량조절 지침이 제시되어 있다.

[표 2] 혈액학적 및 비혈액학적 독성에 따른 용량조절

혈액학적 및 비혈액학적 독성	권장 조치
이 약을 병용요법으로 투여 받은 자	
혈소판감소증의 지속	혈소판 수가 예정된 공고요법 주기의 시작 시점으로부터 14일 이내(이전 주기 투여 이후 혈액학적 회복 후 14일)에 100 Gi/L 이상으로 회복되지 않으면, 이 약을 중단한다(이 약을 공고요법 주기에 투여하지 않는다.).
호중구감소증의 지속	호중구 수가 예정된 공고요법 주기의 시작 시점으로부터 14일 이내(이전 주기 투여 이후 혈액학적 회복 후 14일)에 0.5 Gi/L 초과로 회복되지 않으면, 이 약을 중단한다(이 약을 공고요법 주기에 투여하지 않는다.).

혈액학적 및 비혈액학적 독성	권장 조치
정맥폐쇄질환 (VOD)	이 약을 투여중단 한다.
총 빌리루빈 2 x ULN 초과 또는 AST 및/또는 ALT 가 2.5 x ULN 초과	- 매 용량 투여 전, 총 빌리루빈이 ULN(정상상한치)의 2 배이하 및 AST(아스파르테이트 아미노전이효소) 및 ALT(알라닌 아미노전이효소)가 ULN 의 2.5 배 이하로 회복할 때까지 이 약 투여를 지연한다. - 예정된 투여일로부터 2 일 이상 투여가 지연된 경우, 예정된 투여를 생략한다.
주입관련 반응	- 주입을 중단하고 적절한 의료적 처치를 시작한다. - 필요시, 아세트아미노펜, 디펜히드라민 및/또는 메틸프레드니솔론을 투여한다. - 필요시, 지지요법을 실시한다. - 경증, 중등도 또는 중증의 주입관련 반응의 경우, 증상 해소 후 재투여시 주입관련 반응을 보인 투여속도의 절반 이하 속도로 고려한다. 증상이 재발하는 경우, 위 과정을 반복한다. - 중증의 주입반응 또는 생명을 위협하는 주입반응이 나타날 경우, 이 약 투여를 영구 중단한다.
기타 중증의 또는 생명을 위협하는 비혈액학적 독성	- 경증 이하로 회복될 때까지 이 약 투여를 지연한다. - 예정된 투여일로부터 2 일 이상 투여가 지연된 경우, 예정된 투여를 생략한다.

[사용상의 주의사항]

1. 경고

1) 간독성

중증의 또는 치명적인 간 정맥폐쇄질환(VOD, 굴혈관폐쇄증후군(SOS)으로도 알려져 있음)을 포함한 간독성이 이 약의 단독투여 및 병용요법의 일부 사례에서 이 약 투여와 관련성 있음이 보고되었다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

이 약의 주성분 또는 다른 구성성분에 과민증 및 그 병력이 있는 환자 (아나필락시스 포함).

3. 이상반응

이 약과 관련된 다음의 중대한 이상반응은 “4. 일반적 주의”에 자세히 기술되어 있다.

- 정맥폐쇄 간질환(VOD)을 포함한 간독성
- 주입관련 반응
- 출혈

1) 임상시험

- 새로이 진단된 신규 CD33-양성의 급성골수성백혈병(AML)에 병용투여

임상시험 ALFA-0701 에서 이 약과 DA(다우노루비신 및 시타라빈)를 병용투여한 환자 131 명과 DA 만 투여한 환자 137 명의 안전성 평가결과이다.

131 명의 환자가 이 약과 함께 1 차 유도요법을 완료하였으며, 이중 19 명은 2 차 유도요법을 투여받았다. 유도요법 중 투여된 총 용량의 평균은 14.51 mg(범위: 4.6-18.0)이었다. 공고요법 1 주기 중 이 약 투여군의 91 명(70%)과 공고요법 2 주기 중 이 약 투여군의 64 명(49%)에게 이 약이 투여되었다.

이상사례로 인한 투여중단은 이 약 + DA 투여군의 31%, DA 투여군의 7%에서 나타났다. 이 약 투여군에서 영구 투여중단으로 이어진 가장 흔한(1% 이상) 이상반응은 혈소판감소증(15%), VOD(3%) 및 패혈쇼크(2%)였다.

치명적인 이상반응은 이 약 투여군의 8 명(6%), DA 투여군의 3 명(2%)에서 발생하였다. 이 약 투여군 중 3 명이 VOD 로 사망했고, 4 명은 출혈관련 사례(CNS 출혈, 출혈성 쇼크)로 사망했으며, 사망자 1 명은 심장원인으로 의심되었다. DA 투여군에서는 3 명의 환자가 패혈증으로 사망했다.

[표 3] 임상시험 ALFA-0701 에서 새로이 진단된 신규 AML 환자에서 선택된 3 등급 이상의 이상반응

	이 약 + 다우노루비신 + 시타라빈 (n, %)	다우노루비신 + 시타라빈 (n, %)
유도요법	N = 131	N = 137
감염 ^a	61 (47%)	53 (39%)
출혈 ^b	24 (18%)	12 (9%)
정맥폐쇄 간질환 ^c	3 (2%)	0
공고요법 1 주기	N = 91	N = 103
감염 ^a	50 (55%)	43 (42%)

설명서작성년월일: 2021.11.18

설명서개정년월일: 2023.07.24

출혈 ^b	5 (5%)	0
정맥폐쇄 간질환 ^c	0	0
공고요법 2 주기	N = 64	N = 107
감염 ^a	32 (50%)	54 (50%)
출혈 ^b	4 (6%)	0
정맥폐쇄 간질환 ^c	0	0

^a 감염은 여러 개 선호용어에 대한 그룹용어이다.

^b 출혈은 여러 개 선호용어에 대한 그룹용어이다.

^c 정맥폐쇄 간질환은 보고된 다음의 선호용어들을 포함한다: 정맥폐쇄 간질환, 정맥폐쇄 질환

임상시험 ALFA-0701 의 모든 환자에서 중증 호중구감소증, 혈소판감소증 및 빈혈이 나타났다. 활성 백혈병 없이 지속되는 3-4 등급 혈소판감소증의 발생률은 이 약 투여군에서 더 높게 나타났다(표 4).

[표 4] 임상시험 ALFA-0701 에서 혈구감소증의 지속^a

	이 약 + 다우노루비신 + 시타라빈 (n/N, %)	다우노루비신 + 시타라빈 (n/N, %)
유도요법		
혈소판감소증의 지속	19/101 (19%)	7/97 (7%)
호중구감소증의 지속	3/106 (3%)	0/101 (0%)
공고요법 1 주기		
혈소판감소증의 지속	21/87 (24%)	6/91 (7%)
호중구감소증의 지속	3/88 (3%)	1/97 (1%)
공고요법 2 주기		
혈소판감소증의 지속	22/62 (35%)	25/103 (24%)
호중구감소증의 지속	1/62 (2%)	2/105 (2%)

^a 제 42 일에 활성 백혈병 없이, 50 Gi/L 미만의 혈소판 또는 0.5 Gi/L 미만의 호중구수가 지속.

임상시험 ALFA-0701 에서 치료된 환자들의 투여군별 선택된 화학수치 이상의 변화는 표 5 에 요약되어 있다.

[표 5] 임상시험 ALFA-0701 – 화학적 검사 수치: 베이스라인(2 등급 이하)에서 3 등급 이상으로 변화한 피험자

검사 수치 이상	이 약 + 다우노루비신 + 시타라빈		다우노루비신 + 시타라빈	
	베이스라인에서 2 등급 이하인 환자수 (n)	3 등급 이상으로 진행한 환자 수 (n, %)	베이스라인에서 2 등급 이하인 환자수 (n)	3 등급 이상으로 진행한 환자 수 (n, %)
저인산혈증	117	75 (64%)	127	52 (41%)
저칼륨혈증	127	73 (57%)	133	41 (31%)
저나트륨혈증	129	57 (44%)	134	36 (27%)
알칼리인산분해효소 증가	120	16 (13%)	128	7 (5%)
아스파르테이트 아미노전이효소 증가	126	18 (14%)	132	11 (8%)
알라닌 아미노전이효소 증가	124	13 (10%)	132	20 (15%)
혈중 빌리루빈 증가	119	9 (8%)	126	5 (4%)

2) 시판 후 조사

다음의 이상사례는 이 약 허가 후 사용에서 보고된 사례로, 불특정한 집단에서 자발적으로 보고되었기 때문에 발생 빈도를 확실히 추정하거나 이 약의 노출과 인과관계를 명확히 확립하기 어렵다.

위장관계: 호중구감소성 대장염*

감염: 폐진균증 및 사람폐포자충폐렴*을 포함하는 진균성 폐감염, 및 *Stenotrophomonas* 감염을 포함하는 세균감염

신장 및 비뇨기계: 출혈방광염*

호흡기, 흉부 및 종격: 간질성 폐렴*

*치명적 사례 포함

3) 면역원성

모든 치료용 단백질과 마찬가지로, 면역원성의 가능성이 있다. 권장용량이 투여된 임상시험에서 이 약의 면역원성은 연구되지 않았다.

4. 일반적 주의

1) 정맥폐쇄 간질환(VOD)을 포함하는 간독성

생명을 위협하거나 때때로 치명적인 간 정맥폐쇄 사례를 포함한 간독성이 이 약을 단독요법 또는 병용 화학요법으로 투여한 환자에게서 보고되었다.

임상시험 ALFA-0701 에서, 이 약 투여 중, 투여 후, 또는 이후 자가조혈모세포이식(HSCT)을 받은 환자군에서 VOD 가 6/131 명(5%)으로 보고되었다. 이 약 투여 후 VOD 발생까지 시간의 중앙값은 9 일(범위: 2-298 일)이었고, 5 건은 이 약 투여 28 일 이내 발생, 1 건은 이 약 마지막 투여 후 28 일 이후에 발생하였다. 6 건의 VOD 사례 중 3 건은 치명적이었다. ALFA-0701 대조군의 2 명의 환자에서도 재발성 AML 에 이 약을 투여받은 후 VOD 가 보고되었다.

MyloFrance-1 임상시험(제 1 일, 제 4 일, 및 제 7 일에 이 약 3 mg/m²)에서, 57 명 중 VOD 사례는 이 약을 투여 중이거나 투여 후, 또는 투여 완료 후 HSCT 시행 후에도 보고되지 않았다.

임상시험들의 분석에 근거하여, VOD 의 위험성은 이 약 고용량을 단독요법으로 투여받은 성인환자, 이 약 투여 전 중등도 또는 중증의 간장애가 있었던 환자, HSCT 후 이 약을 투여받은 환자, 그리고 이 약 투여 후 HSCT 를 받은 환자에서 더 높았다. 이 약 투여 전 중등도 또는 중증의 간장애가 있었던 환자는, 베이스라인에서 중등도 또는 중증의 간장애가 없었던 환자보다 VOD 발생 가능성이 8.7 배 높았다. HSCT 후 재발로 이 약을 투여받은 환자는 이전에 HSCT 을 받지않은 환자보다 VOD 발생 가능성이 2.6 배 높았다. 이 약 투여 후 HSCT 을 받은 환자는 이 약 투여 후 HSCT 을 받지 않은 환자보다 VOD 발생 가능성이 2.9 배 높았다. 높은 용량의 이 약 단독요법과 관련하여, HSCT 시점과 VOD 의 연관성은 확인되지 않았지만, ALFA-0701 임상시험은 이 약 마지막 투여 후 및 HSCT 시행 간에 2 개월의 간격을 두도록 권장했다. MyloFrance-1 임상시험에서, 이 약 투여 후 3.5 개월 이내에 HSCT 을 받은 환자는 없었다.

이 약 매 용량 투여 전에, ALT, AST, 총빌리루빈 및 알칼리인산분해효소를 평가해야한다. 이 약 투여 후, VOD 의 징후 및 증상을 자주 모니터링해야하며, 증상으로는 ALT, AST 및 총빌리루빈의 증가, 간 비대(통증이 있을 수 있다), 급격한 체중증가 및 복수가 포함될 수 있다. 총빌리루빈 만을 모니터링하면 VOD

위험성이 있는 모든 환자를 식별하지 못할 수 있다. 간 검사치 이상이 나타난 환자의 경우, 간 검사치와 간독성의 임상 징후 및 증상을 더 자주 모니터링하는 것을 권장한다. HSCT 을 진행하는 환자에서, HSCT 후 일정 기간 동안 적절히 간 검사를 자주 모니터링한다.

이 약의 일시 중단 또는 영구 투여중단으로 간독성의 징후 및 증상을 관리한다. VOD 가 발생한 환자들은, 이 약 투여를 중단하고 표준요법에 따라 처치한다.

2) 주입관련 반응(아나필락시스 포함)

생명을 위협하거나 치명적인 주입관련 반응이 이 약 주입 중 또는 주입 후 24 시간 이내에 발생할 수 있다. 주입관련 반응의 징후 및 증상은 발열, 오한, 저혈압, 빈맥, 저산소증 및 호흡부전 등의 증상을 포함한다.

이 약을 주입하기 전에 예비투약 해야하며, 주입 중 활력 징후(vital sign)를 자주 모니터링해야 한다. 특히 호흡곤란, 기관지경련, 또는 저혈압의 주입반응 발생하는 경우 즉시 주입을 중단한다. 주입 중 또는 주입 완료 후 적어도 1 시간 동안 또는 징후 및 증상이 완전히 사라질 때까지 환자를 모니터링해야 한다. 중증의 호흡기증상 또는 임상적으로 유의미한 저혈압 등의 아나필락시스 징후 및 증상이 나타나는 환자의 경우, 이 약 투여를 중단한다.

3) 출혈

이 약은 골수억제제로, 혈소판감소증 지속으로 인해, 치명적이거나 생명을 위협하는 출혈을 유발할 수 있다. ALFA-0701 임상시험에서(화학요법과 이 약의 병용), 모든 등급 및 3/4 등급의 출혈사례가 환자 118/131 명(90%) 및 27/131 명(21%)에서 각각 발생하였다. 치명적인 출혈사례(뇌혈종, 두개내혈종 및 경막하혈종 포함)는 환자 4/131 명(3%)에서 발생하였다. 50 Gi/L 미만의 혈소판 수가 42 일 이상 지속된 혈소판감소증이 유도요법 단계의 19 명(19%) 환자에서 발생했다. 지속된 혈소판감소증 환자의 비율은 투여단계의 진행에 따라 증가했으며, 이 약과 화학요법을 병용한 환자에서 화학요법만 투여한 환자보다 더 높았다.

이 약의 매 용량 투여 전, 혈구 수를 평가하고, 이 약 투여 후 혈구감소증이 회복될 때까지 혈구 수를 자주 모니터링해야한다. 이 약 투여 중 출혈의 징후 및 증상을 자주 모니터링해야한다. 투여지연 또는 영구 투여중단을 통해 중증의

출혈, 출혈 또는 지속 혈소판감소증을 관리하고, 표준진료에 따른 지지요법을 제공한다.

4) QT 간격 연장

칼리키아마이신을 함유하는 다른 약물을 투여받은 환자에서 QT 간격 연장이 관찰되었다. QTc 연장의 병력 또는 소인이 있는 환자, QT 간격을 연장시키는 것으로 알려진 약물을 복용 중인 환자, 전해질이상 환자에게 이 약을 투여 시, 투여를 시작하기 전 및 필요하면 투여 중, 심전도(ECGs) 및 전해질을 확인해야한다.

5) 세포유전학적 고위험군인 급성골수성백혈병(AML) 환자에서의 투여

ALFA-0701 하위그룹 분석결과, 표준 병용 화학요법에 이 약을 추가시 세포유전학적 고위험군인 하위환자군에서 무사건생존율이 개선되지 않았다(HR 1.11; 95% 신뢰구간: 0.63, 1.95). 새로이 진단된 신규 AML 에 이 약과 다우노루비신 및 시타라빈을 병용투여 하는 환자는, 세포유전 시험결과 확인시, 개개의 환자에서 이 약의 계속투여로 인한 잠재적 유익성이 위험성을 상회하는지 고려해야한다.

6) 종양용해증후군(TLS)

임상시험에서 종양용해증후군이 보고되었다. 시판후 조사 결과, 급성 신부전을 함께 치명적인 종양증후군의 사례가 보고되었다. 종양용해 관련 고요산혈증으로 예방하기 위해 수분공급, 항요산억제제(예: 알로푸리놀) 및 고요산혈증치료제(예: 라스부리카제)와 같은 적절한 조치를 취한다.

5. 상호작용

사람을 대상으로 이 약의 임상적 약물-약물 상호작용 전문연구가 수행된 바 없다.

In vitro 약물상호작용 연구를 통해 이 약이 임상적으로 유의미한 농도에서 인간 간내 사이토크롬 P450 에 직접적인 억제나 유도할 가능성이 낮을 것으로 예상된다.

6. 임부, 수유부에 대한 투여

1) 임부

이 약은 임부에 대한 연구는 수행되지 않았다. 동물시험 결과, 사람에서 최대 노출 0.4 배 이상 노출시 모체 독성 및 배·태자 유사산, 태자 골격기형등이 관찰되었다.

이 약을 임부에게 투여시 태아에 유해할 수 있으며, 임신 중 또는 임신 가능성이 있는 여성에게 태아에 대한 잠재적 위험성을 알려줘야 한다.

2) 수유부

이 약 또는 그 대사체 등이 사람 모유로 분비되는지 여부, 모유생성에 미치는 영향 및 모유 수유한 영아에게 미치는 영향에 대한 자료는 없다. 모유 수유한 영아에서 이상사례 발생 가능성이 있으므로, 여성은 이 약 투여 중 및 마지막 용량 투여 후 최소 1 개월 동안은 수유를 하지 않아야 한다.

3) 피임

- 여성: 가임여성은 이 약을 투여받는 동안 임신을 피하도록 권고한다. 가임 여성에게 이 약을 투여하는 동안과 마지막용량 투여 후 최소 6 개월 동안은 효과적인 피임법을 사용하도록 권고한다.
- 남성: 가임여성의 상대 남성에게 이 약을 투여하는 동안 및 마지막용량 투여 후 최소 3 개월 동안은 효과적인 피임법을 사용하도록 권고한다.

4) 수태능

이 약이 남성 또는 여성의 수태능에 영향을 미치는지는 알려진 바 없다. 다만, 동물시험 결과 가임 여성 및 남성의 수태능을 손상시킬 수 있다.

7. 소아에 대한 투여

소아 및 청소년에 대한 안전성 유효성은 확립되지 않았다.

8. 고령자에 대한 투여

고령자(만 65 세 이상)인 환자에서 전반적인 안전성 및 유효성의 차이는 관찰되지 않았다.

9. 적용상의 주의

재구성 및 희석과정에 적절한 무균기법을 사용한다. 이 약의 재구성용액 및 희석용액은 차광보관한다. 용액은 즉시 사용해야 하며, 재구성 또는 희석 용액을 얼리지 않는다.

1) 재구성

- 이 약은 세포독성약물이다. 적절한 취급 및 폐기절차를 따른다.
- 필요한 투여량(mg)과 그에 따른 바이알 개수를 계산한다.
- 재구성 전, 약 5 분 간 이 약 바이알의 온도가 실온(30°C 미만)에 이를 때까지 둔다.
- 주사용 증류수 5 mL 로 각 바이알을 재구성하여 4.5 mL (4.5mg)를 취할 수 있는 이 약 1 mg/mL 농도의 재구성 용액을 얻는다.
- 잘 용해되도록 바이알을 천천히 돌린다. 흔들지 않는다.
- 재구성된 용액은 미립자 및 변색을 검사한다. 재구성된 용액은 흰색 내지 회백색, 불투명에서 반투명, 무정형 내지 섬유형태의 입자를 포함할 수 있다.
- 이 약은 정균성 보존제를 함유하지 않는다.
- 재구성 용액을 즉시 사용하지 않을 경우, 원래 바이알에서 최대 16 시간까지 냉장보관 할 수 있으며, 최대 3 시간까지 실온(30°C 미만)에서 보관할 수 있다. 재구성 용액은 차광 보관하며, 얼리지 않는다.

2) 희석

- 환자 체표면적에 따른 적정 투여량 확보에 필요한 재구성 용액의 양을 계산한다. 계산된 양을 시린지를 사용하여 바이알에서 빼낸다. 차광보관하며, 바이알에 남아있는 미사용 재구성 용액은 폐기한다.

<용량은 다음의 지침에 따라 0.075 mg/mL - 0.234 mg/mL 의 농도로 혼합되어야 한다>

- 3.9 mg 미만의 용량의 경우, 반드시 시린지로 투여하도록 준비해야한다. 이 약의 재구성 용액을 0.9% 염화나트륨 주사용액 시린지에 첨가하여 최종 농도가 0.075 mg/mL - 0.234 mg/mL 가 되도록 한다. 차광보관한다.

- 3.9 mg 이상의 용량의 경우, 적절한 양의 0.9% 염화나트륨 주사용액이 든 시린지 또는 정맥주사용 백(bag)에서 희석하여 최종농도가 0.075 mg/mL - 0.234 mg/mL 가 되도록 한다. 차광보관한다.
- 주입용기를 조심스럽게 뒤집어 희석용액을 혼합한다. 흔들지 않는다.
- 0.9% 염화나트륨 주사용액에 희석한 후, 이 약 용액을 즉시 주입해야 한다. 즉시 사용하지 않을 경우, 희석용액은 최대 18 시간까지 냉장보관 할 수 있으며, 최대 6 시간까지 실온(30°C 미만)에서 보관할 수 있다. 실온(30°C 미만)에서 허용되는 시간에는 희석용액 준비, 평형화(필요한 경우) 및 환자에게 투여하는 시간이 포함된다. 희석 용액의 준비에서 투여까지의 최대 시간은 24 시간을 초과해서는 안된다. 희석용액은 차광보관하며, 얼리지 않는다.
- 주사용 백(bag)은 DEHP 가 함유된 폴리염화비닐(PVC), 에틸렌초산비닐(EVA) 또는 폴리올레핀(폴리프로필렌 및/또는 폴리에틸렌)으로 만든 것이 권장된다.

3) 투여

- 이 약 주입을 위해 인라인(in-line) 0.2 micron 폴리에테르설폰(PES) 필터를 사용한다.
- 주입 중 차광커버를 사용해 정맥주사용 백을 차광한다. 주입 라인을 차광할 필요는 없다.
- 희석된 용액을 2 시간 동안 주입한다. 실온(30°C 미만)에서, 희석용액은 허용된 6 시간의 보관이 끝나기 전에 주입을 완료해야 한다.
- 이 약은 다른 의약품과 혼합하거나 다른 의약품과 함께 주입하지 않는다.
- PVC(DEHP 함유 또는 비함유), 폴리우레탄 또는 폴리에틸렌으로 만든 주입라인이 권장된다.

10. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
- 2) 의약품을 원래 용기에서 꺼내어 다른 용기에 보관하는 것은 의약품 오용에 의한 사고 발생이나 의약품 품질 저하의 원인이 될 수 있으므로 원래의 용기에 넣고

꼭 닫아 보관한다.

3) 이 약은 세포독성약물이므로 적절한 취급 및 폐기 절차를 따른다.

11. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용

(1) 작용기전

이 약은 CD33-표적 항체-약물 결합체(ADC)로, 연결자(linker)를 이용하여 세포독성제제인 N-아세틸-감마-칼리키아마이신이 사람의 CD33 항원과 결합하는 항체 부분(hP67.6)과 연결되어있다.

이 약은 CD33 발현 종양세포와 결합하여, 결합되 있던 세포독성제제를 가수분해 절단을 통하여 N-아세틸-감마-칼리키아마이신 디메틸 하이드라지드를 세포 내 방출시킨다. N-아세틸-감마-칼리키아마이신 디메틸하이드라지드의 활성화는 이중 가닥 DNA 절단을 유도하여 세포주기정지 및 세포사멸을 유도한다.

이 약 2 mg/m² 이상의 용량으로 투여한 후, 거의 최대치의 말초 CD33 포화도가 관찰되었다.

2) 약동학적 정보

(1) 흡수

분할요법에 대한 임상 약동학자료는 없다. 이 약을 9 mg/m² 으로 투여 시(2 회 용량, 14 일 간격), 9 mg/m² 이 약을 투여받은 환자의 첫번째 투여 후 C_{max}는 3.0 mg/mL 이었고, 두 번째 투여 후에는 3.6 mg/mL 로 증가하였다.

(2) 분포

In vitro 에서, N-아세틸-감마-칼리키아마이신 디메틸 하이드라지드는 사람 혈장 단백질에 약 97%결합된다. 집단 약동학 분석에서 hP67.6 항체(V1[6.31L] 및 V2[15.1L]의 합계)의 환자에서 총 분포용적은 약 21.4L 였다.

(3) 대사

In vitro 시험에서, N-아세틸-감마-칼리키아마이신 디메틸하이드라지드는 주로 다이설파이드의 비효소적 환원을 통해 광범위하게 대사됨이 입증되었다.

(4) 배설

혈장으로부터 hP67.6 의 청소율(clearance, CL)은 첫번째 용량 투여 후 0.35 L/h, 두 번째 용량 투여 후 0.15 L/h 였으며, 약 60%정도 감소하였다. hP67.6 의 최종 혈장 반감기($t_{1/2}$)는 첫번째 용량 투여 후 62 시간이었고, 두 번째 용량 투여 후 90 시간이었다.

(5) 특수집단

집단 약동학 분석에 따르면 연령, 인종 및 성별은 이 약의 특성에 유의미한 영향을 미치지 않았다.

<간장애>

간장애 환자를 대상으로 이 약의 약동학 연구는 수행되지 않았다.

집단 약동학 분석에 따르면, 이 약(hP67.6 항체 및 비접합칼리키아마이신)의 청소율은 National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group(NCI ODWG)에서 정의한 경증 간장애 상태의 영향을 받지 않을 것으로 예상된다. 분석에는 경증(B1, n = 58 및 B2, n = 19), 중등도(C, n = 6) 및 정상 간기능(n = 322)환자와 같은 NCI ODWG 장애상태 범주의 405 명이 포함되었다.

<신장애>

신장애 환자를 대상으로 이 약의 약동학 연구는 수행되지 않았다.

406 명의 환자를 대상으로 한 집단 약동학 분석에 따르면, 경증 신장애(CL_{cr} 60-89 mL/min; n=149) 또는 중등도 신장애(CL_{cr} 30-59 mL/min; n=47) 환자에서 이 약의 청소율은 정상 신기능($CL_{cr} \geq 90$ mL/min; n=209) 환자에서와 유사하였다. 중증 신장애 환자에 대한 이 약의 약동학은 연구되지 않았다.

(6) In vitro 시험

임상적으로 유의미한 농도에서, 이 약은 다음과 같은 가능성이 낮았다.:

- CYP450 효소 억제: CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 및 CYP3A4/5

임상적으로 유의미한 농도에서, N-아세틸-감마-칼리키아마이신 디메틸 하이드라지드는 다음과 같은 가능성이 낮았다.:

- CYP450 효소 억제: CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 및 CYP3A4/5
- CYP450 효소 유도: CYP1A2, CYP2B6 및 CYP3A4
- UGT 효소 억제: UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 및 UGT2B7
- 약물운반체 억제: P-gp, 유방암 저항 단백질(BCRP), 유기 음이온 운반체(OAT)1, OAT3, 유기 양이온 운반체(OCT)2 및 유기 음이온 운반 폴리펩티드(OATP)1B1 및 OATP1B3

3) 임상시험

<새로이 진단된 CD33-양성 급성골수성백혈병(AML)>

- 임상시험 ALFA-0701

이 약과 항암화학요법제(DA)의 병용투여는 만 50-70 세의 새로이 진단된 신규 AML 환자 271 명을 대상으로 다기관, 무작위배정, 공개라벨 제 3 상 임상시험 ALFA-0701(NCT00927498)에서 연구되었다. 환자들은 이 약과 다우노루비신+시타라빈(DA) 투여군(135 명) 및 다우노루비신+시타라빈(DA) 투여군(136 명)에 1:1 로 무작위배정 되었다.

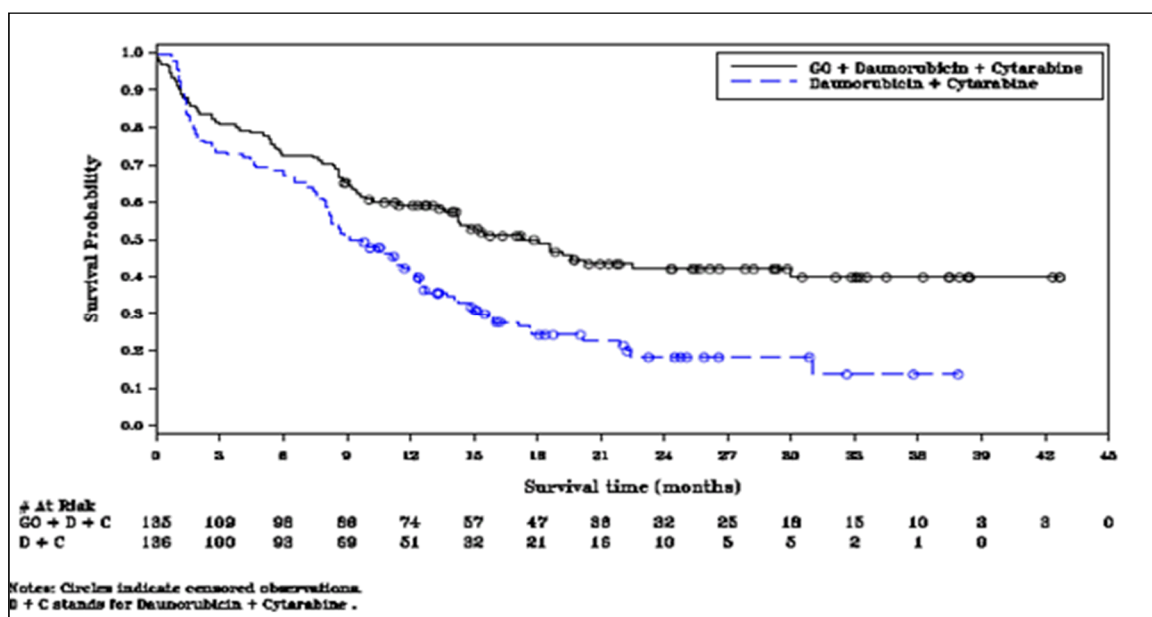
환자의 연령 중앙값은 62 세(50-70 세 범위)였고, 137 명의 여성과 134 명의 남성으로, 88%는 베이스라인에서 ECOG 수행능력(ECOG PS)이 0 - 1 점이었다. DA 투여군(44%)보다 이 약과 DA 투여군에 더 많은 남성이 등록되었던(55%) 점을 제외하고, 베이스라인에서의 특성은 치료군간 균형을 이루었다. NCCN(National Comprehensive Cancer Network), ELN(European LeukemiaNet) 및 세포유전학적 위험분류에 의하면, 전체환자 중 저위험(favorable)/중등도(intermediate)인 환자는 59%, 65%, 70%이었으며, 고위험(Poor/unfavorable)인 환자는 각각 33%, 27%, 21%이었다. 현지 실험실결과와 유동세포계수법에 따른 AML 아세포의 CD33 발현은 전체 194/271 명(72%)의 환자에서 나타났다. 낮은 CD33 발현 (아세포의 30% 미만)이 있었던 환자는 매우 적었고(14%)고, CD33 발현이 안된 환자는 없었다.

이 약은 3 mg/m²(최대 1 바이알)을 제 1 일, 제 4 일, 제 7 일, 다우노루비신은 제 1-3 일에 60 mg/m² 을 시타라빈은 제 1-7 일에 200 mg/m² 을 투여했다.

첫 번째 유도요법 후 반응을 얻지 못한 환자는 다우노루비신과 시타라빈(DA)으로 두 번째 유도요법을 받을 수 있었다(이 약 없이, 제 1, 2 일에 다우노루비신 35 mg/m²/day 투여, 제 1-3 일에 시타라빈 1 g/m² 을 매 12 시간마다 투여). 반응이 있는 환자는 무작위배정으로 DA 와 이 약 투여 또는 이 약 없이 DA 만 투여하는 2 주기의 공고요법을 받았다(다우노루비신(공고요법 1 주기의 제 1 일에 60 mg/m², 공고요법 2 주기의 제 1, 2 일에 60 mg/m² 투여) 및 시타라빈(제 1-4 일에 1 g/m² 을 매 12 시간마다 투여), 이 약은 제 1 일에 3 mg/m²(최대 1 바이알)). 관해를 경험한 환자들은 동종이식도 가능했다. 이 약 마지막 용량 투여와 이식 간 최소 2 개월의 간격이 권장되었다.

일차 유효성 평가지표는 무사건생존(EFS, 무작위배정일부터 유도실패, 재발 또는 모든원인에 의한 사망까지 측정된 기간)이었다. 유도실패는 유도에서 완전관해(CR) 또는 불완전 혈소판회복을 동반한 완전관해(CRp)의 실패로 정의되었다. 무사건생존기간의 중앙값은 이 약 투여군에서 17.3 개월, 대조군에서 9.5 개월이었고, 위험비(HR)는 0.56(95% CI: 0.42- 0.76)이었으며, 로그-순위 검정의 양측-p 값은 0.001 미만이었다.

[Figure 1] 임상시험 ALFA-0701 에서 무사건생존의 Kaplan-Meier 곡선 (mITT 집단)



C=시타라빈, D=다우노루비신, GO=겔투주맙 오조가마이신.

4) 비임상 독성

(1) 반복투여독성시험

간, 골수, 림프기관, 혈액학적 수치(주로 림프구 감소, 적혈구 질량 감소 및 백혈구수 감소), 신장, 눈 및 수컷과 암컷의 생식기관에서 주요한 독성이 발생했다. 사람에서의 노출[3 mg/m² 세 번째 투여 후 노출(AUC₁₆₈)]의 약 18 배(랫트) 및 약 36 배(원숭이)이상 노출시, 간, 신장, 수컷 생식기관(랫트) 및 림프조직(원숭이)은 비가역적이었다. 사람에서의 노출 193 배 및 322 배 노출시 원숭이 암컷 생식기관 및 눈에 유해한 영향이 관찰되었다. 이 약을 동물에게 투여했을 때는 신경계 영향은 관찰되지 않았으나, 다른 항체-칼리키아마이신 접합체를 가진 랫트에서 신경계 변화가 확인되었다.

(2) 발암성 시험

이 약에 대한 공식적인 발암성시험은 수행되지 않았다. 독성시험에서, 랫트에게 이 약을 주당 최대 7.2 mg/m²/week 로 6 주 동안 투여한 결과, 랫드는 간에서 타원형세포 과다형성이 7.2 mg/m²/week[최대권장용량에서 환자 노출(AUC)의 약 16 배)에서 발생하였는데, 이는 잠재적인 전종양성 소견으로 간주된다. 랫트의 다른 항체-칼리키아마이신 결합체에서 관찰된 다른 전종양성 또는 신생물성 변화에는 호염기구 및/또는 호산구가 변경된 세포병소 및 간세포선종을 포함하였다.

(3) 유전독성 시험

이 약 22.1 mg/m² 이상의 용량을 단회투여 받은 마우스의 골수에서 체내(in vivo) 염색체이상이나 나타났다. N-아세틸-감마-칼리키아마이신 디메틸하이드라지드(방출된 세포독성 물질)는 박테리아 복귀돌연변이시험에서 변이원성이 있었고, 사람 TK6 세포의 체외(in vitro) 소핵시험에서는 염색체이상유발이 있었다.

(4) 생식 발생 독성시험

암컷 수태능 시험에서, 약물을 투여하지 않은 수컷 랫트와 교미 전 14 일간 매일 암컷 랫트에게 최대 1.08 mg/m² 용량으로 이 약을 정맥 투여한 결과, 1.08 mg/m² 에서 황체 및 착상수의 유의미한 감소가 관찰되었고, 시험된 용량(최대 권장용량에서 환자노출의 약 0.4 배)에서 생존 및 사망 배자 수의 용량관련 감소 및 증가가 관찰되었다. 0.36 mg/m² 이상의 용량에서

설명서작성년월일: 2021.11.18

설명서개정년월일: 2023.07.24

모체독성(임신 중 체중감소 및 음식물섭취 감소를 포함)이 있는 경우, 배·태자 치사율 증가가 관찰되었다.

다른 항체-칼리키아마이신 결합체를 랫드와 원숭이 투여시 암컷 생식기관)에 대한 추가적이 독성(난소위축, 자궁/질/유선의 위축과 관련된 난포 수 감소)이 관찰되었다.

수컷 랫드에 28 일동안 매일 이 약 0.12-1.08 mg/m² 을 정맥 투여 후 약물을 투여받지 않은 암컷과 교미시킨 결과, 0.12 mg/m² 이상의 용량(최대 권장용량에서 환자의 약 1.2 배노출)에서 수태능 지수가 감소했다. 0.12 mg/m² 이상의 용량에서 정자 이상과 함께 고환과 부고환의 크기와 무게가 감소하였다.

일부 독성은 부분적으로 회복되었다. 반복투여독성시험 결과, 2.4 mg/m²/week 이상의 용량에서 랫드의 유선, 고환 및 부고환에 대한 독성과 21.6 mg/m²/week 에서 원숭이의 고환 및 부고환에 대한 독성이 관찰되었다.

랫드에 대한 배·태자 발생시험에서 기관 형성기 동안 최대 1.2 mg/m² 로 매일 정맥투여한 결과, 0.15 mg/m² 이상 용량에서 생존태자 체중감소, 파형늑골 및 골격 골화지연으로 인한 태자 성장지연이 관찰되었으며, 0.36 mg/m² 이상 용량에서 배·태자 치사율 증가 및 태자의 형태학적 이상(발가락 기형, 대동맥궁 결실, 앞다리 장골의 이상, 어깨 기형, 척추 중심의 부재 및 융합된 가슴뼈) 증가가 관찰되었다. 랫드에서 배·태자 영향이 관찰된 최저용량(0.15mg/m²/day)은 사람 최대 권장용량에서 환자노출의 0.4 배였다.

[포장단위]

1 바이알/상자

[저장방법]

밀봉용기, 차광 냉장(2-8°C) 보관

설명서작성년월일: 2021.11.18

설명서개정년월일: 2023.07.24

[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]

1. 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
2. 포장에 기록된 사용(유효)기한에 유의하고 사용(유효)기한이 경과된 약은 사용하지 않도록 한다.
3. 이 약을 처방·조제 또는 사용하기 전에 첨부문서를 참고한다.

<가장 최근 개정된 제품설명서의 내용은 당사 홈페이지(www.pfizer.co.kr)를 통해
확인하실 수 있습니다.>

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

[제조사]

제조사:

Wyeth BioPharma Division of Wyeth Pharmaceuticals LLC

1 Burt Road Andover, MA, 01810, USA

Wyeth Pharmaceutical Division of Wyeth Holdings LLC

401 North Middletown Road, Pearl River, New York 10965, USA

설명서작성년월일: 2021.11.18

설명서개정년월일: 2023.07.24

Pharmacia and Upjohn Company LLC

7000 Portage Road, Kalamazoo, Michigan 49001, USA

수입자:

한국화이자제약

서울특별시 중구 퇴계로 100, 5 층, 6 층