포말리스트®캡슐 1, 2, 3, 4밀리그램 (포말리도마이드)

[전문의약품]

[원료약품 및 그 분량]

포말리스트 1밀리그램 1캡슐 중

- 유효성분: 포말리도마이드(별규): 1.00mg
- 첨가제(타르색소): 청색2호

포말리스트 2밀리그램 1캡슐 중

- 유효성분: 포말리도마이드(별규): 2.00mg
- 첨가제(타르색소): 적색3호, 청색2호

포말리스트 3밀리그램 1캡슐 중

- 유효성분: 포말리도마이드(별규): 3.00mg
- 첨가제(타르색소): 청색2호

포말리스트 4밀리그램 1캡슐 중,

- 유효성분: 포말리도마이드(별규): 4.00mg
- 첨가제(타르색소): 청색1호, 청색2호

기타 첨가제 : 만니톨, 전호화전분, 캡슐, 푸마르산스테아릴나트륨

[성상]

포말리스트캡슐 1밀리그램 : 노란색의 가루를 함유하는 상부 어두운 청색, 하부 노란색의 경질캡슐
포말리스트캡슐 2밀리그램 : 노란색의 가루를 함유하는 상부 어두운 청색, 하부 주황색의 경질캡슐
포말리스트캡슐 3밀리그램 : 노란색의 가루를 함유하는 상부 어두운 청색, 하부 녹색의 경질캡슐
포말리스트캡슐 4밀리그램 : 노란색의 가루를 함유하는 상부 어두운 청색, 하부 청색의 경질캡슐

[효능효과]

1) 이전에 레날리도마이드를 포함한 한 가지 이상의 치료를 받은 다발골수종 환자의 치료에 보르테조밉 및 덱사메타손과의 병용요법
2) 이전에 레날리도마이드와 보르테조밉을 포함한 최소 두 가지 치료를 받고, 재발 또는 불응한 다발골수종 환자의 치료에 덱사메타손과 병용요법

[용법·용량]

이 약은 임신예방프로그램 (사용상의 주의사항 중 '5. 일반적 주의사항 참조')에 규정된 사항을 따르는 것에 동의한 환자에게만 투여되어야 한다. 또한 이 약은 임신예방프로그램에 등록된 의사들에 의해서만 처방되어야 하고, 등록된 약사들에 의해서만 조제되어야 한다. 임신가능성이 있는 여성에게 처방될 경우, 본 프로그램에서 정하고 있는 일정에 따라 지속적으로 임신테스트의 음성결과를

확인하여야 한다.
이 약은 물과 함께 복용하여야 하며 캡슐을 개봉하거나, 깨뜨리거나 또는 씹어서 복용해서는 안 되며, 음식물 섭취와 무관하게 복용할 수 있다.
임상 및 실험실 검사상의 결과에 따라 용량이 지속되거나 조정된다.

1. 이전에 레날리도마이드를 포함한 한 가지 이상의 치료를 받은 다발골수종 환자의 치료에 보르테조밉 및 덱사메타손과의 병용요법

이 약의 초기 권장 용량은 반복되는 21일 주기로 제1일~14일에 1일 1회 4mg을 경구로 투여하는 것이다. 이 약과 보르테조밉 및 덱사메타손 병용요법의 권장투약 일정은 표 1과 같다.
보르테조밉의 초기 권장 용량은 1일 1회 1.3mg/m²의 용량을 정맥 또는 피하주사로 투여하며, 덱사메타손의 초기 권장 용량은 1일 1회 20mg이다.
이 약, 보르테조밉 및 덱사메타손의 병용요법은 질병이 진행되거나, 수용 불가능한 독성이 발생할 때까지 지속한다.

표1. 이 약과 보르테조밉 및 덱사메타손 병용요법의 권장 투약 일정

1~8 주기	일 (21일 주기)																				
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
이 약(4mg)	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O							
보르테조밉(1.3mg/m²)	O			O				O			O										
덱사메타손(20mg)	O	O		O	O			O	O		O	O									

9 주기 이상	일 (21일 주기)																				
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
이 약(4mg)	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O							
보르테조밉(1.3mg/m²)	O							O													
덱사메타손(20mg)	O	O						O	O												

<u>이 약의 용량 조절 또는 중단</u>

새로운 주기의 이 약 치료를 시작하기 위해선, 호중구수 ≥1 x 10^9/L, 혈소판 수 ≥50 x 10^9/L 이어야 한다. 이상반응과 관련된 이 약의 용량 중단 및 감량에 대한 지침의 개요가 아래 표2와 3에 기술되어 있다.

표2. 이 약의 용량 조절에 관한 지침

독성	**용량 조절**
<u>호중구 감소증</u>	
• ANC* <0.5 x 10^9/L 또는 발열성 호중구 감소증 (≥38.5°C의 발열 및 ANC <1 x 109/L)	이 약 치료를 중단하고, 1주일 간격으로 전혈구수를 지속 관찰한다.

• ANC ≥1 x 10^9/L로의 회복	이전 용량보다 1단계 낮은 용량으로 이 약의 치료를 다시 시작한다.
• 이후에 발생하는 각각의 <0.5 x 10^9/L로의 감소	이 약 치료를 중단한다.
• ANC ≥1 x 10^9/L로의 회복	이전 용량보다 1단계 낮은 용량으로 이 약의 치료를 다시 시작한다.
혈소판 감소증	
• 혈소판 수 <25 x 10^9/L	이 약 치료를 중단하고, 일주일 간격으로 전혈구수를 지속 관찰한다.
• 혈소판 수 ≥50 x 10^9/L로의 회복	이전 용량보다 1단계 낮은 용량으로 이 약의 치료를 다시 시작한다.
• 이후에 발생하는 각각의 <25 x 10^9/L로의 감소	이 약 치료를 중단한다.
• 혈소판 수 ≥50 x 10^9/L로의 회복	이전 용량보다 1단계 낮은 용량으로 이 약의 치료를 다시 시작한다.
발진	
등급 2-3의 발진	이 약의 중지 혹은 중단을 고려해야 한다
등급 4 또는 물집 (맥관부종, 아나필락시스 반응, 박탈성 또는 수포성의 발진, 스티븐스-존슨 증후군 혹은 독성표피괴사용해 또는 호산구 증가와 전신증상을 동반한 약물 발진 증후군(DRESS 증후군)이 의심될 경우)	영구적으로 치료를 중단한다 (사용상 주의사항 참조).
기타	
기타의 등급 3 이상의 이 약과 관련된 이상사례	이상반응이 ≤등급 2로 해소될 때까지 이 약의 투여를 중단한다. 1단계 낮은 용량으로 투여를 재개한다.

*ANC - 절대 호중구수 (Absolute Neutrophil Count)

호중구 감소증의 경우 성장인자(growth factors)의 사용을 고려해야 한다.

표3. 이 약의 용량 감량 단계

용량 단계	이 약의 용량
시작 용량	4 mg
1단계 감량	3 mg
2단계 감량	2 mg

3단계 감량	1 mg

1 mg으로 감량한 후에 이상반응이 발생한 경우에는, 해당 의약품이 중단되어야 한다.

보르테조밉의 용량 조절 또는 중단

이상 반응과 관련한 보르테조밉의 용량 조절에 대해서는, 의료진은 보르테조밉의 국내 허가사항에 따라야 한다.

덱사메타손의 용량 조절 또는 중단

덱사메타손의 이상반응과 관련된 용량 중단 및 감량에 대한 지침의 개요가 아래 표4와 5에 기술되어 있다.

표4. 덱사메타손의 용량 조절에 관한 지침

독성	**용량 조정**
소화불량 = 등급 1-2	용량을 유지하고 히스타민 (H2) 차단제 또는 상응하는 약물로 치료한다. 증상이 지속되는 경우, 용량을 1 단계 감량한다.
소화불량 ≥등급 3	증상이 조절될 때까지 투약을 중단한다. 히스타민 (H2) 차단제 또는 상응하는 약물을 추가하고, 투여가 재개될 경우 용량을 1 단계 감량한다.
부종 ≥등급 3	필요할 경우, 이뇨제를 사용하고, 용량을 1 단계 감량한다.
혼동 또는 기분 변화 ≥등급 2	증상이 해소될 때까지 투약을 중단한다. 투여가 재개될 경우, 용량을 1 단계 감량한다.
근 무력 ≥등급 2	근 무력이 ≤등급 1이 될 때까지 투약을 중단하다. 1 단계 감량된 용량으로 투여를 재개한다.
고혈당증 ≥등급 3	용량을 한 단계 감량한다. 필요할 경우, 인슐린 또는 경구용 혈당 강하제로 치료한다.
급성 췌장염	환자의 덱사메타손 치료요법을 중단한다.
기타 ≥등급 3의 덱사메타손과 관련이 있는 이상반응	이상반응이 ≤등급 2로 해소될 때까지 덱사메타손 투약을 중지한다. 1 단계 감량된 용량으로 투여를 재개한다.

만약 독성으로부터의 회복에 14일 이상이 걸릴 경우, 이전 용량보다 1단계 낮은 용량으로 투여를 재개한다.

표5. 덱사메타손 용량 감량 단계

	≤75세 주기 1~8 : 각 21일 치료주기의 제 1,2,4,5,8,9,11,12일 주기 9 이상 : 각 21일 치료주기의 제 1,2,8,9일	>75세 주기 1~8 : 각 21일 치료주기의 제 1,2,4,5,8,9,11,12일 주기 9 이상 : 각 21일 치료주기의 제 1,2,8,9일
초회용량	20mg	10mg
1단계 감량	12mg	6mg
2단계 감량	8mg	4mg

75세 이하에서 덱사메타손 8mg, 75세 초과에서 덱사메타손 4mg에 내약성을 보이지 않으면 덱사메타손의 투여를 중지해야한다.

2. 이전에 레날리도마이드와 보르테조밉을 포함한 최소 2가지 치료를 받고, 재발 또는 불응한 환자의 치료에 덱사메타손과 병용용법

이 약의 초기 권장 용량은 반복되는 28일 주기로 제 1일~21일에 1일 1회 4mg을 경구로 투여하는 것이다. 덱사메타손의 권장 용량은 각 28일 치료 주기의 제 1일, 8일, 15일 및 22일에 1일 1회 40mg을 경구투여 한다.

이 약과 덱사메타손의 병용요법은 질병이 진행되거나, 수용 불가능한 독성이 발생할 때까지 지속한다.

이 약의 용량 조절 또는 중단

이상반응과 관련된 이 약의 용량 중단 및 감량에 대한 지침은 표2와 3을 따른다.

덱사메타손의 용량 조절 또는 중단

덱사메타손의 이상반응과 관련된 용량 중단 및 감량에 대한 지침은 표4를 따른다. 덱사메타손의 이상반응과 관련된 용량 중단 및 감량에 대한 지침의 개요는 아래 표6에 기술되어 있다.

표 6. 덱사메타손의 용량 조절에 관한 지침

	≤75세 각 28일 치료주기의 제 1일, 8일, 15일 및 22일	>75세 각 28일 치료주기의 제 1일, 8일, 15일 및 22일
초회용량	40mg	20mg
1단계 감량	20mg	12mg
2단계 감량	10mg	8mg

75세 이하에서 덱사메타손 10mg, 75세 초과에서 덱사메타손 8mg에 내약성을 보이지 않으면 덱사메타손의 투여를 중지해야한다.

[사용상의 주의사항]

1. 경고

1) 배태자 독성

기형유발이 예상되므로, 이 약은 임신 중에 복용해서는 안 된다. 이 약은 구조적으로 탈리도마이드와 관련성이 있다. 탈리도마이드는 인간에게 중증의 치명적인 선천적 기형을 초래하는 기형 유발 물질(teratogen)로 알려져 있다. 주요 기관형성 기간 중에 투여되는 경우, 이 약은 쥐와 토끼 모두에서 발생독성이 있는 것으로 확인되었다.

환자에게 임신 가능성이 없다는 신뢰할만한 증거가 없는 경우에는, 모든 환자들에 대해 임신예방프로그램의 조건들이 충족되어야 한다.

2) 이 약의 기형발생 독성 때문에 이 약이 태아에 노출되는 것을 막기 위하여 임신예방프로그램에 등록한 의사와 약사만이 처방 및 조제할 수 있고, 이 프로그램에서 정하고 있는 사항에 동의하고, 서명한 환자에 한하여 처방할 수 있다. 환자들은 이 프로그램을 준수하여야 한다. 제조사로부터 동 프로그램에 대한 자세한 정보를 제공받아야 한다. 임신 가능성이 있는 여성에서 이 약을 투여하기 전에 2번의 음성 임신 진단 검사 결과를 얻어야 한다. (임신 진단 검사는 사용상 주의사항 중 '5. 일반적 주의' 항을 참조).

가임기 여성의 경우 이 약 치료 4주 전과, 치료 중, 치료 종료 후 4주까지의 기간 동안 이성간 성교를 삼가거나 적어도 적절한 피임법 중 최소한 두 가지 이상의 방법으로 피임을 해야 한다. (적절한 피임법은 사용상 주의사항 중 '5. 일반적 주의' 항을 참조).

3) 혈액학적 독성

재발성/불응성 다발골수종 환자에서 가장 흔하게 보고된 등급 3 또는 4의 혈액학적 이상반응은 호중구 감소증이며, 빈혈 및 혈소판 감소증이 그 뒤를 이었다. 환자들의 혈액학적 이상반응, 특히 호중구 감소증에 대해 관찰되어야 한다. 환자들에게는 발열 반응에 대해 즉시 보고하도록 권고되어야 한다. 특히 출혈 위험성을 증가시키는 것으로 알려진 의약품을 동시에 사용하는 경우, 의사들은 비출혈을 포함한 출혈의 징후에 대해 환자들을 관찰해야 한다. 베이스라인, 초기 8주 동안엔 주 1회, 그리고 이후로는 1개월 간격으로 전체 혈구수 측정 결과가 관찰되어야 하며 용량 조절이 필요할 수 있다.(용법용량 참조) 환자들은 혈액제제 및/또는 성장인자(growth factor)의 투여가 필요할 수 있다.

4) 혈전색전성 질환

덱사메타손과 함께 이 약을 투여 받은 환자들에서 정맥 혈전색전성 질환(주로 심부정맥 혈전증과 폐색전증) 및 동맥 혈전성 질환이 발생했다. 혈전증의 기왕력을 포함하여 알려진 혈전색전증의 위험인자들을 가지는 환자들은 철저하게 관찰되어야 한다. 조정 가능한 위험인자들(예. 흡연, 고혈압 및 고지혈증)을 최소화하기 위해 조치가 취해져야 한다. 환자 및 의사는 혈전색전증의 징후 및 증상을 관찰하도록 권고되어진다. 환자들에게는 호흡곤란, 흉통, 팔 또는 다리 부종과 같은 증상이 발생하는 경우 치료를 받도록 지시하여야 한다. 특히 추가적인 혈전성 위험인자를 가진 환자들의 경우, 항응고 치료(금기가 아닌 경우)가 권장된다(아세틸살리실산(acetylsalicylic acid), 와파린 (warfarin), 헤파린(heparin), 또는 클로피도그렐(clopidogrel)). 예방적 조치를 취할 것인지에 대한 결정은 개별 환자의 기저 위험인자들을 주의 깊게 평가한 후에 이루어져야 한다. 임상시험에서, 환자들은 예방목적의 아세틸살리실산 또는 대체 가능한 항혈전 치료를 받았다.

적혈구 생성제의 사용은 혈전색전증을 포함한 혈전성 독성 발생의 위험을 수반한다. 따라서 혈전색전성 질환의 위험을 증가시킬 수 있는 다른 제제들뿐만 아니라 적혈구 생성제(Erythropoietic agent)들은 신중하게 사용되어야 한다.

5) 이차 원발성 악성 종양

이차 원발성 악성종양이 이 약을 투여받고 있는 환자들에서 보고된 바 있다. 의료진은 이차 원발성 악성종양의 발생에 대한 표준 암 검진을 통하여 이 약의 투여 전 및 투여 중 환자들을 주의 깊게 평가하고 지시된 대로 치료를 시작해야 한다.

6) 어지러움 및 혼동

이 약 투여 후 어지러움 및 혼동상태가 보고된 바 있다. 환자들은 어지러움 또는 혼동이 문제가 될 수 있는 상황을 피해야 하며, 먼저 의사의 진찰을 받지 않고 어지럼증 또는 혼동을 초래할 수 있는 다른 의약품을 복용해서는 안 된다.

7) 알러지반응 및 중증피부반응

맥관 부종, 아나필락시스 반응 및 스티븐스-존슨 증후군, 독성표피괴사용해 또는 호산구 증가와 전신증상을 동반한 약물발진 증후군(DRESS 증후군)을 포함한 중증 피부 반응이 보고되었다.

탈리도마이드나 레날리도마이드와 연관된 중증 피부 반응의 기왕력이 있는 환자는 임상시험에서 배제되었으며 과민반응의 위험성이 크므로 이 약을 투여하지 말아야 한다.

2~3 등급 피부 발진시 이 약의 중지 혹은 중단을 고려해야 한다. 맥관 부종, 아나필락시스 반응, 4 등급 발진, 박탈성 혹은 수포성 발진이 발생한 경우나 스티븐스-존슨 증후군 혹은 독성표피괴사용해 또는 DRESS 증후군이 의심될 경우 치료를 중단해야 하며, 이런 반응이 중단된 후에도 치료를 재개해서는 안된다.

처방의는 환자에게 이러한 반응의 징후와 증상에 대해 알려야 하며 만일 이러한 증상이 나타났을 경우 환자에게 즉시 의학적 조치를 구하도록 조언해야 한다.

DRESS 증후군은 간염, 신장염, 폐렴, 심근염 또는 심낭염과 같은 전신 합병증을 동반한 림프절 병증, 피부 반응(발진 또는 박리성 피부염), 호산구 증가증, 발열을 나타낼 수 있다. 이러한 반응은 치명적일 수 있다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 임부

2) 임신의 가능성이 있는 여성

대체치료제가 없는 경우, 임신 가능성이 있는 여성에게 충분하게 주의사항을 알려 임신을 피할 수 있도록 하고 투여한다. 임신 가능성이 있는 여성 환자는 임신 진단 검사를 받아야 한다(감도는 최소 25mIU/mL). 첫 번째 검사는 이 약 치료 시작 10-14일 전에, 두 번째 검사는 이 약의 치료 시작 전 24시간 이내에, 그 후에는 매달 임신검사를 실시한다. 환자의 월경예정일이 지났거나 생리출혈에 이상소견이 보이면 임신진단 검사를 하고 전문가의 상담을 받아야 한다. 만일 임신이 확인되면 이 약 복용을 즉시 중단해야 한다. 이런 경우에는 환자는 정밀 검사를 위해 산부인과 전문의에게 진찰 받아야 한다.

3) 적절한 피임을 할 수 없거나 사용할 의사가 없는 남성

4) 이 약 및 이 약의 다른 성분에 과민반응이 있는 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 말초신경 병증 환자

2) 중증의 심기능 장애 환자 : 중증의 심기능 장애(울혈성 심부전(NY 심장학회 Class III또는 IV), 임상시험 시작 12개월 이내의 심근경색, 불안정협심증이나 조절이 안 되는 협심증)를 가지고 있는 환자는 임상시험에서 제외되었다. 주로 기존 심장 질환이 있거나 심장질환 위험 인자가 있는 환자에서 심부전(울혈성 심부전, 폐부종 포함)이 보고되었다. 이 약을 이러한 환자에게 투여할 때 심부전 증상과 증후에 대한 주기적인 모니터링을 포함하여 적절한 주의를 기울여야 한다.

3) 종양 용해 증후군 : 종양 용해 증후군이 발생할 수 있으며, 종양 용해 증후군의 위험이 가장 큰 환자는 투여 전 종양 부담(tumor burden)이 큰 환자들이다. 이러한 환자는 주의 깊게 관찰해야 하며 적절한 주의를 기울여야 한다.

4) 신장애 환자 : 투석이 필요한 중증 신장애 환자들은 정상 신기능을 지닌 환자에 비해, 이 약의 AUC가 38%, 중대한 이상반응 발생률이 64% 증가하였다. 그러므로, 이러한 환자에서는 1일 1회 3mg의 시작 용량이 권장된다. 투석일에는 투석하는 동안 이 약의 노출이 급격하게 감소할 수 있기 때문에 투석 후 이 약을 투여하도록 한다.

5) 간장애 환자 : 이 약은 간장애 있는 환자를 대상으로 연구된 바 없다. 혈청 총 빌리루빈이 2.0 초과인 환자는 임상시험에서 제외되었다. 간부전이 있는 환자들은 이상반응에 대해 신중히 관찰해야 한다.

6) 탈리도마이드 또는 레날리도마이드와 관련된 중대한 과민반응의 기왕력이 있는 환자

7) 감염 : 이 약과 덱사메타손을 병용 투여받은 이전에 B형 간염 바이러스(HBV)에 감염된 적이 있는 환자에서 B형 간염 재활성화가 보고되었다. 일부 사례는 급성 간 부전으로 진행되었고, 이 약의 중단을 초래하였다. 이 약의 치료를 시작하기 전에 HBV 상태를 확인해야 한다. HBV 감염 검사에서 양성인 환자는 B형 간염 치료 전문가와의 상담이 권장된다. HBsAg에 음성이나 anti-HBc가 양성인 환자를 포함하여 이전에 HBV에 감염된 적이 있는 환자에게 이 약과 덱사메타손을 병용 투여할 때에는 주의를 기울여야 한다. 이러한 환자들은 치료기간 동안 HBV 감염 활성화의 징후 및 증상에 대해 면밀하게 모니터링 되어야 한다.

8) 진행성 다초점 백질뇌병증 : 사망을 포함하여 진행성 다초점 백질뇌병증이 이 약으로 치료받은 환자에서 보고되었다. 진행성 다초점 백질뇌병증은 이 약으로 치료를 시작하고 수개월에서 수년 후에 보고되었다. 일반적으로 덱사메타손과 병용 투여받거나 이전에 다른 면역억제 화학요법제를 받은 환자에서 보고되었다. 의료진은 환자들을 주기적으로 모니터링하여야 하며 신경 증상, 인지 또는 행동 증상 또는 증후가 새롭게 나타나거나 악화되는 환자들에 대해서는 진행성 다초점 백질뇌병증의 감별진단을 고려하여야 한다. 또한, 환자가 알지 못하는 증후를 면밀히 관찰할 수 있도록 받고 있는 치료법에 대해 환자의 배우자와 보호자에게 알리도록 조언해야 한다.

진행성 다초점 백질뇌병증의 진단은 신경학적 검사, 뇌의 자기공명영상 및 뇌척수액에서 John Cunningham 바이러스의 DNA를 중합효소연쇄반응(PCR)으로 검사 또는 John Cunningham 바이러스 검사를 위한 뇌생검에 근거하여야 한다. 대체 진단법이 확립되어 있지 않은 경우에는 추가 후속조치

및 평가가 진행되어야 한다.
만일 진행성 다초점 백질뇌병증이 의심될 경우에는 진행성 다초점 백질뇌병증이 배제될 때까지 이 약 치료를 보류하여야 한다. 진행성 다초점 백질뇌병증이 확진될 경우 이 약은 영구 중단하여야 한다.

4. 이상반응

1) 이 약과 보르테조밉 및 덱사메타손 병용요법에서의 약물 이상반응

가장 흔히 보고된 혈액 및 림프계의 이상반응은 호중구 감소증(46.8%), 혈소판 감소증(36.7%) 및 빈혈(28.4%)이었다. 가장 흔하게 보고된 이상반응은 말초 감각 신경병증(47.8%)이었다. 가장 흔히 보고된 등급 3 또는 4의 이상반응은 호중구 감소증(41.7%), 혈소판 감소증(27.3%) 및 빈혈(14.0%)을 포함하는 혈액 및 림프계 이상반응이었다. 가장 흔히 보고된 중대한 이상반응은 폐렴(11.5%)이었다. 다른 중대한 이상반응으로는 발열(4.0%), 하기도 감염(2.9%), 인플루엔자(2.9%) 및 급성 신장 손상(2.9%)이 보고되었다.

무작위 배정 임상시험(CC-4047-MM-007)에서, 278명의 환자가 이 약, 보르테조밉 및 덱사메타손을 용법용량 항의 투약 일정에 따라 투여 받았다.

이 약과 보르테조밉 및 덱사메타손으로 치료받은 환자들에서 관찰된 이상반응을 전체 이상반응 및 등급 3 또는 4의 이상반응에 대해 기관계(system organ class, SOC) 및 빈도로 아래 표에 나열하였다.

이상반응의 빈도는 최근의 가이드라인에 따라 정의되었으며, 매우 흔함 (≥1/10), 흔함 (≥1/100~<1/10) 및 흔하지 않음 (≥1/1,000~<1/100)으로 정의하였다.

표1. 임상시험 MM-007에서 이 약과 보르테조밉 및 덱사메타손 병용요법으로 치료된 환자에서 보고된 이상반응

기관계	전체 이상반응/빈도	등급 3 또는4 이상반응/빈도
감염증	<u>매우 흔함</u> 폐렴 기관지염 상기도 감염 바이러스성 상기도 감염 <u>흔함</u> 패혈증 패혈성 쇼크 클로스트리디움 디피실레 결장염 기도 감염 하기도 감염 폐 감염 인플루엔자	<u>매우 흔함</u> 폐렴 <u>흔함</u> 패혈증 패혈성 쇼크 클로스트리디움 디피실레 결장염 기관지염 상기도 감염 기도 감염 하기도 감염 폐 감염 인플루엔자 세기관지염 요도 감염

	기관지염 요도 감염	
양성, 약성 및 분류되지 않은 신생물 (낭종 및 폴립 포함)	<u>흔함</u> 기저세포암종	
혈액 및 림프계 장애	<u>매우 흔함</u> 호중구 감소증 혈소판 감소증 백혈구 감소증 빈혈 <u>흔함</u> 발열성 호중구 감소증 림프구 감소증	<u>매우 흔함</u> 호중구 감소증 혈소판 감소증 빈혈 <u>흔함</u> 발열성 호중구 감소증 백혈구 감소증 림프구 감소증
대사 및 영양장애	<u>매우 흔함</u> 저칼륨혈증 고혈당증 <u>흔함</u> 저마그네슘혈증 저칼슘혈증 저인산혈증 고칼륨혈증 고칼슘혈증	<u>흔함</u> 저칼륨혈증 고혈당증 저마그네슘혈증 저칼슘혈증 저인산혈증 고칼륨혈증 고칼슘혈증
정신과 장애	<u>매우 흔함</u> 불면 <u>흔함</u> 우울	<u>흔함</u> 우울 불면
신경계 이상	<u>매우 흔함</u> 말초 감각 신경변증 어지러움 진전 <u>흔함</u> 실신	<u>흔함</u> 실신 말초 감각 신경변증 말초 감각운동 신경병증 <u>흔하지 않음</u> 어지러움

	말초 감각운동 신경변증 지각 이상 미각 이상	진전
안과 질환	<u>흔함</u> 백내장	<u>흔함</u> 백내장
심장 이상	<u>흔함</u> 심방 세동	<u>흔함</u> 심방 세동
혈관계 장애	<u>흔함</u> 심부 정맥 혈전증 저혈압 고혈암	<u>흔함</u> 저혈압 고혈압 <u>흔하지 않음</u> 심부 정맥 혈전증
호흡기, 흉부 및 종격 장애	<u>매우 흔함</u> 호흡곤란 기침 <u>흔함</u> 폐 색전증	흔함 폐 색전증 호흡곤란
위장관 장애	<u>매우 흔함</u> 설사 구토 오심 변비 <u>흔함</u> 복부 통증 상복부 통증 구내염 구강 건조 복부 팽만	<u>흔함</u> 설사 구토 복부 통증 변비 <u>흔하지 않음</u> 상복부 통증 구내염 오심 복부 팽만
피부 및 피하조직 장애	<u>흔함</u> 발진	<u>흔함</u> 발진

근골격계 및 결합조직 장애	매우 흔함 근육 약화 등 통증 흔함 뼈 통증 근경련	흔함 근육 약화 등 통증 흔하지 않음 뼈 통증
신장 및 비뇨기 장애	흔함 급성 신장 손상 만성 신장 손상 소변 정체	흔함 급성 신장 손상 만성 신장 손상 소변 정체
전신 및 투여부위 장애	매우 흔함 피로 발열 말초 부종 흔함 심장에서 기인하지 않은 가슴 통증 부종	흔함 피로 발열 심장에서 기인하지 않은 가슴 통증 말초 부종 부종
검사치	흔함 알라닌 아미노전이효소(alanine aminotransferase) 증가 체중 감소	흔함 체중 감소 흔하지 않음 알라닌 아미노전이효소(alanine aminotransferase) 증가
손상, 중독 및 치료 중 합병증	흔함 낙상	흔하지 않음 낙상

2) 이 약과 덱사메타손 병용요법에서의 약물 이상반응

임상시험에서 가장 흔히 보고된 이상반응은 빈혈(45.7%), 호중구 감소증(45.3%) 및 혈소판 감소증(27%)을 포함한 혈액 및 림프계 질환이었고, 피로(28.3%), 발열(21%) 및 말초 부종(13%)을 포함한 전신 및 투여부위 이상반응과 폐렴(10.7%)을 포함한 감염증이 보고되었다. 말초 신경병증의 이상반응은 12.3%의 환자에서, 그리고 정맥 색전 또는 혈전성(VTE) 이상반응은 3.3%의 환자에서 보고되었다.

가장 흔히 보고된 등급 3 또는 4의 이상반응은 호중구 감소증(41.7%), 빈혈(27%) 및 혈소판

감소증(20.7%)을 포함하는 혈액 및 림프계 이상반응이었고, 폐렴(9%)을 포함한 감염증과 피로(4.7%), 발열(3%) 및 말초 부종(1.3%)을 포함한 전신 및 투여부위 이상반응이 보고되었다.
가장 흔히 보고된 중대한 이상반응은 폐렴(9.3%)이었다. 다른 중대한 이상반응으로는 발열성 호중구 감소증(4.0%), 호중구 감소증(2.0%), 혈소판 감소증(1.7%) 및 정맥색전 또는 혈전성 이상반응(1.7%)이 보고되었다.
이상반응은 이 약의 처음 2회 치료 주기 내에 보다 자주 발생하는 경향이 있었다.
무작위 임상시험(CC-4047-MM-003)에서, 302명의 재발성 및 불응성 다발골수종 환자가 주 1회 덱사메타손 40mg과 병용하여 이 약을 각 28일 주기 중 21일 동안 1일 1회 투여 받았다.
이 약과 덱사메타손으로 치료받은 환자들에서 관찰된 이상반응이 전체 이상반응 및 등급 3 또는 4의 이상반응에 대해 기관계(system organ class, SOC) 및 빈도로 아래 표에 나열하였다.
이상반응의 빈도는 임상시험 CC-4047-MM-003 (n=302)의 이 약과 덱사메타손의 병용 치료군에서 관찰된 것이다. 빈도는 매우 흔함 (≥1/10), 흔함 (≥1/100~<1/10) 및 흔하지 않음 (≥1/1,000~<1/100)으로 정의하였다.

표2. 임상시험 MM-003에서 이 약과 덱사메타손 병용요법으로 치료된 환자에서 보고된 이상반응

기관계	**전체 이상반응/빈도**	**등급 3 또는4 이상반응/빈도**
감염증	**<u>매우 흔함</u>** 폐렴 **<u>흔함</u>** 호중구 감소성 패혈증 기관지 폐렴 기관지염 기도 감염 상기도 감염 비인두염	 **<u>흔함</u>** 호중구 감소성 패혈증 폐렴 기관지 폐렴 기도 감염 상기도 감염 **<u>흔하지 않음</u>** 기관지염
혈액 및 림프계 장애	**<u>매우 흔함</u>** 호중구 감소증 혈소판 감소증 백혈구 감소증 빈혈 **<u>흔함</u>** 발열성 호중구 감소증	**<u>매우 흔함</u>** 호중구 감소증 혈소판 감소증 빈혈 **<u>흔함</u>** 발열성 호중구 감소증

	범혈구감소증	백혈구 감소증 범혈구감소증
대사 및 영양장애	**매우 흔함** 식욕 감소 **흔함** 고칼륨혈증 저나트륨혈증	 **흔함** 고칼륨혈증 저나트륨혈증 **흔하지 않음** 식욕 감소
정신과 장애	**흔함** 혼동상태	**흔함** 혼동상태
신경계 이상	**흔함** 의식수준 저하 말초감각 신경병증 어지러움 진전	**흔함** 의식수준 저하 **흔하지 않음** 말초감각 신경병증 어지러움 진전
귀 및 미로 장애	**흔함** 현기증	**흔함** 현기증
혈관계 장애	**흔함** 심부정맥 혈전증	 **흔하지 않음** 심부정맥 혈전증
호흡기, 흉부 및 종격 장애	**매우 흔함** 호흡곤란 기침 **흔함** 폐 색전증	 **흔함** 호흡곤란 **흔하지 않음**

		폐 색전증 기침
위장관 장애	**<u>매우 흔함</u>** 설사 오심 변비 **<u>흔함</u>** 구토	 **<u>흔함</u>** 설사 구토 변비 **<u>흔하지 않음</u>** 오심
간 담도계 장애	**<u>흔하지 않음</u>** 고빌리루빈혈증a	**<u>흔하지 않음</u>** 고빌리루빈혈증
피부 및 피하조직 장애	**<u>흔함</u>** 발진 가려움증	**<u>흔함</u>** 발진
근골격계 및 결합조직 장애	**<u>매우 흔함</u>** 뼈 통증 근경련	 **<u>흔함</u>** 뼈 통증 **<u>흔하지 않음</u>** 근경련
신장 및 비뇨기 장애	**<u>흔함</u>** 신부전 소변 정체	**<u>흔함</u>** 신부전 **<u>흔하지 않음</u>** 소변 정체
생식기계 및 유방 장애	**<u>흔함</u>** 골반통	**<u>흔함</u>** 골반통
전신 및 투여부위 장애	**<u>매우 흔함</u>**	

	피로 발열 말초 부종	 **<u>흔함</u>** 피로 발열 말초 부종
검사치	**<u>흔함</u>** 호중구수 감소 백혈구수 감소 혈소판수 감소 알라닌 아미노전이효소(alanine aminotransferase) 증가	**<u>흔함</u>** 호중구수 감소 백혈구수 감소 혈소판수 감소 알라닌 아미노전이효소(alanine aminotransferase) 증가

a: CC-4047-MM-002 연구에서 보고된 이상반응

3) 배태자독성 : 이 약은 구조적으로 탈리도마이드와 관련이 있다. 탈리도마이드는 인간에게 중증의 치명적인 선천적 기형을 초래하는 기형 유발 물질(teratogen)로 알려져 있다. 주요 기관형성 기간 동안에 투여된 경우, 이 약은 쥐와 토끼 모두에서 발생독성이 있는 것으로 나타났다. 이 약을 임신 중에 복용하는 경우, 인간에게 기형 유발이 예상된다.

4) 호중구 감소증 및 혈소판 감소증 : 임상시험에서 이 약과 병용요법을 투여 받은 환자의 46.8%(등급 3 또는 4는 41.7%)에서 호중구 감소증이 발생하였다. 호중구 감소증으로 치료중단에 이르지 않았으며 중대한 것은 흔하지 않게 보고되었다.

발열성 호중구 감소증은 3.2~6.7%의 환자에서 보고되었고 1.8~4.0%의 환자에서 중대한 것으로 보고되었다.

임상시험에서 이 약과 병용요법을 투여 받은 환자의 27.0~36.7%(등급 3 또는 4는 20.7~27.3%)에서 혈소판 감소증이 발생하였다. 0.7%의 환자에서 혈소판 감소증으로 치료를 중단하였으며 중대한 것은 0.4~1.7% 환자에서 보고되었다.

호중구감소증과 혈소판감소증은 이 약의 치료 2주기 이내에 주로 발생하는 경향이 있었다.

5) 감염증 : 감염증은 가장 흔한 비혈액학적 독성으로 임상시험에서 이 약과 병용요법을 투여 받은 환자의 55.0~80.2%(등급 3 또는 4는 24.0~30.9%)에서 감염이 발생하였다. 상기도 감염과 폐렴이 가장 흔하게 발생하는 감염증이었고 2.7~4.0%에서 치명적인 감염증(등급 5)이 발생하였다 2.0~2.9%의 환자는 감염증으로 인해 치료중단에 이르렀다.

6) 혈전색전성 질환 :

임상시험의 모든 환자들에게 아세틸살리실산(및 고위험 시험대상자들의 경우 다른 항응고제)을 사용한 예방이 필수적으로 시행되었고, 항응고제 요법(금기가 아닌 경우)이 권장된다.

임상시험에서 이 약과 병용요법을 투여 받은 환자의 3.3~11.5%(등급 3 또는 4는 1.3~5.4%)에서 정맥 혈전 색전증이 발생하였다. 중대한 정맥 혈전 색전증은 1.7~4.3%의 환자에서 보고되었으며 치명적인

경우는 없었으며, 1.8%의 환자는 정맥 혈전 색전증으로 인해 치료를 중단하였다.

7) 말초 신경병증

이 약과 덱사메타손과의 병용요법: 등급 2 이상의 진행성 말초 신경병증이 있는 환자들은 임상시험에서 제외되었다. 이 약과 저용량의 덱사메타손을 투여 받은 환자 중 12.3%와 고용량의 덱사메타손을 투여 받은 10.7%의 환자에서 대부분 등급 1 또는 2의 말초 신경병증이 발생하였다. 이 약과 저용량의 덱사메타손을 투여 받은 환자 중 1.0%와 고용량의 덱사메타손을 투여 받은 환자 중 1.3%에서 등급 3 또는 4의 반응이 발생하였다. 임상시험에서 중대한 것으로 보고된 말초 신경병증은 없었고 0.3%의 환자에서 말초 신경병증으로 인한 투약 중단이 있었다.

말초 신경병증의 유발될 때까지의 시간(중앙값)은 2.1주로서, 0.1주에서 48.3주로 서로 달랐다. 발병까지의 시간(중앙값)은 이 약과 저용량의 덱사메타손을 투여 시에 비해 고용량의 덱사메타손을 투여 받은 환자에서 더 짧았다.(각각 2.1주 및 1.3주)

증상 해소까지의 시간(중앙값)은 이 약과 저용량의 덱사메타손을 투여 받은 환자에서 22.4주, 고용량의 덱사메타손을 투여 받은 환자에서 13.6주였다. 95% 신뢰구간의 하한은 이 약과 저용량의 덱사메타손을 투여 받은 환자에서 5.3주, 고용량의 덱사메타손을 투여받은 환자에서 2.0주였다.

<u>이 약과 보르테조밉 및 덱사메타손과의 병용요법</u> : 무작위 배정 전 14일 이내에 통증이 있으면서 등급 2 이상의 진행성 말초 신경병증이 있는 환자들은 임상시험에서 제외되었다. CC-4047-MM-007 임상시험에서, 이 약과 보르테조밉 및 저용량의 덱사메타손을 투여 받은 환자 중 55.4%와 보르테조밉 및 저용량의 덱사메타손을 투여 받은 43.3%의 환자에서 말초 신경병증이 발생하였다. 이 약과 보르테조밉 및 저용량의 덱사메타손을 투여 받은 환자 중 10.8%와 보르테조밉 및 저용량의 덱사메타손을 투여 받은 환자 중 5.2%에서 등급 3의 말초 신경병증이 발생하였다. 이 약과 보르테조밉 및 저용량의 덱사메타손을 투여 받은 환자 중 0.7%와 보르테조밉 및 저용량의 덱사메타손을 투여 받은 환자에서 발생하지 않은 등 등급 4의 말초 신경변증은 드물지 않게 발생하였다. 말초 신경병증을 경험한 환자의 약 30%가 베이스라인에서 말초 신경병증의 병력을 가지고 있었다. 말초 신경병증으로 환자의 12.9%가 보르테조밉을, 1.8%가 이 약을, 그리고 2.2~8.9%가 덱사메타손을 투약 중단하였다.

8) 알러지반응 및 중증피부반응 :

맥관 부종, 아나필락시스 반응 및 스티븐스-존슨 증후군, 독성표피괴사용해 또는 호산구 증가와 전신증상을 동반한 약물발진 증후군(DRESS 증후군)을 포함한 중증 피부 반응이 보고되었다. 탈리도마이드나 레날리도마이드와 연관된 중증 피부 반응의 기왕력이 있는 환자는 이 약을 투여하지 말아야 한다.

9) 시판후조사 : 이 약의 전세계 시판후조사에서 다음의 이상반응들이 확인되었다: 범혈구감소증, 종양용해증후군(TLS), 알러지반응(예를 들어 맥관 부종, 담마진), 고형장기이식거부반응, 간 효소 수치 상승, 간 부전(치명적인 사례 포함), B형 간염 바이러스 재활성화, 대상포진, 위장관 출혈, 기저세포암, 피부편평세포암, 스티븐스-존슨 증후군, 독성표피괴사용해, 호산구 증가와 전신 증상을 동반한 약물 발진 증후군(DRESS 증후군), 거미막하출혈(국내 중대한 이상 사례 분석평가 결과). 이 이상반응들은 자발적으로 보고되었기 때문에, 신뢰성 있는 빈도의 추정 및 이상반응과 이 약과의 연관성을 설명하는 것이 항상 가능하지는 않다.

5. 일반적 주의

1) 이 약은 다음과 같은 임신예방프로그램에 의하여 약물의 처방, 공급, 조제, 투약이 관리 되어야 한다.

투약 환자를 다음의 위험 범주로 구분하여 임신을 예방한다.:

– 가임 여성 (임신 가능성이 있는 여성) 환자

– 비-가임 여성 (임신 가능성이 없는 여성) 환자

– 남성 환자

(1) 가임 여성 (임신 가능성이 있는 여성) 환자

이 약의 잠재적인 최기형성 위험이 있으므로 태아 노출은 반드시 피해야 한다. 가임 여성 환자(무월경 상태 혹은 불규칙한 월경이 있는 경우를 포함)는 다음 사항을 준수해야 한다.

이 약 치료 시작 전 최소 4주 전부터, 치료를 받는 동안 (치료를 일시 중단한 기간 포함), 그리고 치료 종료 후 최소 4주까지의 기간 동안 두 가지의 신뢰할 수 있는 피임법을 사용해야 한다. 또는 철저하고 지속적으로 이성간 성교를 삼가야 한다.

임신 상태가 아님을 확인하기 위하여, 가임 여성 환자는 이 약의 치료를 시작하기 전, 치료를 받는 동안, 그리고 치료 이후, 의학적 관리 하에서 음성 임신 진단 검사 결과(최소 민감도 25 mIU/mL)를 얻어야 한다.

· 1차 검사는 이 약 치료 시작 10-14일 전에, 2차 검사는 치료 시작 전 24 시간 이내에 실시해야 한다.

· 치료를 받는 동안, 임신 진단 검사는 4주 간격으로 실시해야 한다.(난관 불임술을 실시한 것으로 확인된 경우 제외)

· 최종 임신 진단 검사는 이 약 치료 종료 후 4주 시점에 실시해야 한다.

효과적인 피임법을 사용하지 않거나 환자가 지속적인 금욕을 실시하지 않는다면, 해당 환자는 피임을 시작하기 위하여 적절한 교육을 받은 보건의료 전문가에게 의뢰하여 피임에 대한 조언을 받도록 해야 한다.

※ 적절한 피임법

- 매우 효과적인 방법 : 자궁 내 장치, 호르몬 요법 (호르몬 임플란트, levonorgestrel을 방출하는 자궁 내 시스템, medroxyprogesterone acetate 데포 주사, 배란 억제 progesterone 함유 정제), 난관 결찰술, 남성의 정관절제술

- 효과적인 방법 : 남성의 콘돔 사용, 격막법, 자궁경부 캡

이 약과 덱사메타손을 복용하는 다발골수종 환자에서 정맥 혈관 색전증의 위험이 증가하였으므로, 복합 경구용 피임제의 복용은 권고되지 않는다.

환자는 이 약을 투여 받는 동안 임신이 발생하는 경우 치료를 중단하고 담당 의사에게 즉시 알려야 함을 교육해야 한다.

(2) 비-가임 여성 (임신 가능성이 없는 여성) 환자

다음에 해당되는 여성은 임신 가능성이 없는 것으로 판단되며 임신 검사를 실시하거나 피임법 지도를 받을 필요가 없다.

· 자궁적출술 또는 양측 난소 절제술을 받은 여성

· 환자가 최소 연속 24개월 동안 자연적으로 폐경 된 상태인 경우 (즉, 지난 24개월 동안 계속해서 월경을 하지 않은 경우. 단, 항암 치료 후 무월경인 경우에는 임신 가능성을 배제하지 않음).
처방의사는 해당 환자가 비-가임 여성의 기준을 만족시키는지 여부에 대해 조금이라도 불확실할 경우 산부인과 전문의의 의견을 구하기 위하여 환자를 의뢰해야 한다.
(3) 남성 환자
미량의 이 약이 정액에서 확인되었으므로
· 남성 환자는 파트너가 임신 중이거나, 효과적인 피임법을 사용하지 않는 가임 여성인 경우, (남성 환자가 정관절제술을 받았더라도) 치료를 받는 동안, 용량을 일시 중단한 기간 동안, 그리고 이 약의 치료를 종료한 후 최소 4주 동안 콘돔을 사용해야 한다.
· 남성 환자는 치료를 받는 동안, 용량을 일시 중단한 기간 동안, 그리고 이 약의 치료를 종료한 후 최소 4주 동안 정액이나 정자를 기증해서는 안 된다.
남성 환자에게 이 약을 복용하는 동안 (일시 중단한 기간 포함) 또는 이 약 치료를 종료한 후 4주 이내 파트너가 임신을 하는 경우 자신의 처방의사에게 즉시 알리도록 교육해야 한다.
2) 간질성 폐 질환
폐렴을 포함하여 간질성 폐 질환 및 관련 사례가 보고되었다. 폐 증상의 급성 발병이나 설명하기 어려운 악화가 나타난 환자에 대해 간질성 폐 질환을 배제하기 위한 주의깊은 평가가 수행되어야 한다. 이 약은 이러한 증상을 조사하고 있는 동안에는 중지하여야 하며 만일 간질성 폐 질환으로 확진될 경우 적절한 치료를 시작해야 한다. 이 약은 유익성과 위해성에 대한 철저한 평가 후에 재개하여야 한다.
3) 간장애
알라닌 아미노전이효소(alanine aminotransferase)와 빌리루빈의 특이할만한 증가가 보고되었다. 이 약의 중단을 초래한 간염 또한 보고되었다. 이 약의 치료 시작 후 초기 6개월과 그 이후에는 임상적으로 필요할 때 간 기능의 주기적인 모니터링이 권장된다.
4) 갑상선 장애
갑상선기능저하증 사례가 보고되었다. 치료 시작 전에 갑상선 기능에 영향을 미칠 수 있는 동반질환에 대한 최적의 조절이 권장된다. 치료 시작 전 및 치료 중에 갑상선기능의 모니터링이 권장된다
5) 이 약의 분말이 피부에 닿았을 경우, 즉시 물과 비누를 이용해 철저히 세척해야 한다. 점막에 접촉한 경우 물을 흘려 철저히 씻어낸다. 의료 전문가와 보호자는 이 약을 다룰 때 일회용 장갑을 착용할 것을 권장한다. 장갑을 벗을 때는 피부에 닿는 것을 방지하기 위해 조심스럽게 제거하고 밀봉 가능한 폴리에틸렌 백에 넣고 적절히 폐기해야 한다. 또한 손을 비누와 물로 철저히 씻어야 한다.

6. 상호 작용

1) 다른 의약품에 대한 이 약의 영향 : 이 약은 CYP450 동종효소 또는 수송체들의 기질과 병용 투여되는 경우, 이들 효소의 저해 또는 유도 또는 수송체 저해로 인한 임상적으로 유의한 약동학적 약물-약물 상호작용을 초래할 것으로 예상되지 않는다. 복합 경구 피임제의 약물 동태에 대한 이 약의 잠재적인 영향을 포함하여 약물-약물 상호작용들에 대한 가능성이 임상적으로 평가된 적은

없다.

2) 이 약에 대한 다른 의약품들의 영향 : 이 약은 부분적으로 CYP1A2 및 CYP3A4/5에 의해 대사된다. 이 약은 P-당단백질(P-glycoprotein)의 기질이기도 하다. 강력한 CYP3A4/5 및 P-gp의 저해제인 케토코나졸(ketoconazole) 또는 강력한 CYP3A4/5의 유도제인 카바마제핀(carbamazepine)과 이 약의 병용투여는 이 약의 노출량에 대해 임상적으로 유의한 영향을 미치지 않았다. 케토코나졸이 존재하는 상태에서의 이 약과 강력한 CYP1A2 저해제인 플루복사민(fluvoxamine)의 병용투여는 90% 신뢰구간에서[88%-122%] 이 약과 케토코나졸의 병용투여에 비해 이 약의 노출량을 104%까지 증가시켰다. 이 약을 강력한 CYP3A4 및 P-gp 저해제 존재 하에 강력한 CYP1A2 저해제와 병용하는 경우에는 이 약의 투여량을 50% 감소시킨다.

3) 덱사메타손 : 다발골수종 환자들에게 이 약 최대 4 mg까지의 다회 용량과 20mg~40mg의 덱사메타손(CYP3A4를 포함한 몇몇 CYP 효소들에 대한 경도-중등도의 유도제)의 병용투여는 이 약 단독 투여 시와 비교할 때 이 약의 약물동태에 아무런 영향도 미치지 않았다. 와파린에 대한 덱사메타손의 영향은 알려져 있지 않았고, 치료기간 동안 와파린 농도에 대한 철저한 관찰이 권고된다.

7. 임부, 수유부에 대한 투여

1) 임신 : 인간에 대한 이 약의 기형 유발이 예상된다. 피임을 위한 모든 조건들이 부합된 경우를 제외하고, 이 약은 임신 중과 임신 가능성이 있는 여성에게 사용되어서는 안 된다.

2) 남성 : 이 약은 인간의 정액에 존재하므로 이 약을 복용 중인 남성 환자의 경우, 배우자가 임신 중 또는 임신 가능성이 있고 피임을 하지 않는 경우, 피임법을 사용해야 한다.

3) 수유 : 이 약이 유즙으로 배설되는지의 여부는 알려져 있지 않다. 쥐의 모체에 투여 후 수유중인 쥐의 유즙에서 이 약이 검출되었다. 이 약에 의한 수유 중인 영아에서의 이상반응 가능성이 있으므로 모체에 대한 약의 중요도에 따라 수유 또는 의약품의 중단 여부에 대한 결정이 이루어져야 한다.

4) 이 약은 동물에서 생식능력에 부정적인 영향을 미치며 발생독성을 유발하는 것으로 밝혀졌다. 이 약이 임신한 토끼에게 투여된 후 태반을 통과하며 태자의 혈액에서 검출되었다.

8. 소아에 대한 투여

다발골수종에 대해 0~17세 환자를 대상으로 한 사용 경험은 없다.

9. 고령자에 대한 투여

이 약의 고령자에 대한 용량 조정은 필요하지 않다. 단, 75세 초과 환자의 경우 덱사메타손의 시작 용량은 다음과 같다.

1. 이전에 레날리도마이드를 포함한 한 가지 이상의 치료를 받은 다발골수종 환자의 치료에 보르테조밉 및 덱사메타손과의 병용요법: 1에서 8주기까지 각 21일 치료주기의 제 1일, 2일, 4일, 5일, 8일, 9일, 11일 및 12일에 10mg을 1일 1회 투여한다. 9주기 이상부터 각 21일 치료주기의 제 1일, 2일, 8일 및 9일에 10mg을 1일 1회 투여한다.
2. 이전에 레날리도마이드와 보르테조밉을 포함한 최소 두 가지 치료를 받고, 재발 또는 불응한

다발골수종 환자의 치료에 덱사메타손과 병용요법:각 28일 치료주기의 제 1일, 8일, 15일 및 22일에 20mg을 1일 1회 투여한다.

10. 과량 투여시의 처치

건강한 시험대상자를 대상으로 한 이 약을 단회 50mg까지 투여 시와 다발골수종 환자를 대상으로 이 약을 1일 1회 다회 용량으로 10mg 투여한 결과, 보고된 중대한 이상반응은 없었다.

이 약은 투석에 의해 제거되었다. 과량투여가 발생한 경우, 대증 요법(supportive care)이 권고된다.

11. 운전 및 기계 조작 능력에 대한 영향

이 약은 운전 및 기계 사용 능력에 대해 경미하거나 중등도의 영향을 미칠 수 있다. 이 약의 사용으로 피로, 의식수준 저하, 혼동 및 어지러움이 보고된 바 있다. 만일 이러한 작용이 나타나면, 이 약을 투여 받는 동안 운전, 기계의 사용 및 위험한 업무를 수행하지 않도록 환자에게 알려주어야 한다.

12. 적용상의 주의

1) 심각한 기형유발의 가능성 때문에, 이 약에 노출될 태아의 위험을 최소화하기 위한 임신예방프로그램을 시행한다. 이 약의 처방, 조제, 투약은 동 프로그램의 유통 관리 시스템에 따른다. 환자에게 포말리도마이드를 처방하고자 하는 의사 및 조제하고자 하는 약사는 제조사로부터 이 프로그램에 대한 자세한 정보를 받아야 한다.

2) 이 약은 각 날짜의 동일 시간에 복용해야 하며 캡슐을 개봉하고, 깨뜨리거나 씹어서 복용해서는 안 된다. 이 약은 물과 함께 복용하여야 하며 음식물 섭취와 무관하게 복용할 수 있다. 환자가 이 약의 복용을 잊은 날에는, 다음 날 계획된 정상 처방 용량을 복용해야 한다. 전 날의 건너뛴 용량을 보충하기 위해 환자가 용량을 조절해서는 안 된다.

13. 전문가를 위한 정보

1) 약력학적 특성

작용 기전

포말리도마이드는 직접적인 항 골수종 활성, 면역 조절 활성을 갖고, 다발골수종 세포의 성장을 지원하는 골수 기질 세포를 억제한다. 특이적으로, 포말리도마이드는 조혈 종양세포의 증식을 억제하고 세포 사멸을 유도한다. 또한, 포말리도마이드는 레날리도마이드에 저항성인 다발 골수종 세포주의 증식을 억제하고 레날리도마이드에 감수성이 있는 세포주와 레날리도마이드 저항성 세포주 모두에서 덱사메타손과의 상승 작용으로 종양 세포의 세포 사멸을 유도한다.

포말리도마이드는 T세포-매개 면역과 자연살해(NK)세포-매개 면역을 향상시키고, 단핵구에 의한 전(pro)-염증 사이토카인(예. TNF-α and IL-6)의 생산을 억제한다. 포말리도마이드는 또한 혈관내피 세포의 이동과 부착을 막아 혈관 신생을 억제한다.

2) 약동학적 특성

흡수

포말리도마이드는 흡수되어 2시간에서 3시간 사이에 최대혈장농도에 도달하며, 단회 경구 투여 시 적어도 73%가 흡수되었다. 포말리도마이드의 전신적 노출(곡선 하 면적)은 대략적으로 용량에 비례하여 선형으로 증가하였다. 반복 투여시, 포말리도마이드는 곡선 하 면적기준으로 27-31%의 비율로 축적되었다.

고지방 및 고칼로리 식사와 병용투여시 흡수율이 느려져 평균 혈장 C_{max}가 약 27% 감소하였지만 전반적인 흡수 정도에는 최소한의 영향만을 미쳐 평균 AUC에서 8%의 감소를 초래하였다. 그래서 이 약은 음식 섭취와 관계없이 투여될 수 있다.

분포

포말리도마이드는 항정상태에서 평균 62-138L의 겉보기 분포용적(Vd/F)을 갖는다. 포말리도마이드(2mg)를 1일 1회로 4일간 투여 시, 투여 후 4시간(대략 Tmax)일 때 건강한 지원자의 정액에서 혈장농도의 약 67%로 분포하였다. In vitro에서, 인간 혈장 내의 단백질에 대한 포말리도마이드 거울상 이성질체의 단백결합률은 12-44%이며, 농도에 의존적이지는 않았다.

생체변환

건강한 지원자의 In vivo시험에서 [14C]-포말리도마이드(2mg)를 단회 경구투여하였을 때, 주요 전신 순환 성분은 포말리도마이드였다(혈장 방사성 물질의 70%). 대사체의 방사성은 대사되지 않은 모성분 또는 혈장 전체 방사성의 10% 미만이었다.

배출되는 방사능의 주요 경로는 가수분해 또는 수산화에 이은 글루쿠론산화이다. In vitro에서 CYP1A2와 CYP3A4가 포말리도마이드의 CYP매개 수산화와 관련된 1차 효소이고, 추가적으로 CYP2C19와 CYP2D6가 작용한다.

또한 포말리도마이드는 In vitro에서 P-당단백질의 기질이다. 강력한 CYP3A4/5와 P-당단백질 억제제인 케토코나졸 또는 강력한 CYP3A4/5 유도제인 카마바제핀을 포말리도마이드와 병용 투여했을 때, 포말리도마이드의 노출에 대한 임상적으로 관련이 있는 영향은 없었다. 케토코나졸 존재 하에 강력한 CYP1A2 유도제인 플루복사민을 포말리도마이드와 병용 투여한 경우 케토코나졸과 포말리도마이드를 병용 투여한 경우에 비해, 포말리도마이드의 평균 노출이 107% 증가하였다(90%신뢰구간[91%, 124%]). CYP1A2억제제 단독으로 대사 변화에 기여하는 정도를 평가하는 두 번째 시험에서, 플루복사민을 포말리도마이드와 병용투여 한 경우 포말리도마이드 단독으로 투여했을 때에 비해 포말리도마이드에 대한 평균 노출이 125% 증가하였다(90%신뢰구간[98%, 157%]). 만약 강력한 CYP1A2 억제제(예. 시프로플록사신, 에녹사신, 플루복사민)를 포말리도마이드와 병용 투여 한다면, 포말리도마이드의 용량을 50%로 감소시킨다.

In vitro 데이터를 기반으로 했을 때, 포말리도마이드는 CYP P450 효소들의 억제제나 유도제가 아니고 시험된 어떤 약의 수송체를 억제하는 것도 아니다. 포말리도마이드가 이러한 경로의 기질과 함께 투여될 때 임상적으로 관련이 있는 약물간 상호 작용은 기대되지 않는다.

제거/배설

건강한 지원자에서 포말리도마이드 평균 혈장 반감기는 9.5시간이고, 다발골수종 환자는 대략 7.5시간이다. 포말리도마이드는 대략 7~10L/hr의 평균 생체 청소율(CL/F)을 갖는다.
건강한 지원자를 대상으로 [14C]-포말리도마이드(2mg)를 단회 경구 투여했을 때 방사성 투여량의 대략 73%와 15%가 각각 뇨와 변으로 제거된다. 투여된 방사성 탄소의 2%와 8%가 포말리도마이드 형태로 각각 뇨와 변으로 제거된다.
포말리도마이드는 배설 전에 광범위하게 대사되는데, 대사산물은 주로 뇨로 배설된다. 뇨에서의 주요 3가지 대사산물(가수분해 또는 수산화에 이은 글루쿠론산화를 통해 형성되는)은 각각 23%, 17%, 12%를 차지한다.
CYP 의존적 대사산물이 전체 배설된 방사능 중 대략 43%를 차지하는 반면, CYP 비의존적 가수분해 대사산물은 25%를 차지한다. 또한 10%가 변하지 않은 포말리도마이드 형태로 배설된다. (2%는 뇨로, 8%는 변으로 배설됨)

집단 약동학
2구획 모델을 이용하여 집단 약동학 분석을 한 결과, 건강한 지원자와 다발골수종 환자의 겉보기 청소율(CL/F)과 겉보기 중심분포용적은 유사하였다. 말초 조직에서, 포말리도마이드는 건강한 지원자보다 겉보기 말초 분포 청소율(Q/F)과 겉보기 말초 분포용적(V3/F)이 각각 3.7배와 8배로 높아 우선적으로 종양에 흡수되었다.

소아
소아 또는 청소년 환자(<18세)에 대한 포말리도마이드 투여에 대한 이용가능한 데이터는 없다.

고령자
건강한 지원자와 다발골수종 환자의 집단 약동학 분석에 기반하여, 포말리도마이드의 경구 청소율에 대한 연령(19-83)의 유의한 영향은 관찰되지 않았다. 임상시험에서, 포말리도마이드에 노출된 노년층 환자(>65세)의 용량 조절은 없었다.

3) 임상시험 정보
임상시험 개요
① 이 약과 보르테조밉 및 덱사메타손의 병용요법
보르테조밉 및 덱사메타손과의 병용요법에서 이 약의 유효성과 안전성이 이전에 레날리도마이드를 포함하여 최소 한가지의 치료를 받은 다발 골수종 성인환자를 대상으로 3상, 다기관, 무작위, 공개 시험(CC-4047-MM-007)에서 보르테조밉 및 덱사메타손과 비교되었다. 총 559명의 환자가 시험에 등록되어 무작위 배정되었다. 281명은 이 약과 보르테조밉 및 덱사메타손과의 병용요법군, 278명은 보르테조밉 및 덱사메타손과의 병용요법군에 배정되었다. 환자의 54%는 남성(59%)이었고 전체 환자의 연령 중앙값은 68세였다. (최연소, 최고령: 27, 89세) 환자의 약 70%가 레날리도마이드에 불응성이었다. (이 약과 보르테조밉 및 덱사메타손과의 병용요법군에서 71.2%, 보르테조밉 및 덱사메타손과의 병용요법군에서 68.7%) 환자의 약 40%가 첫번째 재발 환자이었으며 환자의 약 73%가

이전 치료로 보르테조밉을 받았다.

이 약과 보르테조밉 및 덱사메타손과의 병용요법군에게 각 21일 주기의 1일에서 14일까지 포말리도마이드(4mg)를 경구로 투여했다. 보르테조밉(1.3mg/m^2/dose)은 양군 모두에서 1~8주기에는 각 21일 주기의 1, 4, 8, 11일에, 9주기 이후에는 각 21일 주기의 1, 8일에 투여했다. 저용량 덱사메타손(20mg/일[75세 이하], 10mg/일[75세 초과])은 양군 모두에서 1~8주기에는 각 21일 주기의 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12일에, 9주기 이후에는 각 21일 주기의 1, 2, 8, 9일에 투여했다. 독성을 관리하기 위해 필요시 용량을 감량하거나 치료를 일시적으로 중지하거나 중단하였다.

일차 유효성 평가 변수는 무진행 생존기간이었다. 무진행 생존기간은 무작위 배정에서 질병 진행 또는 사망까지의 시간으로 정의하였다. 반응은 일차 분석으로 ITT 군을 사용하여 IMWG 기준에 근거한 독립적 심사위원회(Independent Review Adjudication Committee, IRAC)에 의해 평가되었다. ITT(Intent To Treat) 집단의 경우 15.9개월의 follow up 중앙값 이후에 이 약과 보르테조밉 및 덱사메타손과의 병용요법군의 무진행 생존기간의 중앙값은 11.20개월(95%신뢰구간: 9.66, 13.73)이었다. 보르테조밉 및 덱사메타손과의 병용요법군에서의 무진행 생존기간의 중앙값은 7.1개월(95%신뢰구간: 5.88, 8.48)이었다. 2017.10.26.일 cut-off를 사용한 전반적인 유효성에 대한 자료가 표 3에 요약되었다. ITT집단에 대한 무진행 생존기간의 카플란 마이어 곡선은 그림1에 나타내었다.

표3. 전반적인 유효성 자료의 요약

	이 약과 보르테조밉 및 덱사메타손과의 병용요법 (N=281)	보르테조밉 및 덱사메타손과의 병용요법 (N=278)
무진행 생존기간 (개월)		
중앙값[a](95% 신뢰구간)[b]	11.20 (9.66, 13.73)	7.10 (5.88, 8.48)
HR[c], p-value[d]	0.61 (0.49, 0.77), <0.0001	
전반적인 반응율, n(%)	82.2%	50.0%
sCR	9 (3.2)	2 (0.7)
CR	35 (12.5)	9 (3.2)
VGPR	104 (37.0)	40 (14.4)
PR	83 (29.5)	88 (31.7)
OR(95% 신뢰구간)[e], p-value[f]	5.02 (3.35, 7.52), <0.001	
반응까지 소요기간 (개월)		
중앙값	0.9	1.4
반응의 지속 기간 (개월)		
중앙값 (95% 신뢰구간)	13.7 (10.94, 18.10)	10.94 (8.11, 14.78)
HR (95% 신뢰구간)	0.76 (0.56, 1.02)	
다음 치료까지의 기간 (개월)		
중앙값[a] (95% 신뢰구간)[b]	22.24 (17.18, 29.50)	8.51 (7.26, 10.02)
HR[c] (95% 신뢰구간)	0.42 (0.33, 0.54)	

sCR = Stringent Complete Response, CR = Complete Response, VGPR = Very Good Partial Response, PR = Partial response, OR = Odd ratio

[a] 중앙값은 카플란 마이어 추정치에 근거함

[b] 중앙값에 대한 95% 신뢰구간

[c] 콕스 비례 위험모델에 근거함

[d] 계층화 로그순위 테스트에 근거함

[e] 이 약+보르테조밉+덱사메타손 병용요법 대 보르테조밉+덱사메타손 병용요법의 odd ratio

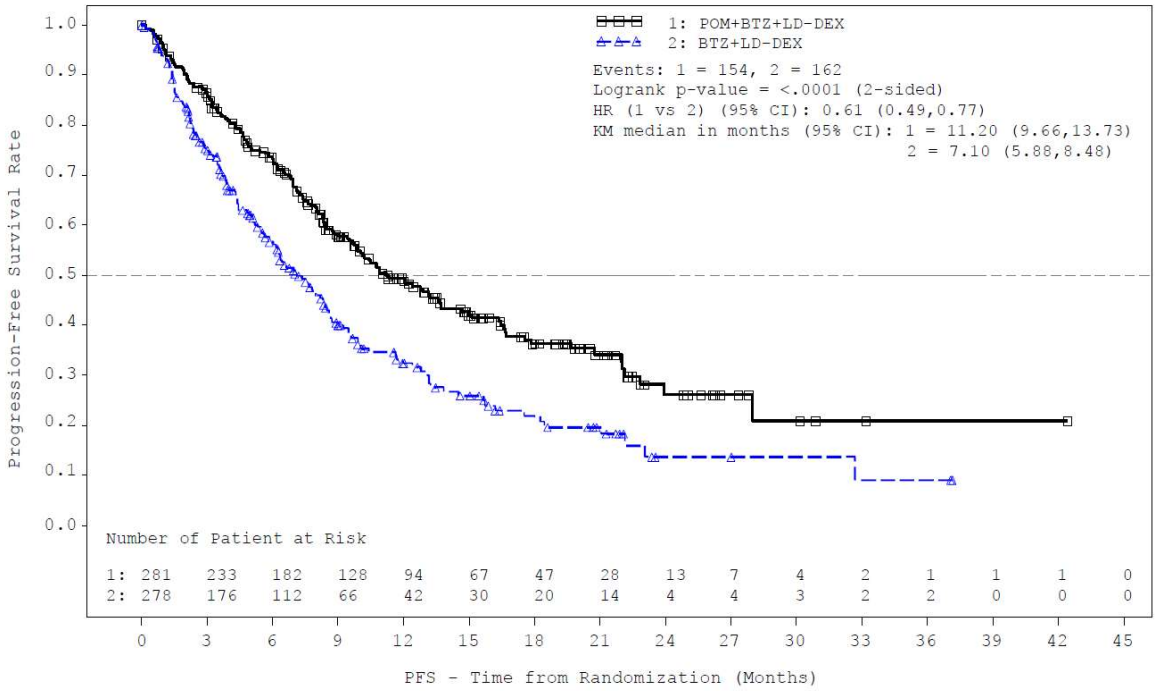
[f] 연령(≤75 vs >75), 이전의 다발골수종 치료 가짓수 (1, >1), 스크리닝 시 베타-2-마이크로글로불린 수치 (<3.5mg/L 미만, ≥3.5mg/L 이상 및 5.5mg/L ≤, >5.5mg/L)에 따라 계층화된 CMH 테스트에 근거함

치료 기간의 중앙값은 이 약과 보르테조밉 및 덱사메타손과의 병용요법군에서 8.8개월(12 치료 주기)이었고 보르테조밉 및 덱사메타손과의 병용요법군에서 4.9개월(7 치료 주기)였다.

무진행 생존 기간의 잇점은 이전에 오직 한번의 치료를 받은 환자들에서 더욱 분명하였다. 이전에 하나의 항골수종 치료를 받은 환자에서 무진행 생존 기간의 중앙값이 이 약과 보르테조밉 및 덱사메타손과의 병용요법군에서 20.73개월(95% 신뢰구간; 15.11, 27.99)이었으며 보르테조밉 및 덱사메타손과의 병용요법군에서 11.63개월(95% 신뢰구간: 7.52, 15.74)이었다. 이 약과 보르테조밉 및 덱사메타손과의 병용요법군에서 46%의 위험 감소가 관찰되었다. (HR=0.54, 95% 신뢰구간: 0.36, 0.82)

15.9개월의 follow up의 중앙값 이후 전체 생존률의 중간 분석에 따르면 두 치료군 사이의 전체 생존률의 차이는 미리 정한 우월성의 경계를 넘지 못했다. (HR=0.98, 95% 신뢰구간: 0.73, 1.32, p=0.894) 전반적인 event rate는 31.5%로, 전반적인 생존률 자료가 성숙되었다고 보기 어렵다.

그림1. IMWG 기준에 근거하여 IRAC이 반응을 평가한 무진행 생존기간(계층화된 로그 순위 테스트)(ITT집단)



② 이 약과 덱사메타손의 병용요법

덱사메타손과의 병용요법에서 포말리도마이드의 유효성과 안전성은 3상, 다기관, 무작위, 공개 시험(CC-4047-MM-003)으로 평가되었다. 이전에 보르테조밉 및 레날리도마이드를 포함하여 최소 2가지의 치료를 받았으나, 마지막 치료에서 질병이 진행된 재발성 및 불응성 다발 골수종 성인환자를 대상으로 저용량 덱사메타손과 포말리도마이드 병용요법을 고용량 덱사메타손 단독요법과 비교하였다. 총 455명의 환자가 시험에 등록되었다. 302명은 저용량 덱사메타손과 포말리도마이드 병용요법군, 153명은 고용량 덱사메타손 단독요법군에 배정되었다. 환자의 대다수는 남성(59%) 백인(79%)이었고 전체 환자의 연령 중앙값은 64세였다. (최연소, 최고령: 35, 87세)

저용량 덱사메타손과 포말리도마이드 병용요법군에게 각 28일 주기의 1일에서 21일까지 포말리도마이드(4mg)를 경구로 투여했다. 저용량 덱사메타손(40mg)은 28일 주기의 1일, 8일, 15일 및 22일에 1일 1회 투여되었다. 고용량 덱사메타손 단독요법군에게 덱사메타손(40mg)을 28일 주기의 1일부터 4일, 9일에서 12일, 17일에서 20일에 1일 1회 투여했다. > 75세 환자는 덱사메타손(20mg)으로 치료를 시작하였다. 치료는 질병이 진행될 때까지 계속하였다.

일차 유효성 평가 변수는 국제 골수종 실무 그룹(International Myeloma Working Group, IMWG 기준)의 무진행 생존기간이었다. ITT(Intent To Treat) 집단의 경우 저용량 덱사메타손과 포말리도마이드 병용요법군에서 IMWG 기준에 근거한 독립적 심사위원회(Independent Review Adjudication Committee, IRAC)가 평가한 무진행 생존기간의 중앙값은 15.7주(95%신뢰구간: 13.0, 20.1)였고 26주간의 무사건생존율은 35.99%(±3.46%)였다. 고용량 덱사메타손 단독요법군에서 무진행 생존기간의 중앙값은 8.0주(95%신뢰구간: 7.0, 9.0)였고, 26주간 무사건생존율은 12.15%(±3.63%)였다.

무진행 생존기간은 성별, 인종, ECOG(Eastern Cooperative Oncology Group) 활동 지수, 계층화 요소(연령, 질병인구, 이전의 항 골수종 치료[2, >2]), 선택된 예후적으로 중요한 인자들(기저 베타-2

마이크로글로불린 수치, 기저 알부민 수치, 기저 신장애 정도와 세포유전적 위험), 이전의 항 골수종치료에 대한 노출 및 불응성으로 평가되었다. 평가된 하위 집단과 관계없이 무진행 생존기간은 두 요법군 모두 ITT집단에서 관찰된 것과 일반적으로 일치했다.

ITT집단에 대한 무진행 생존기간은 표 4에 요약되었다. ITT집단에 대한 무진행 생존기간의 카플란 마이어 곡선은 그림2에 나타내었다.

표4: IMWG 기준에 근거하여 IRAC이 평가한 무진행 생존 기간(계층화된 로그 순위 테스트)(ITT 집단)

	저용량 덱사메타손과 포말리도마이드 병용요법(N=302)	**고용량 덱사메타손 단독요법(N=153)**
무진행 생존기간, N	302(100.0)	153(100.0)
관찰 중단, n(%)	138(45.7)	50(32.7)
진행/사망, n(%)	164(54.3)	103(67.3)
무진행 생존 기간(단위: 주)		
중앙값a	15.7	8.0
양측 95%신뢰구간b	[13.0, 20.1]	[7.0, 9.0]
Hazard Ratio(저용량 덱사메타손과 포말리도마이드 병용요법: 고용량 덱사메타손 단독요법) 95%신뢰구간c	0.45[0.35,0.59]	
로그 순위테스트 P값d	<0.001	

약자: 신뢰구간=Confidence interval(신뢰구간) IRAC=Independent Review Adjudication Committee(독립적 심사위원회) NE= Not Estimable(추정 불가능)

a 중앙값은 카플란 마이어 추정치에 근거하였다.

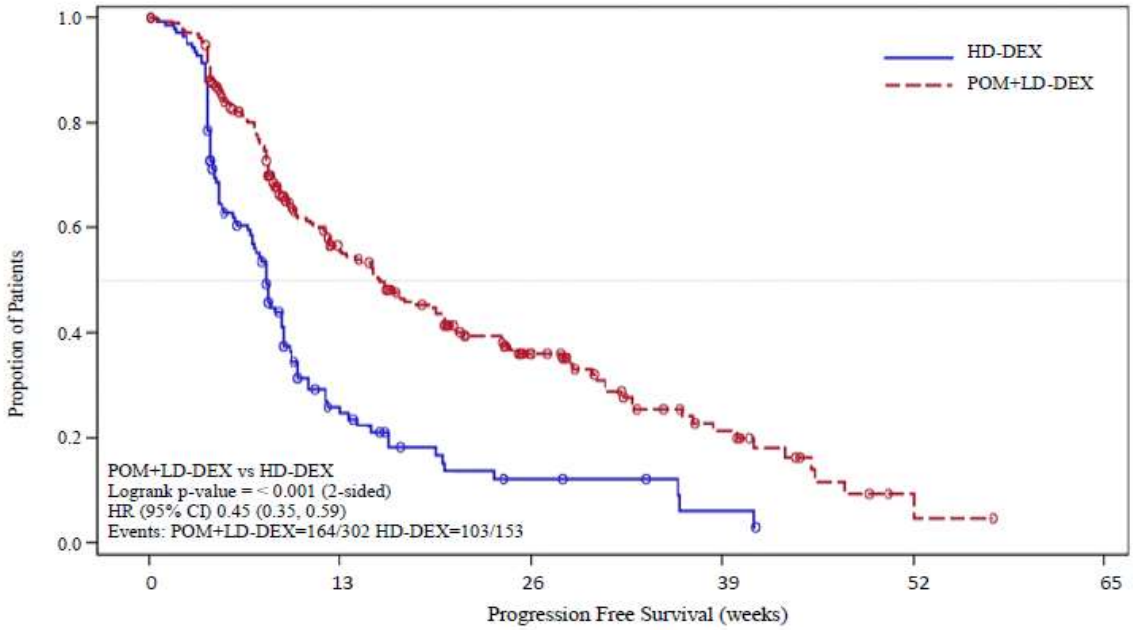
b 무진행 생존기간에 대한 95%신뢰구간

c 콕스 비례 위험모델을 기반으로 하여, 연령(≤75 vs >75), 질병 인구(레날리도마이드와 보르테조밉 두 약에 불응성 vs 두 약에 불응성이 없음), 이전의 항 골수종 치료 횟수(=2 vs >2)로 계층화하여 요법군과 관련된 위험 기능을 비교 하였다.

d p 값은 위의 콕스 모델과 동일한 계층화 계수를 사용하는 계층화된 로그 순위테스트를 기반으로 한다.

데이터 마감일: 2012년 9월 7일

그림2: IMWG 기준에 근거하여 IRAC이 반응을 평가한 무진행 생존기간(계층화된 로그 순위 테스트)(ITT집단)



Data cutoff: 07 Sep 2012

2차 유효성 평가변수는 전체 생존율(Overall Survival, OS)이었다. 저용량 덱사메타손과 포말리도마이드 병용요법 환자 226명(74.8%)과 고용량 덱사메타손 단독요법 환자 95명(62.1%)은 데이터마감일(2012년9월7일)까지 생존하였다. 저용량 덱사메타손과 포말리도마이드 병용요법군의 경우 카플란 마이어 추정치의 전체 생존율 기간의 중앙값에 도달하지 못했지만, 95%의 신뢰수준에서 최소 48주로 예상되었다. 고용량 덱사메타손 단독요법군 전체 생존율기간의 중앙값은 34주(95%신뢰구간: 23.4, 39.9)였다. 저용량 덱사메타손과 포말리도마이드 병용요법군의 1년 무사건 비율은 52.6%(±5.72%), 고용량 덱사메타손 단독요법군은 28.4%(±7.51%)였다. 두 군 사이의 전체 생존율 차이는 통계적으로 유의하였다(P < 0.001).

ITT집단에 대한 전체 생존율은 표 5에 요약하였다. ITT집단의 전체 생존율에 대한 카플란 마이어 곡선은 그림 3에 나타내었다.

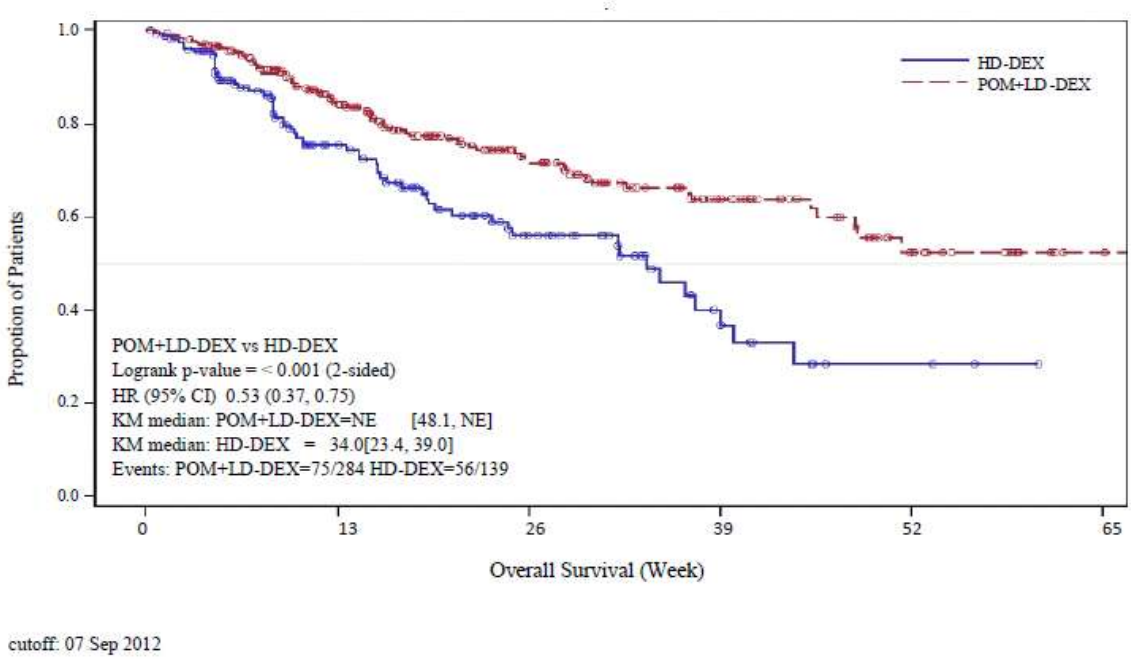
이 시험을 위해 설립된 데이터 모니터링 위원회는 무진행 생존기간과 전체 생존율 평가변수의 결과를 바탕으로 시험이 완료되고, 고용량 덱사메타손 단독요법군 환자를 저용량 덱사메타손과 포말리도마이드 병용요법군으로 교차할 것을 권고했다.

표5: 전반적 생존율: ITT 집단

	통계치	**저용량 덱사메타손과 포말리도마이드 병용요법 (N=302)**	**고용량 덱사메타손 단독요법 (N=153)**
	N	302(100.0)	153(100.0)
관찰 중단	n(%)	226(74.8)	95(62.1)

사망	n(%)	76(25.2)	58(37.9)
생존 기간(단위: 주)	중앙값a	NE	34.0
	95%신뢰구간b	[48.1, NE]	[23.4, 39.9]
Hazard Ratio(저용량 덱사메타손과 포말리도마이드 병용요법:고용량 덱사메타손 단독요법) [95%신뢰구간c]		0.53[0.37, 0.74]	
로그 순위 테스트 P값d		<0.001	
약자: 신뢰구간=Confidence interval(신뢰구간) NE= Not Estimable(추정 불가능) a 중앙값은 카플란 마이어 추정치에 근거하였다. b 전체 생존 기간 중앙값에 대한 95%신뢰구간 c 콕스 비례 위험모델을 기반으로 하여, 치료군과 관련된 위험 기능을 비교 하였다. d p 값은 비계층화된 로그 순위 테스트를 기반으로 한다. 데이터 마감일: 2012년 9월 7일			

그림3: 전체 생존율의 카플란 마이어 곡선(ITT집단)



4) 비임상 안전성 정보

반복 투여 독성 시험

랫트에서 포말리도마이드를 50, 250 및 1000mg/kg/day의 용량으로 6개월 동안 반복 투여 시 좋은 내약성을 나타냈다. 1000mg/kg/day(임상용량(4mg) 대비 175배의 노출)까지 독성은 확인되지 않았다.

원숭이에서, 포말리도마이드는 9개월 간 반복투여 시험으로 평가되었다. 이 시험에서, 원숭이는

랫트에 비해 포말리도마이드에 대한 더 큰 감수성을 나타내었다. 원숭이에게 발견된 1차적 독성은 조혈 및 림프계와 관련 있었다. 시험기간 9개월 동안 원숭이에게 0.05, 0.1, 1mg/kg/day를 투여 시, 1mg/kg/day 요법군 원숭이 중 6마리에서 질병 및 조기안락사가 관찰되었고, 이는 포말리도마이드(임상용량(4mg) 대비 15배의 노출)의 높은 노출로 인한 면역억제효과(포도상 구균 감염, 말초 혈액 림프구 감소, 대장의 만성 염증, 조직학적 림프 결핍 및 저세포성 골수)에 기인한 것이었다. 이러한 면역 억제 효과는 열악한 건강상태(물 설사, 식욕 부진, 음식물 섭취 감소 및 체중 감소)로 인한 원숭이 4마리의 조기안락사를 야기하였다. 이들 동물의 조직 병리학적 평가 결과, 대장의 만성 염증 및 소장의 융모 위축이 관찰되었다. 포도상구균 감염은 4마리의 원숭이에서 관찰되었다. 이 동물들 중 3마리는 항생제 치료에 반응했고 1마리는 치료 없이 사망하였다. 또한, 안락사된 1마리에서 급성 골수성 백혈병과 일치하는 결과가 나타났다. 이 동물에서 관찰된 임상 관찰 및 임상 병리 및/또는 골수 변화는 면역 억제와 일치 하였다. 1mg/kg/day에서 염기성 인산가수분해효소와 감마 글루타밀 펩티드 전이효소의 증가와 함께 최소 또는 경증의 담관 증식이 관찰되었다. 회복된 동물의 평가 결과, 1mg/kg/day군에서 1마리의 동물에서 관찰된 간 내 담관 증식을 제외하고 모든 치료와 관련된 증상이 투여 중지 8주 후 가역적이었다. 무독성량(No Observed Adverse Effect Level, NOAEL)은 0.1mg/kg/day(임상 용량(4mg)대비 0.5배의 노출)이었다.

유전 독성/발암성

포말리도마이드는 박테리아 및 포유류 돌연변이 검사에서 돌연변이성을 나타내지 않았으며 2000mg/kg/day까지 투여한 쥐의 골수에서 인간 말초 혈액 림프구 또는 다핵성 적혈구에서 염색체 이상을 유발하지 않았다. 발암성 시험은 수행되지 않았다.

수태능과 초기 배아 발달

랫트에 대한 수태능과 초기 배아 발달 시험에서 포말리도마이드를 25, 250, 1000mg/kg/day의 용량으로 수컷과 암컷에게 투여했다. 임신 13일째에 실시한 자궁 검사는 배아의 평균 생존수 감소와 모든 용량에서 착상 후 손실의 증가를 보여 주었다. 그러므로 관찰된 영향에 대한 무독성량은 25mg/kg/day(시험된 가장 낮은 용량에서의 24시간 동안의 곡선 하 면적은 39960ng•h/mL 이었고 이는 임상용량 (4mg)의 99배였다.) 미만이었다. 이 시험에서 약물이 투여된 수컷이 투여받지 않은 암컷과 교미하였을 때, 모든 자궁관련 인자들은 대조군과 유사하였다. 이러한 결과를 바탕으로 볼 때, 관찰된 영향은 암컷의 약물투여에 기인하였다.

배아와 태아 발달

포말리도마이드가 주요 기관 발생 기간 동안 투여되었을 때 랫트와 토끼에서 모두 기형이 발생하였다. 랫트의 태아 발달 독성 시험에서, 시험한 모든 용량(25, 250 및 1000mg/kg/day)에 있어서 방광 결손, 갑상선 결손, 요추, 흉추(중추 및/또는 신경궁) 접합 및 정렬 이상과 같은 기형이 관찰되었다. 이 시험에서 모체 독성은 관찰되지 않았다. 따라서 모체의 무독성량은 1000mg/kg/day이었고 발달 독성에 대한 무독성량은 25mg/kg/day 미만이었다(시험된 가장 낮은 복용량에서 임신 17일째에 24시간 동안 곡선 하 면적은 34340ng•h/mL이었다. 노출비율은

임상용량(4mg) 대비 85배였다.). 토끼에서 포말리도마이드는 10-250mg/kg의 용량범위에서 배아 발달 장애를 일으켰다. 시험한 모든 용량에서 증가된 심장 기형이 보였고, 특히 250mg/kg/day에서 유의한 증가를 보였다. 100, 250mg/kg/day에서는 착상 후 손실이 약간 증가하고 태아 체중이 약간 감소했다. 250mg/kg/day에서 태아의 기형은 사지 기형(앞다리 및/또는 뒷다리의 꺾임, 돌아감 및 결손) 및 관련 골격 기형(골화되지 않거나 불규칙한 장골과 지골, 결손, 짧거나 굽은 경골), 대뇌 측뇌실의 중등도 확장, 우측 쇄골하 동맥의 비정상 배치, 폐 중간엽 결손, 정상보다 낮은 위치의 신장, 변형된 간 형태, 불완전하게 또는 골화되지 않은 골반, 과다한 흉골의 평균 증가와 골화된 부골의 평균 감소를 보였다. 100과 250mg/kg/day에서 임신한 모체의 체중 증가의 경미한 감소, 중성 지방의 유의한 감소 그리고 절대 및 상대적인 비장 무게의 유의한 감소가 관찰되었다. 모체 무독성량은 10mg/kg/day이었고 발달 무독성량은 10mg/kg/day 미만이었다(시험된 가장 낮은 용량에서 임신 19일째에 24시간 동안의 곡선하 면적은 임상용량(4mg)으로부터 얻은 결과와 유사하게 418ng•h/mL였다.).

[사용기한]

제조일로부터 48개월

[저장방법]

기밀용기, 실온(1~30℃)보관

[포장단위]

7캡슐/PTP/팩, 21캡슐/PTP/팩

※ 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관하시고, 의사 또는 약사의 지시에 따라 사용하십시오.

※ 제품 구매 시, 사용기간 또는 유효기간이 경과되었거나 변질·변패·오염되었거나 손상된 의약품은 약국개설자 및 의약품판매업자를 통하여 교환하여 드립니다.

※ 이 첨부문서의 최종 개정연월일(2022.08.22) 이후 변경된 내용은 식품의약품안전처 의약품통합정보시스템 의약품안전나라 (http://nedrug.mfds.go.kr)를 참조하시거나, 세엘진(유)(전화번호 02-3404-1300)로 문의하셔서 확인할 수 있습니다.

※ 한국의약품안전관리원에 부작용 피해구제 신청을 할 수 있습니다. (1644-6223)

제조자	Celgene International Sàrl	Route de Perreux 1, 2017 Boudry, Switzerland
제조자(2차 포장)	Bollore Logistics(Singapore) Pte. Ltd.	101 Alps Avenue #03-01 Singapore 498793

수입판매원	세엘진 (유)	서울시 강남구 테헤란로 504, 11층 (대치동, 해성1빌딩)

개정연월일 : 2022년 08월 22일