

룬수미오®주(모수네 투주맵)



전문 의약품, 정맥주사용

원료약품 및 그 분량

이 약 1 바이알(1mL) 중

유효성분: 모수네 투주맵(별규)..... 1mg

첨가제(안정(화)제): 백당..... 82.1mg

기타 첨가제: L-메티오닌, 아세트산무수물, 주사용수, 폴리소르베이트 20, L-히스티딘

이 약 1 바이알(30mL) 중

유효성분: 모수네 투주맵(별규)..... 30mg

첨가제(안정(화)제): 백당..... 2462.4mg

기타 첨가제: L-메티오닌, 아세트산무수물, 주사용수, 폴리소르베이트 20, L-히스티딘

성상

무색투명한 액이 무색투명한 바이알에 든 주사제

효능·효과

두 가지 이상의 전신 치료 후 재발성 또는 불응성 소포성 림프종 성인 환자의 치료

용법·용량

이 약은 사이토카인 방출 증후군과 같은 중증 반응을 관리하기 위해 자격을 갖춘 의료 전문가의 감독 하에 정맥 내 점적 주입하여야 하며, 정맥으로 직접 주입 및 급속 주입해서는 안 된다.

주입 전 처치

이 약은 수분이 충분히 공급된 환자에게 투여되어야 한다. 표 1 은 사이토카인 방출 증후군 및 주입 관련 반응에 대해 권장되는 전처치약물 및 투여방법에 대한 세부정보를 제시한다.

표 1: 주입 전 처치약물 및 투여방법

전처치가 필요한 환자	전처치	용량	투여
1 주기 및 2 주기: 모든 환자	코르티코스테로이드	데사메타손 20 mg 정맥 투여 또는 메틸프레드니솔론 80 mg 정맥 투여	주입 최소 1 시간 이전에 완료
	항히스타민	디펜히드라민 염산염 50-100mg 또는 이와 동등한 항히스타민제 경구 또는 정맥 투여	주입 최소 30 분 이전
3 주기 이상: 이전 용량에서 모든 등급의 사이토카인 방출 증후군을 경험한 환자	해열제	아세트아미노펜 혹은 파라세타몰(500-1000 mg) 경구 투여	주입 최소 30 분 이전

권장용량

이 약은 표 2 와 같이 다음의 투여 일정에 따라 정맥 내 점적 투여하며, 각 주기는 21 일로 한다. 허용 불가한 독성 혹은 질병의 진행을 경험하지 않는 한 이 약은 8 주기 동안 투여되어야 한다. 완전 반응을 달성한 환자의 경우, 8 주기를 초과한 추가 치료는 필요하지 않다. 8 주기 후에 이 약 치료에 반응하여 부분 반응을 달성하거나 질병이 안정화된 환자의 경우, 환자가 허용 불가한 독성 혹은 질병 진행을 경험하지 않는 한 9 주기(총 17 주기)를 추가로 투여하도록 한다.

표 2: 소포성 림프종 환자에서 이 약의 권장용량

치료일	이 약의 용량	주입 속도
1 주기	1 일차 1 mg	1 주기에서 이 약은 최소 4 시간 이상 주입되어야 한다.
	8 일차 2 mg	
	15 일차 60 mg	
2 주기	1 일차 60 mg	1 주기에서 주입 내약성이 좋을 경우, 이 약의 후속 주입은 2 시간 이상이어야 한다.
3 주기 이상	1 일차 30 mg	

투약이 지연되거나 투약을 놓친 경우

1 주기에서 어떠한 용량이라도 7 일 넘게 지연된 경우, 계획된 치료 일정을 재개하기 전에 이전의 내약성을 보인 용량으로 투여를 반복해야 한다. 1 주기 및 2 주기 사이에서 투여 중단이 발생하여 치료하지 않은 기간이 6 주 이상 발생한 경우, 이 약 1mg 을 1 일차에, 2mg 을 8 일차에 투여한 후, 15 일차에서 60mg 를 투여하여 계획된 2 주기 치료를 재개한다. 3 주기 이후의 모든 주기 사이에서 투여 중단이 발생하여 치료하지 않은 기간이 6 주 이상 발생할 경우, 이 약 1mg 을 1 일차에, 2mg 을 8 일차에 투여한 후, 15 일차에서 30 mg 을 투여하여 계획된 치료 일정을 재개한다.

용량 조절

면역 효과가 세포 관련 신경독성(ICANS)을 포함한 사이토카인 방출 증후군(CRS) 및 신경학적 독성 이상반응에 대한 권장 용량 조절, 이 약 투여 후 기타 이상반응에 대한 권장 용량 조절은 아래 표와 같다.

사이토카인 방출 증후군

임상 증상에 근거하여 사이토카인 방출 증후군을 확인한다. 감염 및 패혈증과 같은 발열, 저산소증, 저혈압의 기타 다른 원인에 대해 평가하고 치료하여야 한다. 주입 관련 반응은 임상적으로 사이토카인 방출 증후군의 징후와 구분하기 어려울 수 있다. 만일 사이토카인 방출 증후군 혹은 주입 관련 반응이 의심되는 경우, 표 3 의 권장사항과 현재 진료지침에 따라 관리한다.

사이토카인 방출 증후군이 의심되는 경우 사이토카인 방출 증후군이 해결될 때까지 이 약 투약을 보류하고, 중증 또는 생명을 위협하는 사이토카인 방출 증후군인 경우 집중 치료를 포함하는 대증 요법을 제공한다.

표 3: 사이토카인 방출 증후군(CRS)의 관리 지침

CRS 등급 ¹	CRS 관리 ²	이 약의 다음 주입
1 등급 38℃ 이상의 발열	주입 중에 사이토카인 방출 증후군이 발생하는 경우: • 주입을 중지하고, 증상을 치료한다. • 증상이 해결되면, 동일한 속도로 주입을 재시작한다. • 재투여 시 증상이 재발하는 경우, 현재 주입을 중단한다. 주입 후 사이토카인 방출 증후군이 발생하는 경우: • 증상을 치료한다. 대증 요법 후에도 사이토카인 방출 증후군이 48 시간 이상 지속되는 경우: • 덱사메타손³ 및/또는 토실리주맙^{4,5}을 고려한다.	다음 주입 전 최소 72 시간 전에 증상이 해결되었는지 확인한다. 환자를 더욱 자주 모니터링한다.
2 등급 38℃ 이상의 발열 및/또는 혈압상승제를 요하지 않는 저혈압/또는 비강캐놀라(nasal cannula) 또는 blow-by에 의한 저-유량 산소 ⁶ 공급을 요하는 저산소증	주입 중에 사이토카인 방출 증후군이 발생하는 경우: • 주입을 중지하고, 증상을 치료한다. • 증상이 해결되면, 50%의 속도로 주입을 재시작한다. • 재투여 시 증상이 재발하는 경우, 현재 주입을 중단한다. 주입 후 사이토카인 방출 증후군이 발생하는 경우: • 증상을 치료한다. 대증 요법 후에도 개선이 없는 경우: • 덱사메타손³ 및/또는 토실리주맙^{4,5}을 고려한다.	다음 주입 전 최소 72 시간 전에 증상이 해결되었는지 확인한다. 적절한 경우 전처치를 최대로 한다. ⁷ 다음 용량에서 50%의 주입 속도를 고려하고, 더욱 자주 모니터링한다. ⁸
3 등급 38℃ 이상의 발열 및/또는 혈압상승제(바소프레신 포함 또는 불포함)를 요하는 저혈압/또는 비강캐놀라(nasal cannula), 안면 마스크(face mask), 비-재호흡마스크(non-rebreather mask), 벤츨리마스크(venturi mask)에 의한 고-유량 산소 ⁸ 공급을 요하는 저산소증	주입 중에 사이토카인 방출 증후군이 발생하는 경우: • 현재 주입을 중단한다. • 증상을 치료한다. • 덱사메타손³ 및 토실리주맙^{4,5}을 투여한다. 주입 후 사이토카인 방출 증후군이 발생하는 경우: • 증상을 치료한다. • 덱사메타손³ 및 토실리주맙^{4,5}을 투여한다. 사이토카인 방출 증후군이 덱사메타손³ 및 토실리주맙^{4,5} 투여에 불응성인 경우⁵: • 임상적 개선을 보일 때까지 대체 면역억제제 및 메틸프레드니솔론 1000 mg/day 정맥 투여를 고려한다.	다음 주입 전 최소 72 시간 전에 증상이 해결되었는지 확인한다. 다음 주입을 위해 입원한다. 적절한 경우 전처치를 최대로 한다. ⁷ 다음 용량에서 50%의 주입속도로 투여한다.
4 등급 38℃ 이상의 발열 및/또는 다수의 혈압상승제(바소프레신 제외)를 요하는 저혈압 및/또는 양압 산소 공급(예를 들어, CPAP(기도양압기), BiPAP(기도이중양압기), 기관내삽관 및 기계적 환기)을 요하는 저산소증	주입 중 또는 주입 후에 사이토카인 방출 증후군이 발생한 경우: • 이 약의 치료를 영구중단한다. • 증상을 치료한다. • 덱사메타손³ 및 토실리주맙^{4,5}을 투여한다. 사이토카인 방출 증후군이 덱사메타손 및 토실리주맙 투여에 불응성인 경우: • 대체 면역억제제 및 메틸프레드니솔론 1000 mg/day 정맥 투여를 고려한다.	

¹ 2019년 미국 이식 및 세포 치료 학회(American Society for Transplantation and Cellular Therapy, ASTCT) 등급 기준에 따른다. 전처치가 발열 증상을 가릴 수 있으므로 임상 증상이 사이토카인 방출 증후군과 일치하는 경우 관리 지침을 따라야 한다.

² 관리에도 사이토카인 방출 증후군이 불응성인 경우, 혈구탐식성 림프조직구증식증을 포함한 다른 원인을 고려해야 한다.

³ 덱사메타손은 임상적 개선을 보일 때까지 6 시간마다 10 mg(혹은 이와 동등한 용량)을 정맥 투여 해야 한다.

⁴ 임상시험(GO29781)에서 토실리주맙은 8 mg/kg의 용량으로 정맥 투여(주입 당 최대 800 mg 미만)되었다.

⁵ 첫 번째 투여 후 CRS의 징후와 증상에서 임상적 개선이 나타나지 않으면, 최소 8 시간 간격으로 두 번째 8mg/kg 정맥 투여를 할 수 있다(각 CRS 발생 당 최대 2 회 투여). 이 약 치료 6 주 기간 동안 토실리주맙 투여 총량은 3 회를 초과하지 않아야 한다.

⁶ 저-유량 산소는 6 L/분 미만으로 전달되는 산소로 정의한다.

⁷ 추가적인 정보는 표 1을 참조한다.

⁸ 고-유량 산소는 6 L/분 이상으로 전달되는 산소로 정의한다.

면역 효과 세포 관련 신경 독성 증후군(ICANS)을 포함한 신경학적 독성

면역 효과 세포 관련 신경 독성 증후군(ICANS)을 포함한 신경학적 독성은 임상 증상에 기반하여 확인한다.

ICANS를 포함한 신경학적 독성의 첫 번째 징후가 나타나면 신경학적 독성의 유형과 중증도에 따라 대증 요법, 신경학적 평가를 고려하고 이 약의 투약을 표 4에 따라 보류한다. 신경학적 증상의 다른 원인을 배제한다. ICANS가 의심되는 경우, 표 4의 지침에 따라 관리해야 한다.

표 4. 신경학적 독성(ICANS 포함)의 관리 지침

이상반응	이상반응 등급	관리 지침
신경학적 독성 ¹ (ICANS 포함 ²)	1 등급	대증 요법을 투여한다. ICANS인 경우, 현재 진료 지침에 따라 관리한다.
	2 등급	신경학적 독성 증상이 1 등급 또는 기저 상태로 개선될 때까지 이 약의 투여를 72 시간 이상 보류한다. ³ 대증 요법을 투여한다. ICANS인 경우, 현재 진료 지침에 따라 관리한다.
	3 등급	신경학적 독성 증상이 1 등급 또는 기저 상태로 개선될 때까지 이 약을 72 시간 이상 보류한다. ³ 집중 치료를 포함한 대증 요법을 투여하고 신경학 평가를 고려한다. 만약 ICANS인 경우, 현재 진료 지침에 따라 관리한다. 재발하는 경우 이 약 투여를 영구적으로 중단한다.
	4 등급	이 약을 영구적으로 중단한다. 집중 치료를 포함한 대증 요법을 투여하고 신경학 평가를 고려한다. 만약 ICANS인 경우, 현재 진료 지침에 따라 관리한다.

¹ National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events(NCI CTCAE) 버전 4.0 기준

² ICANS에 대한 2019년 미국 이식 및 세포 치료 학회(American Society for Transplantation and Cellular Therapy, ASTCT) 등급 기준

3. 이 약의 투약 지연 후 재개방법은 용법용량 참조

기타 임상적으로 유의한 약물이상반응에 대한 용량 조절

표 5. 기타 이상반응의 관리 지침

이상반응 ¹	이상반응 등급 ¹	관리 지침
감염	1-4 등급	활동성 감염 환자에서 감염이 해결될 때까지 이 약 투여를 보류한다. ² 4 등급의 경우 이 약을 영구적으로 중단하는 것을 고려한다.
중성구감소증	절대 중성구 수 $0.5 \times 10^9/L$ 미만	절대 중성구 수가 $0.5 \times 10^9/L$ 이상이 될 때까지 이 약 투여를 보류한다. ²
다른 이상반응	3 등급 이상	1 등급 또는 기저 상태까지 해결될 때까지 이 약 투여를 보류한다. ²

¹. National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events(NCI CTCAE) 버전 4.0 기준

². 이 약의 투약 지연 후 재개방법은 용법용량 참조

사용상의 주의사항

1. 경고

1) 사이토카인 방출 증후군(CRS)

이 약을 투여 받은 환자에서 생명을 위협하는 반응을 포함한 사이토카인 방출 증후군이 발생하였다. 증상 및 징후에는 발열, 오한, 저혈압, 빈맥, 저산소증, 및 두통을 포함한다. 사이토카인 방출 증후군은 1 주지에서 우세하게 발생하였고, 대부분 1 일차 및 15 일차의 용량 투여와 관련이 있었다.

최소 2 주지까지는 환자에게 코르티코스테로이드, 해열제 및 항히스타민제를 전처치한다. 이 약 투여 전에 환자에게 충분한 수분을 공급하여야 한다. 사이토카인 방출 증후군의 징후 및 증상에 대해 환자를 모니터링해야 한다. 사이토카인 방출 증후군의 징후 및 증상이 발생하면 즉각적인 의료 조치를 받도록 환자에게 미리 권고하여야 한다. 용법·용량에 따라 보조 요법, 토실리주맙 및/또는 코르티코스테로이드로 치료를 시작한다.

2) 신경학적 독성

이 약은 면역 효과 세포 관련 신경 독성 증후군(ICANS)을 포함한 심각한 신경학적 독성을 일으킬 수 있다. 이 약을 어지러움이나 정신 상태 변화를 유발하는 다른 의약품과 병용투여하면 신경학적 독성의 위험이 증가할 수 있다. 치료 중 신경학적 독성의 징후 및 증상에 대해 환자를 모니터링한다. ICANS 를 포함한 신경학적 독성의 첫 번째 징후가 나타나면 즉시 적절한 신경학적 평가로 환자를 평가하고, 중증도에 따라 이 약 투약을 보류하거나 영구적으로 중단하거나 관리 지침을 준수한다.

떨림, 어지러움, 불면증, 중증 신경학적 독성 또는 의식 장애를 초래하는 기타 부작용과 같은 신경학적 독성을 경험하는 환자에 대해서는 잠재적인 신경학적 평가를 포함하여 평가해야 하며, 신경학적 독성 위험이 높은 환자에 대해서는 증상이 해소될 때까지 운전하거나, 중장비 또는 잠재적으로 위험한 기계를 조작하지 않도록 권고하여야 한다.

3) 중대한 감염

이 약을 투여 받은 환자에서 폐렴, 균혈증, 및 패혈증 또는 패혈성 쇼크와 같은 중대한 감염이 발생하였고, 이 중 일부는 생명을 위협하거나 치명적인 감염이었다. 이 약 주입 후 환자에서 발열성 중성구감소증이 관찰되었다.

이 약은 활성 감염을 보유한 환자에게 투여해서는 안 된다. 재발성 또는 만성 감염력이 있는 환자(예, 만성 및 활성 엡스타인-바(Epstein-Barr) 바이러스), 감염에 취약할 수 있는 기저 조건을 가진 환자, 또는 사전에 상당한 면역억제 치료를 받은 환자에게 이 약의 사용을 고려할 때는 주의를 기울여야 한다. 예방적 항생제, 항바이러스제 및/또는 항진균제를 적절히 투여한다. 이 약 투여 전후에 환자의 감염 징후 및 증상을 모니터링하고, 적절한 치료를 하여야 한다. 발열성 중성구감소증이 발생한 경우 감염에 대해 평가하고 항생제, 수액 및 기타 보조 요법으로 관리한다.

4) 혈구감소증

이 약은 중성구감소증, 빈혈, 혈소판감소증을 포함한 심각한 혈구감소증을 유발할 수 있다. 치료 기간 내내 전체 혈구수를 모니터링해야 한다. 혈구감소증의 중증도에 따라 이 약의 투여를 일시적으로 중단하거나 영구적으로 중단한다. 예방적인 G-CSF 투여를 고려한다.

5) 종양 발작

이 약으로 치료받은 환자에서 종양 발작이 보고되었다. 징후로는 새로운 또는 악화된 흉막 삼출, 림프종 병변 부위 및 종양 염증 부위에서의 국소 통증 및 부종을 포함하였다. 이 약의 작용기전에서 이 약 투여 시 T 세포가 종양 부위로 유입되며, 이에 따라 종양 발작이 발생할 가능성이 있다.

종양 발작과 관련한 확인된 특정 위험 요소는 없으나, 기도 및/또는 중요 기관에서 가까운 곳에 위치한 부피가 큰 종양을 가진 환자에서 종양 발작에 대한 이차적인 질량 효과로 인해 손상 및 이환률이 높아질 위험이 있다. 이 약을 투여 받는 환자에서 해부학적상 중요한 부위에서의 종양 발작에 대해서는 모니터링과 평가가 권장된다.

6) 종양 용해 증후군(TLS)

이 약을 투여 받은 환자에서 종양 용해 증후군이 보고되었다. 이 약의 투여 전에 환자에게 충분한 수분을 공급해야 한다. 예방적 항고요산혈증 치료제(예를 들어, 알로푸리놀, 라스부리카제)를 적절히 투여한다. 종양 용해 증후군의 징후 또는 증상에 대해 환자를 모니터링해야 하며, 특히 종양 부하가 높거나 빠르게 증식되는 종양이 있는 환자 및 신기능이 감소한 환자를 모니터링 한다. 혈액 수치를 모니터링하고 비정상치는 즉각 관리한다.

7) 혈구 탐식성 림프조직구증(HLH)

이 약을 투여받은 환자에서 치명적인 경우를 포함한 혈구 탐식성 림프조직구증(HLH)이 질병 진행 및/또는 바이러스 감염의 상황에서 발생했다. HLH 는 잠재적으로 생명을 위협하는 합병증을 동반하는 과염증성 증후군으로, 발열, 간비대 및 혈구감소증이 특징이다. CRS 의 증상이 비정형적이거나 장기간 지속되는 경우, 면역 효과가 세포 관련 HLH 유사 증후군(IEC-HS)을 포함한 HLH 를 고려해야 한다. 환자는 HLH 의 임상 징후 및 증상을 모니터링해야 한다. HLH 가 의심되는 경우, 이 약 투여를 중단하고 현재 진료 지침에 따라 HLH 치료를 시작해야 한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

이 약의 주성분 또는 첨가제에 과민반응이 있는 환자

3. 이상사례

1) 안전성 프로파일 요약

이 약의 안전성은 재발성 또는 불응성 B 세포 비호지킨 림프종 또는 만성 림프구성 백혈병 환자를 대상으로 한 공개, 다기관, 다중 코호트 연구인 제 1/2 상 임상시험(GO29781)에서, 권장용량으로 치료 받은 재발성/불응성 비호지킨림프종 환자 218 명의 하위집단을 근거로 평가되었으며, 이는 항-CD20 단클론항체 및 알킬화제를 포함하여 이전에 최소 두 번의 전신 치료를 받은 재발성 또는 불응성 소포성 림프종 환자 90 명을 포함한다.

가장 흔하게 보고된 이상반응은 218 명 중 86 명(39%)에서 보고된 사이토카인 방출 증후군이었다. 가장 흔한 중대한 이상반응은 중성구감소증 53 명(24.3%)이었다. 약물이상반응으로 인해 환자의 9 명(4.1%)은 치료 중단하였고 용량조절/투여 일시 중지는 73 명(33.5%)에서 발생하였으며 호중구감소증/호중구 수 감소 25 명(11.5%) 및 사이토카인 방출 증후군 17 명(7.8%)이었다.

이 약의 사용과 관련하여 임상시험에서 권장용량으로 치료 받은 환자 218 명으로부터 확인된 약물이상반응을 표 1 에 요약하였으며 각각의 약물이상반응에 해당하는 발생 빈도는 CIOMS III 이상반응 빈도 범주에 따라 다음과 같이 표기하였다: 매우 흔함($\geq 1/10$), 흔함($\geq 1/100$, $< 1/10$), 흔하지 않음($\geq 1/1,000$, $< 1/100$), 드물($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$), 매우 드물($< 1/10,000$)

표 1: 이 약의 권장용량으로 치료 받은 재발성/불응성 비호지킨림프종 환자에서 발생한 약물이상반응

이상반응	모든 등급 N (%)	3~4 등급 N (%)
혈액 및 림프계 장애		
중성구감소증 ¹	60 (27.5)	53 (24.3)
빈혈	33 (15.1)	18 (8.3)
혈소판감소증 ²	25 (11.5)	15 (6.9)
발열성 중성구감소증	5 (2.3)	5 (2.3)
위장관 장애		
설사	38 (17.4)	0
전신 장애 및 투여 부위 병태		
발열	53 (24.3)	4 (1.8)
오한	23 (10.6)	1 (0.5)
면역계 장애		
사이토카인 방출 증후군 ³	86 (39.4)	6 (2.8)
혈구 탐식성 림프조직구증	1 (0.1)	1 (0.1)
감염 및 기생충 감염		
상기도 감염	21 (9.6)	3 (1.4)
요로 감염	15 (6.9)	3 (1.4)
폐렴	12 (5.5)	5 (2.3)
검사		
알라닌 아미노 전이 효소 증가	23 (10.6)	10 (4.6)
아스파르트산 아미노 전이 효소 증가	15 (6.9)	7 (3.2)
대사 및 영양 장애		
저인산혈증	49 (22.5)	32 (14.7)
저칼륨혈증	34 (15.6)	4 (1.8)
저마그네슘혈증	29 (13.3)	0
중양 용해 증후군	2 (0.9)	2 (0.9)
악성 및 상세 불명의 신생물(낭종 및 용종 포함)		
종양 발적	9 (4.1)	5 (2.3)
신경계 장애		
두통	44 (20.2)	1 (0.5)
면역 효과 세포 관련 신경 독성 증후군 ⁴	2 (0.9)	0
피부 및 피하 조직 장애		
발진	42 (19.3)	2 (0.9)
소양증	31 (14.2)	0
피부 건조	27 (12.4)	0

1. 중성구 감소증은 중성구 감소증 및 중성구 수 감소를 포함한다.

2. 혈소판감소증은 혈소판 감소증 및 혈소판 수 감소를 포함한다.

3. 미국 이식 및 세포치료학회(American Society for Transplant and Cellular Therapy)

4. 미국 이식 및 세포치료 학회에 따른 ICANS 의 일관된 의학적 개념으로 신경독성은 혼동 상태, 기면 및 ICANS 를 포함한다.

3) 특정 약물이상반응 설명

(1) 사이토카인 방출 증후군

이 약의 권장용량으로 치료 받은 218 명 환자 중 86 명(39%)에서 모든 등급의 사이토카인 방출 증후군이 발생하였으며, 이 중 2 등급 환자는 31 명(14%), 3 등급 환자는 5 명(2.3%), 4 등급 환자는 1 명(0.5%)이었다. 재발성 사이토카인 방출 증후군은 24 명(11%)에서 발생했다. 4 등급 사건이 발생한 한 명의 환자는 백혈병 단계의 소포성 림프종 환자였으며 동시에 종양 용해 증후군을 경험하였다. 치명적인 사이토카인 방출 증후군을 경험한 환자는 없었다.

투여 시점에 따라 1 주기 1 일차 투여 후 33 명(15%), 1 주기 8 일차 투여 후 10 명(5%), 1 주기 15 일차 투여 후 67 명(33%), 2 주기 투여 후 9 명(5%), 및 3 주기 이후 투여에서는 2 명(1%)이 발생했다. 최초 발현 시간의 중앙값은 1 주기 1 일차에서 5 시간(범위: 1~73 시간), 1 주기 8 일차에서 28 시간(범위: 5~81 시간), 1 주기 15 일차에서 25 시간(범위: 0.1~391 시간), 및 2 주기 1 일차에서 46 시간(범위: 12~82 시간)이었다. 모든 환자에서 해결되었고, 발생지속시간 중앙값은 3 일(범위: 1~29 일)이었다.

86 명의 환자 중, 가장 흔한 징후 및 증상은 발열(84 명, 98%), 오한(31 명, 36%), 저혈압(30 명, 35%), 빈맥(21 명, 24%), 저산소증(19 명, 22%) 및 두통(14 명, 16%)이었다.

3 등급 또는 4 등급 환자는 토실리주맙, 코르티코스테로이드, 혈압강하제 및/또는 산소 보충을 받았다.

입원이 필요한 환자는 44 명(20%)이었으며, 입원 기간의 중앙값은 5 일(범위: 0~30 일)이었다.

(2) 신경학적 이상반응

이 약의 권장용량으로 치료 받은 218 명 환자 중 122 명(56.0%)에서 244 건의 신경학적 이상반응이 발생하였다. 가장 흔한 증상은 두통(44 명, 20.2%), 불면증(23 명, 10.6%), 어지러움(21 명, 9.6%)이었고 최대 중증도는 1~2 등급이었다. 3 등급 환자는 11 명(5.0%)이었으며 경막하 혈종(2 명) 이외에는 모두 1 명씩 보고되었고 전실신, 뇌병증, 뇌혈관 사고, 근력약화는 이 약과 관련 있는 것으로 평가되었다.

최초 발현 시간의 중앙값은 15 일(범위: 1~518 일)이었으며, 발생기간 중앙값은 5 일(범위: 1~344 일)이었다. 대다수 신경학적 이상반응(244 건 중 188 건(77.0%))은 해결되었다. 신경학적 이상반응 중 ICANS 는 이 약의 권장용량으로 치료 받은 218 명 환자 중 2 명(1%)에서 발생하였으며 모든 사건은 해결되었다.

(3) 중대한 감염

이 약의 권장용량으로 치료 받은 218 명 환자 중 37 명(17%)에서 모든 등급의 중대한 감염이 발생하였다. 4 명(1.8%)의 환자에서 중대한 감염과 동시에 3~4 등급 중성구감소증이 발생하였다. 중대한 감염의 최초 발현 시간 중앙값은 50 일(범위: 1~561 일)이었고, 기간 중앙값은 12 일(범위: 2~174 일)이었다. 2 명(0.9%)에서 5 등급 사건이 발생하였으며, 이는 폐렴 및 패혈증을 포함하였다.

(4) 혈구감소증

이 약의 권장용량으로 치료 받은 218 명 환자 중 60 명(28%)에서 모든 등급의 중성구감소증(중성구감소증 및 중성구 수 감소 포함)이 발생하였으며, 33 명(15.1%)에서 빈혈이 발생하였고, 25 명(11.5%)에서 혈소판감소증, 5 명(2.3%)에서 발열성 중성구감소증이 발생하였다. 특히 중성구감소증 및 중성구 수 감소의 최초 발현 시간 중앙값은 48 일(범위: 1~280 일)이었고, 발생기간 중앙값은 8 일(범위: 1~314 일)이었다. 41 명(68%)은 해당 증상을 치료하기 위해 G-CSF 를 투여받았다.

(5) 중앙 발적

이 약의 권장용량으로 치료 받은 218 명 환자 중 9 명(4%)에서 중앙 발적(홍막 삼출 및 중앙 염증 포함)이 발생하였으며, 2 등급 환자는 4 명(1.8%), 3 등급 환자는 5 명(2.3%)이었다. 최초 발현 시간의 중앙값은 13 일(범위: 5~84 일)이었고, 발생기간 중앙값은 10 일(범위: 1~77 일)이었다.

(6) 중앙 용해 증후군(TLS)

이 약의 권장용량으로 치료 받은 218 명 환자 중 2 명(0.9%)에서 중앙 용해 증후군이 사이토카인 방출 증후군과 동시에 발생하였다. 한 명의 환자는 백혈병 단계의 소포성 림프종 환자였으며, 4 등급 중앙 용해 증후군을 경험하였다. 중앙 용해 증후군은 2 일차 및 24 일차에 발현하였고, 각각 3 일 및 6 일 이내에 해결되었다.

(7) 혈구 탐식성 림프조직구증(HLH)

이 약의 권장용량으로 치료 받은 218 명 환자 중 1 명의 환자가 질병 진행 중에 4 등급 사건을 경험했으며, 8 일째 발병하여 17 일째 질병 진행으로 인해 HLH 에서 회복하지 못하고 사망했다.

4. 상호작용

이 약과의 약물상호작용에 대한 시험은 수행되지 않았다.

이 약은 CYP450 효소의 억제제를 유발할 수 있는 사이토카인의 일시적인 증가를 야기하므로, 치료영역이 좁은 민감한 CYP450 기질(예: 와파린, 보리코나졸, 사이클로스포린 등)에 대한 임상적 약물상호작용 관련 효과를 배제할 수 없다. 치료영역이 좁은 민감한 CYP3A 기질의 병용 약물을 투여받고 있는 환자에게 이 약을 투여할 경우, 약물 농도 모니터링을 고려하도록 하며, 필요한 경우 CYP3A 기질의 용량을 적절히 조절해야 한다.

5. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임신 가능성이 있는 여성

임신 가능성이 있는 여성은 이 약을 치료받는 동안 그리고 치료 종료 후 최소 3 개월 동안 효과적인 피임법을 사용하여야 한다.

2) 임부

이 약에 대한 생식발생독성 시험은 수행되지 않았다.

임부에 대한 잠재적 유익성이 태아에 대한 잠재적 위해성보다 크지 않는 한 임신 중에 이 약의 사용은 피해야 한다. 이 약은 임신 중 권장되지 않으며 피임법을 사용하지 않는 가임여성에서는 권장되지 않는다.

임신 중인 여성에서 이 약의 사용에 대한 데이터는 없다. 이 약의 분만 중 사용에 대한 안전성은 연구되지 않았다.

3) 수유부

이 약이 모유로 분비되는지 여부는 알려져 있지 않다. 모유수유 여성에서 이 약의 사용에 대한 데이터가 없으며, 모유수유를 받는 아이에 대한 위험을 배제할 수 없다. 이 약의 치료기간 및 이 약의 마지막 투여 후 최소 3 개월 동안 수유를 하지 않는 것이 권장된다.

6. 소아에 대한 투여

18 세 미만의 소아 및 청소년을 대상으로 이 약의 안전성 및 유효성은 연구되지 않았다.

7. 고령자에 대한 투여

이 약의 권장용량으로 치료 받은 218 명의 환자 중 94 명(43%)은 65 세 이상이었다. 65 세 이상의 환자에서 용량 조절은 필요하지 않다.

8. 신장에 환자에 대한 투여

경증 또는 중등증 신장에 환자의 경우 용량 조절이 필요하지 않다. 중증 신장에 환자에서의 이 약의 권장용량은 결정되지 않았다.

9. 간장에 환자에 대한 투여

경증 간장에 환자의 경우 용량 조절이 필요하지 않다. 중등증 또는 중증 간장에 환자에서의 이 약의 권장용량은 결정되지 않았다.

10. 운전 및 기계사용 능력에 미치는 영향

이 약은 운전 및 기계 사용 능력에 미치는 영향에 대해서는 연구된 바 없다. 하지만 이 약을 투여하는 환자에서 신경학적 독성이 보고되었으며, 이는 운전 또는 기계 사용 시 고려해야 한다. 신경학적 독성의 위험이 높은 환자는 평가되어야 하며, 증상이 해소될 때까지 운전하거나, 중장비 또는 잠재적으로 위험한 기계를 조작하지 않도록 권고하여야 한다.

11. 과량투여시의 처치

과량투여의 경우 환자의 약물이상반응의 징후 또는 증상을 면밀히 관찰해야 하며 적절한 치료를 시행해야 한다.

12. 적용상의 주의

이 약은 투여 전 의료 전문가에 의해 무균 기술을 사용하여 0.9% 또는 0.45% 염화나트륨 용액이 포함된 주입용 백에 희석되어야 한다. 멸균 주사침과 주사기를 사용하여 이 약을 조제한다. 이 약은 보존제를 함유하고 있지 않으며, 오직 일회용으로만 사용해야 한다. 사용하지 않은 분량은 폐기한다.

정맥 투여 시 전용 주입 라인(dedicated infusion line)을 사용하여야 한다. 이 약 투여 시 인 라인 필터(in-line filter)를 사용하지 않는다. 이 약 투여 시 드립 챔버 필터(drip chamber filter)를 사용할 수 있다.

1) 희석

(1) 환자에게 필요한 이 약의 용량과 동일한 부피의 0.9% 또는 0.45% 염화나트륨 용액을 아래 표 2에 따라 주입용 백에서 추출하고 폐기한다.

(2) 멸균 주사침과 주사기를 사용하여 이 약의 바이알에서 필요한 부피를 추출하고 주입용 백에 희석한다. 바이알 내 사용하지 않은 분량은 폐기한다.

표 2: 이 약의 희석

치료일	이 약의 용량	0.9% 또는 0.45% 염화나트륨 용액 내 이 약의 부피	주입용 백의 크기
1 주기	1 일차	1 mg	1 mL
	8 일차	2 mg	2 mL
	15 일차	60 mg	60 mL
2 주기	1 일차	60 mg	60 mL
3 주기 이상	1 일차	30 mg	30 mL

(3) 주입용 백을 천천히 뒤집어서 부드럽게 섞는다. 흔들어서는 안된다.

(4) 주입용 백에 미립자가 있는지 확인하고, 이물이 있는 경우 폐기한다.

(5) 설명서의 필-오프 라벨(peel-off label)을 주입용 백에 붙인다.

2) 적합성

(1) 이 약을 다른 의약품과 혼합하거나, 동일한 주입 라인을 통해 투여하지 않는다.

(2) 다른 희석액에 대해서는 시험되지 않았기 때문에, 이 약의 희석에는 0.9% 또는 0.45% 염화나트륨 용액만 사용하여야 한다.

(3) 이 약과 폴리염화비닐(PVC), 또는 폴리에틸렌(PE) 및 폴리프로필렌(PP)과 같은 폴리올레핀(PO)으로 구성된 정맥 주입용 백 간의 비적합성은 관찰되지 않았다.

또한, 폴리염화비닐(PVC), 폴리에틸렌(PE), 폴리우레탄(PUR), 폴리부타디엔(PBD), 실리콘, 아크릴로니트릴부타디엔스티렌(ABS), 폴리카보네이트(PC), 폴리에테르우레탄(PEU), 플루오르화에틸렌프로필렌(FEP), 또는 폴리테트라플루오르에틸렌(PTFE)으로 구성된 주입 세트 또는 주입 보조제, 또는 폴리아마이드(PA)로 구성된 드립 챔버 필터 멤브레인과의 비적합성이 관찰되지 않았다.

3) 미사용/유효기간이 만료된 의약품의 폐기

환경으로 의약품을 배출하는 것을 최소화 해야 한다. 의약품은 폐수를 통해 폐기해서는 안되며 가정용 쓰레기로 폐기해서는 안된다.

의료용 주사기 등 날카로운 의료용품의 사용과 폐기 시에는 다음 사항을 엄격히 준수해야 한다:

(1) 주사침과 주사기는 절대로 재사용 해서는 안 된다.

(2) 사용한 모든 주사침과 주사기는 샤프 컨테이너(뿔뿔 방지 일회용 수거함)에 버린다.

미사용 의약품이나 폐기물은 국내 규정에 따라 폐기해야 한다.

13. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 바이알

2~8℃에서 보관한다.

빛으로부터 보호하기 위해 바이알은 외부 상자 안에 보관한다.

열리거나 흔들지 않는다.

2) 이 약이 희석된 주입액의 사용 기간

준비된 주입액은 즉시 사용해야 한다. 즉시 사용하지 않을 경우, 주입액은 투여 전 2~8℃에서 최대 24 시간 냉장보관할 수 있고, 9~30℃에서 최대 24 시간 동안 보관할 수 있다.

이 약은 항균 보존제를 포함하지 않는다. 따라서, 주입액 준비 시 미생물학적 오염이 발생하지 않도록 각별히 주의하여야 한다.

14. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용 정보

이 약은 항-CD20/CD3 이중 특이성 인간화 IgG1 항체이다. B 세포의 CD20 과 T 세포의 CD3 에 동시에 결합하여 T 세포 활성화로 이어지게 되며, 활성화된 T 세포에서 염증성 사이토카인이 방출되어 B 세포 용해를 유도한다.

2) 약동학적 정보

흡수, 분포, 생체내변환, 배설을 집단 약동학 분석에 기반하여 문서화하였다.

(1) 흡수

이 약의 최초 2 주기(즉, 42 일) 투여에서 이 약의 2 주기 1 일차 용량의 정맥 내 점적 주입 종료시 최고혈중농도(C_{max}) 평균값은 17.9 µg/mL, 변동계수(%CV)는 49.6%였다. 2 주기 전체에서 이 약의 혈중농도 시간곡선하면적(AUC)값은 126 day·mg/mL, 변동계수(%CV)는 44.4%였다.

(2) 분포

이 약의 정맥 내 점적 주입 시 중심 분포 용적의 집단 추정치는 5.49 L였다.

(3) 생체내 변환

이 약이 대사되는 정확한 경로는 규명되지 않았다.

(4) 배설

항정상태 청소율(CL_{ss}) 및 기저 청소율($CL_{baseline}$)의 평균값은 각각 0.584L/일 및 1.08L/일로 추정되었다. 말단 반감기(terminal half-life)는 정상상태에서 16.1 일로 추정되었다.

(5) 특정 집단

신장에

신장에 환자를 대상으로 별도의 임상시험은 수행되지 않았다. 하지만 경증 및 중등증 신장에서 이 약의 약동학과 관련하여 임상적으로 의미있는 차이는 관찰되지 않았다. 중증 신장에 환자에서의 약동학 자료는 제한적이며($n=1$), 말기 신장에 환자 및/또는 투석 중인 환자에 대한 영향은 평가되지 않았다.

간장에

간장에 환자를 대상으로 별도의 임상시험은 수행되지 않았다. 하지만 경증 간장에서 이 약의 약동학과 관련된 임상적으로 의미 있는 차이는 관찰되지 않았다. 중등증 간장에 환자에서의 약동학 자료는 제한적이며($n=2$), 중증 간장에 대한 영향은 평가되지 않았다.

3) 임상시험 정보

재발성 또는 불응성 B 세포 비호지킨 림프종 환자를 대상으로 이 약을 평가하기 위해 공개, 다기관, 다중 코호트 연구인 제 1/2 상 임상시험(GO29781)이 수행되었다. 권장용량으로 치료 받은 소포성 림프종(FL) 코호트(n=90)에서는, 항-CD20 단클론항체 및 알킬화제를 포함하여 이전에 최소 두 번의 전신 치료를 받은 재발성 또는 불응성 소포성 림프종 환자에 대해 수행되었다. 투여 주기의 중앙값은 8 이었으며, 8 주기 투여가 80 명(37%), 8 주기에서 최대 17 주기 투여가 33 명(15%)이었다. 연령 중앙값은 60 세(범위: 29~90 세)로, 남성이 61%, 백인이 82%이었다.

일차 유효성 평가변수는 독립적인 검토 기관에 의해 평가된 완전 반응(CR)이었다. 유효성 결과는 표 3에 요약되어 있다.

표 3. 이 약의 권장용량으로 치료 받은 소포성 림프종 환자를 대상으로 한 유효성 결과

유효성 평가변수	이 약 N=90
완전 반응(CR), n (%) (95% CI)	54 (60.0) (49.1, 70.2)
객관적 반응률(ORR), n (%)	72 (80.0) (70.3, 87.7)
부분 반응(PR), n (%) (95% CI)	18 (20.0) (12.3, 29.8)
반응 기간 (DOR) ¹	
중앙값, 개월 (95% CI)	22.8 (9.7, NR)
카플란-마이어 무사건 비율	
12 개월 (95% CI)	61.8 (50.0, 73.7)
18 개월 (95% CI)	56.9 (44.1, 69.6)

CI = 신뢰 구간; NR = 달성하지 않음

¹ 반응기간(DOR)은 문서화된 부분 반응(PR) 또는 완전 반응(CR)의 초기 발생 시점부터 문서화된 질병 진행 또는 모든 사유에 의한 사망 중 먼저 발생한 시점까지의 시간으로 정의한다.

※ 해당 적응증은 완전 반응에 근거하여 신속심사하였음

4) 면역원성

이 약 단일제제로 정맥 투여받은 418 명 환자에서 치료 후 나타나거나 치료 후 증강된 항모수네투주맙 항체는 관찰되지 않았다. 이용가능한 정보에 근거하여, 이 약에 대한 항-약물 항체의 임상적 관련성은 평가할 수 없다.

5) 비임상 정보

(1) 유전독성/발암성

이 약으로 유전독성 및 발암성 시험은 수행되지 않았다.

(2) 생식발생독성

이 약으로 생식발생독성시험 및 생식능력에 대한 영향을 평가하는 시험은 수행되지 않았다. 사이노물거스 원숭이 26 주 반복투여독성시험 결과, 인체노출도와 유사한 AUC 노출에서 시험된 최고 용량(0.5mg/kg)까지 암컷 및 수컷의 생식 기관에 대한 유해한 영향은 관찰되지 않았다.

임신하지 않은 동물에게 이 약을 투여한 연구에서 장기간의 B 세포 고갈은 감염의 증가로 이어지고, 이는 유산을 유발할 가능성이 있다. 이 약 투여와 관련된 일시적인 사이토카인 방출 증후군 또한 임신에 부정적인 영향을 줄 수 있다.

(3) 기타

단회 및 반복투여독성시험 결과, 주로 첫번째 용량에 국한된 일시적인 투여 후 발생한 사이토카인 방출 증후군, 일차적으로 중추신경계에서 발생하지만 드물게 사이토카인 방출 및 면역세포 활성화로 인하여 파생된 다른 기관에서 발생한 혈관/혈관주위 염증 세포 침윤, 그리고 만성 투여 시 지속적인 B 세포 고갈로 인한 감염의 위험 증가가 있었다. 0.2/0.8/1.0mg/kg 단계별 증량 용량으로 4 주 반복투여한 결과 한 마리에서 단회 경련이 나타났으나, 이는 인체노출도 대비 각각 3.3 배 및 1.8 배 높은 C_{max} 및 AUC 노출에 해당되고, 다른 신경학적 이상은 없었다.

저장방법

밀봉용기, 차광하여 냉장(2~8℃) 보관

포장단위

1 바이알/상자(바이알(1mL))

1 바이알/상자(바이알(30mL))

기타

※ 구입 시 사용기한 또는 유효기한이 경과되었거나 변질, 변패, 오염되거나 손상된 제품은 약국 개설자 및 의약품 판매업자에 한하여 교환하여 드립니다.

※ 피해보상기준은 소비자분쟁해결기준(공정거래위원회고시)을 적용합니다.

※ 이 문서 작성일자(2025 년 07 월 09 일) 이후 변경된 내용은 한국로슈 웹사이트(www.roche.co.kr) 또는 식품의약품안전처 의약품통합정보시스템(<https://nedrug.mfds.go.kr>)에서 확인하실 수 있습니다.

약은 어린이의 손이 닿지 않도록 보관하십시오.

유효기한 또는 사용기한이 지난 의약품은 사용하지 마십시오.

최초 작성 연월일: 2023 년 11 월 03 일, 최종 개정 연월일: 2025 년 07 월 09 일

제조원

전공정위탁제조(제조의회사)

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Str. 1, 79639 Grenzach-Wyhlen, Germany

일부공정위탁제조(제조사)

(원료의약품)

Genentech, Inc.

1 DNA Way, South San Francisco, CA 94080, USA

(원제의약품)

Genentech, Inc.

1 DNA Way, South San Francisco, CA 94080, USA

(라벨 및 2 차 포장)

F.Hoffmann-La Roche Ltd

Wurmisweg, CH-4303 Kaiseraugst, Switzerland

수입·판매자

주식회사 한국로슈

서울특별시 서초구 서초대로 411(Tel. 02-3451-3600)