

사용상의주의사항

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 의약품들을 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 환

자들은 철저히 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 충분히 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 매 달 임신검사를 실시한다. 환자의 월경예정일이 지났거나 생리출혈에 이상소견이 보이면 임신 진단 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.

9) 이 약은 황색4호(타르트라진)를 함유하고 있으므로 이 성분에 과민하거나 알레르기 병력이 있는 환자에는 신중히 투여한다. (※ '포말리킨캡슐3밀리그램(포말리도마이드)'에 한함)

4. 이상반응

1) 이 약과 보르테조미 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, 보르테조미프 및 덱사메타손을 용법 용량 항의 투약 일정에 따라 투여 받았다.

이 약과 보르테조미프 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 ($\geq 1/10$), 흔함 ($\geq 1/100 \sim < 1/10$) 및 흔하지 않음 ($\geq 1/1,000 \sim < 1/100$)으로 정의하였다.

표1. 임상시험 MM-007에서 이 약과 보르테조미프 및 덱사메타손 병용요법으로 치료된 환자에서 보고된 이상 반응

기관계	전체 이상반응/빈도	등급 3 또는 4 이상반응/빈도
감염증	매우 흔함 폐렴 기관지염 상기도 감염 바이러스성 상기도 감염 흔함 패혈증 패혈성 쇼크 클로스트리디움 디피실레 결장염 기도 감염 하기도 감염 폐 감염 인플루엔자 기관지염 요도 감염	매우 흔함 폐렴 흔함 패혈증 패혈성 쇼크 클로스트리디움 디피실레 결장염 기관지염 상기도 감염 기도 감염 하기도 감염 폐 감염 인플루엔자 세기관지염 요도 감염
양성, 악성 및 분류되지 않은 신생물 (낭종 및 폴립 포함)	흔함 기저세포암종	
혈액 및 림프계 장애	매우 흔함 호중구 감소증 혈소판 감소증 백혈구 감소증 빈혈 흔함 발열성 호중구 감소증 림프구 감소증	매우 흔함 호중구 감소증 혈소판 감소증 빈혈 흔함 발열성 호중구 감소증 백혈구 감소증 림프구 감소증
대사 및 영양장애	매우 흔함 저칼륨혈증 고혈당증 흔함 저마그네슘혈증 저칼슘혈증 저인산혈증 고칼륨혈증	흔함 저칼륨혈증 고혈당증 저마그네슘혈증 저칼슘혈증 저인산혈증 고칼륨혈증 고칼슘혈증

	고칼슘혈증	
정신과 장애	매우 흔함 불면 흔함 우울	흔함 우울 불면
신경계 이상	매우 흔함 말초 감각 신경변증 어지러움 진전 흔함 실신 말초 감각운동 신경변증 지각 이상 미각 이상	흔함 실신 말초 감각 신경변증 말초 감각운동 신경병증 흔하지 않음 어지러움 진전
안과 질환	흔함 백내장	흔함 백내장
심장 이상	흔함 심방 세동	흔함 심방 세동
혈관계 장애	흔함 심부 정맥 혈전증 저혈압 고혈압	흔함 저혈압 고혈압 흔하지 않음 심부 정맥 혈전증
호흡기, 흉부 및 종격 장애	매우 흔함 호흡곤란 기침 흔함 폐 색전증	흔함 폐 색전증 호흡곤란
위장관 장애	매우 흔함 설사 구토 오심 변비 흔함 복부 통증 상복부 통증 구내염 구강 건조 복부 팽만	흔함 설사 구토 복부 통증 변비 흔하지 않음 상복부 통증 구내염 오심 복부 팽만
피부 및 피하조직 장애	흔함 발진	흔함 발진
근골격계 및 결합조직 장애	매우 흔함 근육 약화 등 통증 흔함	흔함 근육 약화 등 통증 흔하지 않음

	뼈 통증 근경련	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 통 증 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 ($\geq 1/10$), 흔함 ($\geq 1/100 \sim < 1/10$) 및 흔하지 않음 ($\geq 1/1,000 \sim < 1/100$)으로 정의하였다.

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

기관계	전체 이상반응/빈도	등급 3 또는4 이상반응/빈도
감염증	매우 흔함 폐렴 흔함 호중구 감소성 패혈증 기관지 폐렴 기관지염 기도 감염 상기도 감염 비인두염	흔함 호중구 감소성 패혈증 폐렴 기관지 폐렴 기도 감염 상기도 감염 흔하지 않음 기관지염
혈액 및 림프계 장애	매우 흔함 호중구 감소증 혈소판 감소증 백혈구 감소증 빈혈 흔함 발열성 호중구 감소증 범혈구감소증	매우 흔함 호중구 감소증 혈소판 감소증 빈혈 흔함 발열성 호중구 감소증 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	매우 흔함 설사 오심 변비	흔함 설사 구토 변비
	흔함 구토	흔하지 않음 오심
간 담도계 장애	흔하지 않음 고빌리루빈혈증 ^a	흔하지 않음 고빌리루빈혈증
피부 및 피하조직 장애	흔함 발진 가려움증	흔함 발진
근골격계 및 결합조직 장애	매우 흔함 뼈 통증 근경련	흔함 뼈 통증 흔하지 않음 근경련
신장 및 비뇨기 장애	흔함 신부전 소변 정체	흔함 신부전 흔하지 않음 소변 정체
생식기계 및 유방 장애	흔함 골반통	흔함 골반통
전신 및 투여부위 장애	매우 흔함 피로 발열 말초 부종	흔함 피로 발열 말초 부종
검사치	흔함 호중구수 감소 백혈구수 감소 혈소판수 감소 알라닌 아미노전이효소(alanine aminotransferase) 증가	흔함 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.

이 약과 보르테조밍 및 덱사메타손과의 병용요법 :

무작위 배정 전 14일 이내에 통증이 있으면서 등급 2 이상의 진행성 말초 신경병증이 있는 환자들은 임상시험에서 제외되었다. CC-4047-MM-007 임상시험에서, 이 약과 보르테조밍 및 저용량의 덱사메타손을 투여 받은 환자 중 55.4%와 보르테조밍 및 저용량의 덱사메타손을 투여 받은 43.3%의 환자에서 말초 신경병증이 발생하였다. 이 약과 보르테조밍 및 저용량의 덱사메타손을 투여 받은 환자 중 10.8%와 보르테조밍 및 저용량의 덱사메타손을 투여 받은 환자 중 5.2%에서 등급 3의 말초 신경병증이 발생하였다. 이 약과 보르테조밍 및 저용량의 덱사메타손을 투여 받은 환자 중 0.7%와 보르테조밍 및 저용량의 덱사메타손을 투여 받은 환자에서 발생하지 않은 등 등급 4의 말초 신경병증은 드물지 않게 발생하였다. 말초 신경병증을 경험한 환자의 약 30%가 베이스라인에서 말초 신경병증의 병력을 가지고 있었다. 말초 신경병증으로 환자의 12.9%가 보르테조밍을, 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 분석·평가 결과). 이 이상반응들은 자발적으로 보고되었기 때문에, 신뢰성 있는 빈도의 추정 및 이상반응과 이 약과의 연관성을 설명하는 것이 항상 가능하지는 않다.

※ 재심사에 따른 국내 시판 후 조사 결과

이 약과 덱사메타손 병용요법

국내에서 재심사를 위하여 7년 동안 322명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 72.98%(235/322명, 820건)로 보고되었다. 이 중 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물 이상반응 및 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응은 발현 빈도에 따라 아래 표에 나열하였다.

발현빈도	기관계	중대한 약물이상반응 13.35% (43/322명, 65건)	예상하지 못한 약물이상반응 21.74% (70/322명, 93건)
	감염 및 기생충 감염	폐렴 ¹⁾	-

흔하게 (1~10% 미만)	혈액 및 림프계 장애	발열성 중성구 감소증	-
	전신 장애 및 투여 부위 병태	-	무력증, 전신 부종
	임상 검사	-	C-반응 단백질 증가
흔하지 않게 (0.1~1% 미만)	감염 및 기생충 감염	COVID-19, 인플루엔자, 흡인성 폐렴, 칸디다 감염, 클로스트리듐 디피실레 결장염, 사람 폐포자충 폐렴, 클레브시엘라 폐렴, 상기도 감염	COVID-19, 인플루엔자, 패혈성 쇼크, 칸디다 감염, 요로 감염, 클로스트리듐 디피실레 결장염, 종기, 사람 폐포자충 폐렴, 클레브시엘라 폐렴
	혈액 및 림프계 장애	중성구 감소증, 범혈구 감소증, 빈혈	-
	전신 장애 및 투여 부위 병태	무력증, 사망, 발열, 상태 악화, 피로	사망, 안면 부종, 부종, 상태 악화
	대사 및 영양 장애	고칼슘 혈증, 섭식 저하, 2형 당뇨병	고칼슘 혈증, 저칼슘 혈증, 2형 당뇨병
	호흡기, 흉곽 및 종격 장애	호흡 곤란, 비출혈, 흉막 삼출, 폐염증, 폐 색전증	노작성 호흡 곤란, 기흉, 비출혈, 흉막 삼출
	각종 위장관 장애	결장염, 설사	구내염, 상복부 통증, 복통, 결장염, 소화 불량, 치핵, 복부 불편감, 항문 염증, 입 건조, 상복부의 불편감, 위염, 위 식도 역류 질환, 구강 통증
	신장 및 요로 장애	급성 신 손상	독성 신장 병증
	임상 검사	혈소판 수 감소	혈액 크레아티닌 증가, 혈액 요소 증가, 헤모글로빈 감소, 체중 감소, 혈압 감소
	생식계 및 유방 장애	골반 통증	-
	근골격 및 결합 조직 장애	-	등허리 통증, 근육 쇠약, 근육통, 턱 통증
	각종 신경계 장애	-	두통
	손상, 중독 및 시술 합병증	-	낙상
	각종 정신 장애	-	섬망, 수면 장애
	간담도 장애	-	간 독성
	각종 면역계 장애	-	면역계 장애
	피부 및 피하 조직 장애	-	다한증, 지루성 피부염

1) 이 약과 보르테조미프 및 덱사메타손 병용요법에서도 1건 보고됨

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 초기형성 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 철저히하고 지속적으로 이 성간 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 전 10~14일 전에, 2차 검사는 치료 시작 전 24시간 전에 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 보건 의료 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 처방의사에게 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 약의 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 보르테조미 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 보르테조미를 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.