

치료 중 용량의 조절

1. 혈소판 수에 따른 용량 조절

혈소판수	권장 용량
<30,000/ μ l로 감소	투약 중지하고 매주 전혈구수 관찰
$\geq 30,000/\mu$ l로 회복시 지속적으로 감소하여 <30,000/ μ l	1일 15mg 투여 재개 투약 중지
$\geq 30,000/\mu$ l로 회복시	투여하던 용량에서 5mg을 감량하여 재개, 1일 5mg 이하로 감량하지는 않는다.

2. 절대 호중구수 (Absolute Neutrophil Count: ANC) 에 따른 용량조절

호중구수	권장 용량
<1,000/ μ l로 감소	투약 중지하고 G-CSF 추가 투여하고, 매주 전혈구수 관찰
$\geq 1,000/\mu$ l로 회복하고 호중구 감소증이 유일한 독성인 경우	1일 25mg 투여 재개
$\geq 1,000/\mu$ l로 회복하고 다른 독성이 나타난 경우	1일 15mg 투여 재개
지속적으로 감소하여 <1,000/ μ l로 감소	투약 중지
$\geq 1,000/\mu$ l로 회복시	투여하던 용량에서 5mg을 감량하여 재개, 1일 5mg 이하로 감량하지는 않는다.

3. 기타의 grade 3/4의 독성에 따른 용량조절
레날리도마이드와 관련된 grade 3/4의 독성
발현 시에는 치료를 중단하고, grade 2이하의
독성이 나타나л 때까지 투여 용량 보다 한
단계 낮은 용량으로 용량을 감량해야 한다.

신기능 저하 환자에서의 용량

이 약은 신장을 통하여 배설되므로 신기능
저하 환자에서는 독성이 더욱 크게 나타날 수
있다. 노령 환자일수록 신기능 저하가
있으므로 용량 선택 시 주의가 필요하고
신중한 신기능 모니터링이 필요하다. 신기능
저하 환자의 초기용량은 다음과 같다.
크레아티닌 청소율이 11 mL/min 미만의 비
투석환자와 크레아티닌 청소율이 7 mL/min
미만의 환자에서는 연구되지 않았다.

표. 신기능 저하 환자에서의 초기 용량 (각
28일 사이클 중 1일 ~ 21일)

분류	신기능 (Cockcroft-Gault CLcr)	용량조절
중등도 신장애	$30 \leq \text{CLcr} < 50 \text{ mL/min}$	24시간 마다 10mg
중증 신장애	$\text{CLcr} < 30 \text{ mL/min}$ (비투석 환자)	48시간 마다 15mg
말기 신장질환	$\text{CLcr} < 30 \text{ mL/min}$ (투석 환자)	1일 5mg 투석일에는 투석후 투여

[사용상의 주의사항]

1. 경고

- 태아 위험 : 임신 중에 이 약을 사용하지 말 것
레날리도마이드(탈리도마이드 유사체)는
암컷 원숭이의 배태자발생시험에서
사지기형을 야기하였다. 탈리도마이드는
생명에 치명적인 인체의 선천성 결함을
야기하는 인체 최기형성 물질로 알려져
있다. 만약 이 약을 임신 중 복용하면
태아에게 선천성 기형 또는 유산을 유발할
수 있다. 임신 가능성이 있는 여성에서 이
약을 투여하기 전에 2번의 음성 임신 진단
검사 결과를 얻어야 한다.
가임기 여성의 경우 이 약 투여 중, 치료 후
4주까지의 기간 동안 이성간 성교를
삼가거나 적어도 적절한 피임법 중 최소한
두 가지 이상의 방법으로 피임을 해야한다.
(적절한 피임법은 사용상 주의사항 중 '5.
일반적 주의' 항을 참조한다.)
- 이 약은 위해관리프로그램에 등록된
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.
- 혈액학적 독성 (호중구감소증, 혈소판감소증)
이 약은 유의적인 호중구감소증과
혈소판감소증을 야기할 수 있다. 5q
세포유전자결손 이상으로 인한
골수이형성증후군 환자의 80%가 혈액학적
독성(Grade3 또는 4)을 경험하였으며 이로
인하여 투여 지연 또는 투여 용량을
감량하였다. 이 중 34% 환자는 2차 투여
지연 또는 용량 감량을 하였다. 치료중인
환자는 처음 8주간은 매주, 이후에는 매달
혈구수를 모니터링 해야 한다. 환자는
투여의 지연 또는 감량을 할 수 있고,
혈액제제 또는 성장인자(growth factor)의
투여가 필요할 수도 있다.
- 심부정맥 혈전증 및 폐 색전증
이 약과 텍사메타손 병용요법을 치료받은
다발성골수종 환자에서 심부정맥 혈전증과
폐 색전증 위험이 유의적으로 증가하였다.
환자와 의사는 색전 혈전증의 징후 및
증상을 잘 관찰하는 것이 좋다. 환자가
숨가쁨, 흉통, 팔다리 부종 등의 증상이
있다면 의학적 치료를 받도록 한다.
예방적으로 항응고제 또는 항혈소판제를
투여하는 것이 심부정맥 혈전증의
가능성을 줄이는데 효과적이지에 대해서는
알려지지 않았다. 예방적인 조치에 대한

레블리미드캡슐
(레날리도마이드)5 mg / 10 mg
15 mg / 25 mg

[분류번호: 421]

[전문의약품]

[원료약품 및 그 분량]

레블리미드 5밀리그램 1캡슐 중,
레날리도마이드 수화물 (별규)

-----5.17 mg
(레날리도마이드무수물로서 5 mg)

무수유당 (EP)

미결정셀룰로오스 (EP)

크로스카멜로스나트륨 (EP)

스테아르산마그네슘 (EP)

레블리미드 10밀리그램 1 캡슐 중,
레날리도마이드 수화물 (별규)

-----10.35 mg
(레날리도마이드무수물로서 10 mg)

무수유당 (EP)

미결정셀룰로오스 (EP)

크로스카멜로스나트륨 (EP)

스테아르산마그네슘 (EP)

레블리미드 15밀리그램 1 캡슐 중,
레날리도마이드 수화물 (별규)

-----15.52 mg
(레날리도마이드무수물로서 15 mg)

무수유당 (EP)

미결정셀룰로오스 (EP)

크로스카멜로스나트륨 (EP)

스테아르산마그네슘 (EP)

레블리미드 25밀리그램 1 캡슐 중,
레날리도마이드 수화물 (별규)

-----25.87 mg
(레날리도마이드무수물로서 25 mg)

무수유당 (EP)

미결정셀룰로오스 (EP)

크로스카멜로스나트륨 (EP)

스테아르산마그네슘 (EP)

[성상]

레블리미드캡슐 5밀리그램: 흰색의 가루가
든 상하부 흰색의 경질 캡슐

레블리미드캡슐 10밀리그램: 흰색의 가루가
든 상부 청녹색, 하부 연노랑의 경질 캡슐

레블리미드캡슐 15밀리그램: 흰색의 가루가
든 상부 청색, 하부 흰색의 경질 캡슐

레블리미드캡슐 25밀리그램: 흰색의 가루가
든 상하부 흰색의 경질 캡슐

[효능·효과]

다발성골수종

이전에 한 가지 이상의 치료를 받은

다발성골수종

환자의 치료에 텍사메타손과 병용요법

[용법·용량]

이 약은 위해관리프로그램 (사용상의
주의사항 중 '5. 일반적 주의사항
참조')에

규정된 사항을 따르는 것에 동의한
환자에게만 투여되어야 한다. 또한 이 약은
위해관리프로그램에 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.

다발성골수종

권장 최초 용량은 1일 1회 25mg이다. 28일
주기로 1~21일 동안 25 mg 캡슐을
복용한다. 물과 함께 복용하며, 캡슐을
부수거나 씹거나 개봉하면 안 된다. 투여
용량은 임상적 또는 실험실적 검사 결과에
따라 조절될 수 있다.

텍사메타손의 권장량은 28일 주기를
기준으로 하여 처음 4주기 동안 매 1~4,
9~12, 17~20일 동안 1일 1회 40 mg을
투여한다. 4주기 이후에는 28일 주기마다 매
1~4일 동안에만 1일 1회 40 mg을 투여한다.

결정은 환자의 위험인자를 평가한 후에 신중하게 결정해야 한다.

5) 이차 원발성 악성종양
이전에 치료받은 적이 있는 다발성 골수종 환자를 대상으로 한 임상시험에서, 대조군(100 patient-years 당 1.38)에 비하여 이 약/덱사메타손 병용투여군(100 patient-years 당 3.98)에서 이차 원발성 악성종양(SPM)의 증가가 관찰되었다. 비침습성 이차 원발성 악성종양으로는 기저세포 또는 편평세포 피부암이 있었으며, 침습성 이차원 발성 악성종양의 대부분은 고형암이었다. 처음 진단 받은 다발성 골수종 환자를 대상으로 한 임상시험에서, 대조군(1.8%)에 비하여 이 약 투여군(7.0%)에서 이차 원발성 악성종양의 발생율이 4배 높은 것으로 나타났다. 이 약과 펠팔란을 병용 투여받거나, 고용량 펠팔란 투여 및 자가 줄기세포 이식술(ASCT) 직후 이 약을 투여받은 환자에게서 침습성 이차 원발성 악성종양인 급성골수성 백혈병(AML), 골수형성이상중후군(MDS), 고형암이 관찰되었으며, 자가 줄기세포 이식술(ASCT) 후 이 약을 투여하도록 한 임상시험에서 호지킨성 림프종을 포함하는 B세포 악성종양이 관찰되었다. 이 약 투여를 시작하기 전에 이차 원발성 악성종양의 발생 위험이 반드시 고려되어야 한다. 의료진은 이차 원발성 악성종양의 발생에 대한 표준적인 암 검진을 통하여 이 약의 투여 전 및 투여 중 환자를 주의 깊게 관찰하고 이 약의 투여를 진행해야 한다.

6) 간 장애
이 약과 덱사메타손 병용요법을 받은 환자들에서 치명적 사례를 포함하는 간부전이 다음과 같이 보고되었다: 급성 간부전, 독성 간염, 세포용해성 간염, 담즙정체성 간염, 세포용해성/담즙정체성 복합 간염. 약물에 기인한 심각한 간독성의 기전은 밝혀지지 않았으나, 일부의 경우, 기존의 바이러스성 간질환, 기저 간 효소 수치의 증가, 항생제 요법 등이 위험요소일 수 있다. 간기능검사 결과의 이상이 흔하게 보고되었는데, 이는 일반적으로 증상이 없었으며 이 약 투여 중단 시 원상태로 회복되었다. 일단 간 수치가 기저상태로 회복되면, 감소된 용량으로 재투여를 고려해볼 수 있다. 이 약 투여 환자에 대한 간기능 모니터링이 권장되며, 특히 바이러스성 간염의 과거력이 있거나 현재 동반 중인 환자, 간 기능 장애와 연관있는 것으로 알려진 약물과 이 약을 함께 투여받는 환자는 간기능 모니터링이 권장된다.

2. 다음 환자에게 투여하지 말 것

- 임산부와 임신 가능성이 있는 여성
대체치료제가 없는 경우, 임신 가능성이 있는 여성에게 충분히 주의사항을 알려 임신을 피할 수 있도록 하고 투여한다. 임신가능성이 있는 여성 환자는 임신진단 검사를 받아야 한다(감도는 최소 25mIU/mL). 첫 번째 검사는 이 약 투여시작 10-14일 이내에, 두 번째 검사는 이 약의 투여 시작 24시간 이내에, 그 후에는 매달 임신검사를 실시한다. 환자의 월경예정일이 지났거나 생리출혈에 이상소견이 보이면 임신진단 검사를 하고 전문가의 상담을 받아야 한다. 만일 임신이 되면 이 약 복용을 즉시 중단해야 한다. 이런 경우에는 환자는 정밀 검사를 위해 산부인과 전문의에게 진찰 받아야 한다.
- 이 약의 주성분 레날리도마이드에 과민반응(예, 맥관부종, 스티븐스-존슨 증후군, 중독성 표피 괴사증 등)이 있는 환자 (‘5. 일반적 주의’ 항 참조).
- 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성 (galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증 (Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애 (glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다.

3. 다음 환자에게 신중히 투여할 것

- 이 약은 신장을 통해 배설된다. 이 약의 혈중 농도가 증가함에 따라 혈액학적 부작용 또는 간독성의 위험이 증가될 수 있기 때문에, 신 장애 환자에게는 이 약의 용량 조절이 중요하다. 노령 환자일수록 신기능 저하가 있으므로 용량 선택 시 주의가 필요하고 신중한 신기능 모니터링이 필요하다.
- 중양용해증후군: 레날리도마이드는 항종양작용이 있으므로 중양용해증후군이 나타날 수 있다. 중양용해증후군의 위험이 있는 환자는 투여 전에 중양 부담 (tumor burden) 이 높은 경우이다. 이런 환자들은 주의 깊게 관찰하고 적절한 주의를 기울여야 한다.

4. 이상반응

재발성 또는 불응성 다발성골수종 환자를 대상으로 한, 레블리미드/덱사메타손 (353명), 위약/덱사메타손 (350명) 의 두 가지 임상시험 (총703명) 의 자료에서 안전성이 평가 되었다. 복용이 중단되거나 용량이 감량되는 경우는 레블리미드/덱사메타손 치료군에서 269명 (76%), 위약/덱사메타손 대조군에서 199명 (57%) 으로 나타났다. 용량 감량과 무관하게 복용 중단된 환자는 레블리미드/덱사메타손 치료군에서 50%, 위약/덱사메타손 대조군에서 21% 로 나타났다. 대부분 이상반응과 3/4등급의 이상반응은 위약/덱사메타손 대조군과 비교시 레블리미드/덱사메타손 병용요법을 받는 환자에게서 더욱 빈번하게 발생하였다.

표 1. 5% 이상의 환자에서 보고된 이상반응 및 레블리미드/덱사메타손 및 위약/덱사메타손 병용군 간의 환자 비율 차이가 2% 이상 보고된 이상반응

레날리도마이드/덱사메타손 위약/덱사메타손 (n=353) n (%) (n=350) n (%)		
혈액 및 림프계 이상		
호중구감소증%	149 (42.2)	22 (6.3)
빈혈*	111 (31.4)	83 (23.7)
혈소판감소증*	76 (21.5)	37 (10.6)
백혈구감소증	28 (7.9)	4 (1.1)
림프구감소증	19 (5.4)	5 (1.4)
전신 및 투여부위		
피로	155 (43.9)	146 (41.7)
발열	97 (27.5)	82 (23.4)
말초부종	93 (26.3)	74 (21.1)
홍통	29 (8.2)	20 (5.7)
기면	24 (6.8)	8 (2.3)
소화기계 이상		
변비	143 (40.5)	75 (21.1)
설사*	136 (38.5)	96 (27.4)
오심*	92 (26.1)	75 (21.4)
구토*	43 (12.2)	33 (9.4)
복통*	35 (9.9)	22 (6.3)
구강건조	25 (7.1)	13 (3.7)
근골격 연골조직 이상		
근육경련	118 (33.4)	74 (21.1)
등 통증	91 (25.8)	65 (18.6)
뼈 통증	48 (13.6)	39 (11.1)
사지통증	42 (11.9)	32 (9.1)
신경계 이상		
어지러움	82 (23.2)	59 (16.9)
떨림	75 (21.2)	26 (7.4)
미각이상	54 (15.3)	34 (9.7)
지각감퇴	36 (10.2)	25 (7.1)
신경병증	23 (6.5)	13 (3.7)
호흡기계, 흉곽 및 종격 이상		
무호흡	87 (24.6)	55 (15.7)
비염	48 (13.6)	29 (8.3)
인두염	30 (8.5)	19 (5.4)
기관지염	26 (7.4)	16 (4.6)
감염		
상부호흡기 감염	87 (24.6)	55 (15.7)
폐렴*	48 (13.6)	29 (8.3)
요로 감염	30 (8.5)	19 (5.4)
부비동염	26 (7.4)	16 (4.6)
피부및 피하조직 이상		
발진	75 (21.2)	33 (9.4)
발한 증가	35 (9.9)	25 (7.1)
피부 건조	33 (9.3)	14 (4.0)
가려움	27 (7.6)	18 (5.1)
대사 및 영양이상		
식욕부진	55 (15.6)	34 (9.7)
저칼륨혈증	48 (13.6)	21 (6.0)
저칼슘혈증	31 (8.8)	10 (2.9)
식욕감퇴	24 (6.8)	14 (4.0)
탈수	23 (6.5)	15 (4.3)
저마그네슘혈증	24 (6.8)	10 (2.9)
검사		
체중감소	69 (19.5)	52 (14.9)
안과 질환		
시각 이상	61 (17.3)	40 (11.4)
혈관 이상		
심부정맥혈전증%	33 (9.3)	15 (4.3)
고혈압	28 (7.9)	20 (5.7)
지혈압	25 (7.1)	15 (4.3)

@ - 사망에 이르게 된 이상반응
% - 생명을 위협하는 것으로 간주되는 이상반응(사망에 이르게 된 이상반응은 사망에 포함시킴)

표 2. 2% 이상의 환자에서 보고된 이상반응 및 레블리미드/덱사메타손 및 위약/덱사메타손 병용군 간의 환자 비율 차이가 1% 이상 보고된 3-4 등급의 이상반응

레날리도마이드/덱사메타손 위약/덱사메타손 (n=353) n (%) (n=350) n (%)		
혈액 및 림프계 이상		
호중구감소증%	118 (33.4)	12 (3.4)
혈소판감소증*	43 (12.2)	22 (6.3)
빈혈*	35 (9.9)	20 (5.7)
백혈구감소증	14 (4.0)	1 (0.3)
림프구감소증	10 (2.8)	4 (1.1)
열성호중구감소증%	8 (2.3)	0 (0.0)
전신 및 투여부위		
피로	23 (6.5)	17 (4.9)
혈관 이상		
심부정맥혈전증%	29 (8.2)	12 (3.4)
감염		
폐렴*	30 (8.5)	19 (5.4)
요로 감염	5 (1.4)	1 (0.3)
대사 및 영양이상		
저칼슘혈증	17 (4.8)	5 (1.4)
저칼륨혈증	13 (3.7)	6 (1.7)
저인산혈증	9 (2.5)	0 (0.0)
호흡기계, 흉곽 및 종격 이상		
폐색전증*	14 (4.0)	3 (0.9)
호흡곤란*	4 (1.1)	0 (0.0)
근골격 연골조직 이상		
근육쇠약	20 (5.7)	10 (2.9)

레블리도마이드/텍사메타손 위약/텍사메타손 (n=353) n (%)			위약/텍사메타손 (n=350) n (%)		
소화기계 이상					
설사*	11 (3.1)		4 (1.1)		
변비	7 (2.0)		1 (0.3)		
구역*	6 (1.7)		2 (0.6)		
심장 이상					
심방세동*	13 (3.7)		4 (1.1)		
빈맥	6 (1.7)		1 (0.3)		
울혈성심부전*	5 (1.4)		1 (0.3)		
신경계 이상					
실신	10 (2.8)		3 (0.9)		
현기증	7 (2.0)		3 (0.9)		
안과 질환					
백내장	6 (1.7)		1 (0.3)		
편측백내장	5 (1.4)		0 (0.0)		
정신계 이상					
우울증	10 (2.8)		6 (1.7)		

@ - 사망에 이르게 된 이상반응

% - 생명을 위협하는 것으로 간주되는 이상반응(사망에 이르게 된 이상반응은 사망에 포함시킴)

표 3: 1% 이상의 환자에서 보고된 중증 이상반응 및 레블리도마이드/텍사메타손 및 위약/텍사메타손 그룹 간의 환자 비율 차이가 1% 이상 보고된 중증 이상반응

레블리도마이드/ 텍사메타손 (n=353) n (%)		위약/텍사메타손 (n=345) n (%)	
혈액 및 림프계 이상			
열성호중구감소증%	6 (1.7)	0 (0.0)	
혈관 이상			
심부정맥혈전증%	26 (7.4)	11 (3.1)	
감염			
폐렴*	35 (9.3)	21 (6.0)	
호흡기계, 흉곽 및 종격 이상			
폐색전증*	13 (3.7)	3 (0.9)	
심장 이상			
심방세동*	11 (3.1)	2 (0.6)	
울혈성심부전*	5 (1.4)	0 (0.0)	
신경계 이상			
뇌혈관 사고*	7 (2.0)	3 (0.9)	
소화기계 이상			
설사*	6 (1.7)	2 (0.6)	
근골격 연골조직 이상			
뼈 통증	4 (1.1)	0 (0.0)	

@ - 사망에 이르게 된 이상반응

% - 생명을 위협하는 것으로 간주되는 이상반응(사망에 이르게 된 이상반응은 사망에 포함시킴)

레블리도마이드/텍사메타손으로 투여받은 환자의 노출기간 중간값은 44주이며, 위약/텍사메타손 투여를 받은 환자의 노출기간 중간값은 23주이다. 레블리도마이드/텍사메타손 투여군과 위약/텍사메타손 투여군 간의 이상반응의 빈도를 비교할 때 이를 고려하여야 한다.

이 약/텍사메타손 병용군에서 중증 이상반응(7.4%) 또는 3-4등급 이상반응(8.2%)으로 심부정맥혈전증이 보고되었고, 위약/텍사메타손 병용군 각각 3.1% 및 3.4%에 비해 높았다. 두 투여군 간에 비교 가능한 비율로 심부정맥혈전증으로 인한 중단이 보고 되었다.

이 약/텍사메타손 병용군(3.7%)에서 위약/텍사메타손 병용군(0.9%)보다 높은 비율로 3-4등급의 중증 이상반응으로써 폐색전증이 보고되었다. 두 투여군 간에 비교 가능한 비율로 폐색전증으로 인한 중단이 보고 되었다. 다발성골수종 환자에 이 약을 투여한 임상시험에서, 위에서 언급되지 않은 1% 이상 발생한 이상반응 및 위약의 2배 이상 보고된 이상반응은 아래와 같다:

- **혈액 및 림프계 이상:** 범혈구감소증, 자가면역성용혈성빈혈
- **심장계 이상:** 서맥, 심근경색, 협심증
- **내분비 이상:** 다모증
- **눈의 이상:** 실명, 고 안압증
- **소화기 이상:** 위장관 출혈, 허 통증
- **전신 및 투여부위:** 권태
- **검사:** 간기능 이상, 알라닌아미노전이효소 증가
- **신경계 이상:** 뇌경색
- **정신계 이상:** 조울증, 성욕감퇴
- **생식기 및 유방 이상:** 발기부전
- **호흡기, 흉부, 종격 이상:** 기침, 원 목소리
- **피부 및 피하조직 이상:** 발진, 피부과다색소침착

시판후조사

이 약의 전 세계 시판후조사에서 다음의 이상반응들이 확인되었다. 이 이상반응들은 자발적으로 보고되었기 때문에, 신뢰성 있는 빈도의 추정 및 이상반응과 이 약과의 연관성을 설명하는 것이 항상 가능하지는 않다: 알리지 반응 (백반부종, 스티븐스-존슨 신드롬, 중독성 표피 괴사증 등), 중앙용해증후군 (TLC), 중앙발적반응(TFR)

5. 일반적 주의사항

1) 이 약의 주성분은 탈리도마이드 유사체이다. 탈리도마이드는 생명에 치명적인 인체의 선천성 결함을 야기하는 인체 최기형성 물질로 알려져 있다. 임신 중 탈리도마이드에 노출로 인한 사람에서 선천성 기형과 유사하게 암컷 원숭이의 배태자발생시험에서 기형이 나타났다. 만약 이 약을 임신 중 복용하면 태아에게 선천성 기형 또는 유산을 유발할 수 있다. 가임 여성에서는 충분히게 주의사항을 알려 임신을 피할 수 있도록 하고 투여한다. 이 약 투여 중, 투여 중단, 치료 완료 최소 4주 기간 동안 효과적인 두 가지 방법으로 피임하여야 한다.

2) 이 약은 다음과 같은 위해 관리 프로그램에 의하여 약물의 처방, 공급, 조제, 투약이 관리 되어야 한다.

투약 환자를 다음의 위험 범주로 구분하여 임신을 예방한다.:

- 가임 여성 (임신 가능성이 있는 여성)
- 비-가임 여성 (임신 가능성이 없는 여성)
- 남성

(1) 가임 여성 (임신 가능성이 있는 여성)

이 약의 잠재적인 최기형성 위험이 있으므로 태아 노출은 반드시 피해야 한다. 가임 여성 (무월경 상태이더라도)은 다음 사항을 준수해야 한다.

이 약 치료 4주 전부터, 치료를 받는 동안, 용량 투여를 일시 중단한 동안, 그리고 치료 종료 후 4주 후까지 두 가지의 믿을 수 있는 피임법을 사용한다. 또는 철저하고 지속적인 금욕을 약속한다. 임신 상태가 아님을 확인하기 위하여, 가임 여성은 이 약의 치료를 시작하기 전, 치료를 실시하는 동안, 그리고 치료 이후, 의학적 관리 하에서 최소 민감도 25 IU/mL인 임신 검사에서 음성을 나타내어야 한다.

- 1차 검사는 이 약 치료 시작 10-14 일 전에, 2차 검사는 치료 시작 전 24 시간 이내에 실시해야 한다.
- 치료를 실시하는 동안, 임신 검사는 4주 간격으로 실시해야 한다.
- 최종 임신 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 보건의로 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 텍사메타손을 복용하는 다발성골수종 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)

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 상태인 경우 (즉, 지난 24개월 동안 계속해서 월경을 하지 않은 경우. 단, 항암 치료 후 무월경인 경우에는 임신 가능성을 배제하지 않음).
- 주치의는 해당 환자가 비-가임 여성의 기준을 만족시키는지 여부에 대해 조금이라도 불확실할 경우 산부인과 전문의의 의견을 구하기 위하여 환자를 의뢰해야 한다.

(3) 남성

미량의 이 약이 정액에서 확인되었으므로

- 남성 환자는 파트너가 가임 여성이고 적절한 피임법을 사용하지 않는 경우 (남성 환자가 정관절제술을 받았더라도) 치료를 받는 동안, 용량을 일시 중단한 동안, 그리고 치료를 완료한 후 4주 동안 콘돔을 사용해야 한다.
- 남성 환자는 치료를 받는 동안과 이 약의 치료를 중단한 후 4주 동안 정액을 기증해서는 안 된다. 남성 환자에게 이 약을 복용하는 동안 또는 이 약의 치료를 중단한 직후 파트너가 임신을 하는 경우 자신의 주치의에게 즉시 알리도록 교육해야 한다.

3) 이 약은 유의적인 호중구감소증과 혈소판감소증을 야기할 수 있다. 골수이형성증후군 환자는 처음 8주간은 매주, 이후에는 매달 혈구수를 모니터링 해야 한다. 다발성골수종 환자는 처음 12 주간은 2주마다, 이후에는 매달 혈구수를 모니터링 해야 한다. 환자는 투여의 지연 또는 감량이 필요할 수도 있다. 골수이형성증후군 임상연구에서 환자의 80%가 혈액학적 독성(Grade 3 또는 4)을 경험하였다. 환자의 48%에서 호중구감소증(Grade 3 또는 4)을 경험하였고 42일(중양값)(범위 14-411일)에 발생하기 시작하였으며, 중단후

회복하는데 17일(중앙값)(범위 2-170일)이 걸렸다. 환자의 54%에서 혈소판감소증(Grade 3 또는 4)을 경험하였고 28일(중앙값)(범위 8-290일)에 발생하기 시작하였으며, 중단후 회복하는데 22일(중앙값)(범위 5-224일)이 걸렸다. 다발성골수종 환자의 임상연구에서 혈액학적 독성(Grade 3 또는 4)은 텍사메타손 단독투여 환자에 비해 이 약과 텍사메타손을 병용한 환자에서 더 자주 나타났다.

- 4) 정맥 혈전색전증(대부분 심부정맥 혈전증과 폐 색전증)이 이 약과 텍사메타손 병용요법으로 치료 받은 다발성골수종 환자에서 이 약 단독 복용한 골수이형성증후군에서 발생하였다. 임상시험에서 이 약과 텍사메타손 병용요법을 치료 받은 다발성골수종 환자에서 심부정맥 혈전증과 폐색전증 위험의 유의적으로 증가가 관찰되었다. 예방적으로 항응고제 또는 항혈소판제를 투여하는 것이 정맥 혈전색전증의 가능성을 줄이는데 효과적이지는 않다는 것을 알려지지 않았다. 예방적인 조치에 대한 결정은 환자의 위험인자를 평가한 후에 신중하게 결정해야 한다.
- 5) 맥관부종과 스티븐스-존슨 증후군과 중독성 표피 괴사증을 포함한 중증 피부 반응이 보고되었다. 이러한 반응은 치명적일 수 있다. 탈리도마이드 투여에 의해 Grade 4 의 발진의 기왕력이 있는 환자는 이 약을 투여하지 않아야 한다. Grade 2-3 피부 발적 시 이 약의 중지 혹은 중단을 고려해야만 한다. 맥관부종, Grade 4 발적, 박탈성 혹은 수포성 발적이 발생할 경우 중단해야 하며 만일 스티븐스-존슨 증후군 혹은 중독성 표피 괴사증이 의심될 경우 이런 반응이 중단될 때까지 재개하지 않는다.
- 6) 이 약으로 치료하는 동안 치명적인 중앙용해증후군이 발생하였다. 중앙용해증후군의 위험이 있는 환자는 투여 전에 중앙 부담(tumor burde)이 높은 경우이다. 이런 환자들은 주의 깊게 관찰하고 적절한 주의를 기울여야 한다.
- 7) 만성림프구성 백혈병과 림프종을 대상으로 하는 임상시험에서 약한 림프절 부종, 낮은 발열, 통증과 발진의 중앙발적반응이 나타났다.
- 8) 갑상선기능저하증이 보고되었으므로 갑상선 기능을 모니터링할 것이 고려된다.
- 9) 레날리도마이드는 중증 말초 신경병증을 일으키는 탈리도마이드와 구조적으로 유사하다. 현재로는 레날리도마이드의 장기 사용에 따른 신경독성의 가능성은 배제할 수 없다.
- 10) 운전과 기계 조작 능력에 미치는 영향은 연구되지 않았다. 레날리도마이드는 미미하거나 중등도로 운전과 기계 조작에 영향을 미칠 수 있다. 피로, 어지러움, 졸음과 혼수가 보고되었으므로 운전과 기계 조작 시 주의할 것이 권장된다.

6. 약물 상호 작용

- 1) 비임상시험 및 in vitro 대사 시험결과, 레날리도마이드는 사이토크롬 P450을 통하여 대사되지 않으며, 저해 또는 유도의 작용이 관찰되지 않아, 사이토크롬 P450 과 관련된 약물 상호작용 발현 가능성이 적다.
 - ① 레날리도마이드와 디곡신을 병용투여 한 경우, 디곡신의 전체 노출도가 크게 달라지지는 않았으나, 디곡신의 C_{max}는 약 14% 정도 증가하였다. 레날리도마이드와 디곡신을 병용 투여할 경우, 디곡신 혈중 농도에 대한 정기적인 모니터링이 권장된다.
 - ② 10mg 레날리도마이드의 다회 투여중 R-, S- 와파린의 단회 투여에 대한 약동학적 영향은 관찰되지 않았으며, 전체 레날리도마이드 노출 정도에도 영향이 없었다.
 - ③ 직혈구조혈제제나 에스트로젠 함유제제와 같이 혈전의 위험을 증가시킬 수 있는 기타 약물은 이 약과 텍사메타손을 병용 투여하는 다발성골수종 환자에서 주의하여 사용해야 한다.

7. 임부, 수유부에 대한 투여

- 1) 임신부 투여: 임신부에 대한 임상 연구는 없으나, 동물시험 결과에서 배아와 태아독성이 나타났다. 인체 태아에게 끼칠 수 있는 위험성은 알려지지 않았다. 그러므로 레날리도마이드는 임신중에 사용되어서는 안 된다. 임신의 가능성이 있는 여성은 효과적인 피임법을 사용해야 한다.
- 2) 남성 환자 경우, 정액에 잔존하는 지에 대한 연구는 없다. 그러므로 파트너가 임신가능성이 있는 경우, 피임법을 사용해야 한다.

- 3) 수유부 투여: 레날리도마이드가 유즙으로 분비되는 지는 알려지지 않았다. 이 약물을 복용하는 여성은 모유수유를 해서는 안 된다. 많은 약물이 유즙으로 분비되며 수유하는 영아에게 레날리도마이드에 대한 이상반응의 가능성이 있으므로 모체에 대한 약의 중요도에 따라 수유를 중단하거나 약물을 중단하는 결정이 필요하다.

8. 소아에 대한 투여

18세 이하의 환자에서 안전성과 유효성은 확립되지 않았다.

9. 노인환자에 대한 투여

- 1) 다발성골수종 환자를 대상으로 한 임상시험(2개)에서 86세까지의 노인에게 투여하였다. 총 피험자 703명에서 65세 이상이 45%이었으며 75세 이상은 12% 이었다. 65세 이상의 환자 비율은 대조군과 시험군에서 차이가 없었다. 레날리도마이드와 텍사메타손을 투여 받은 군 353명 중 65세 이상이 46%이었다. 임상시험2편 모두에서 이 약물 사용후 65세 이상의 환자는 65세 이하의 환자보다 심부정맥 혈전증, 폐 색전증, 심방세동, 심부전 경험에 더 많았다. 65세 이상의 환자와 65세 이하의 환자 사이에 유효성 차이는 없었다.
- 2) 5q 세포유전자결손 이상으로 인한 골수형성이상증후군에 대한 주요 임상에서 65세 이상은 38%이었으며 75세 이상은 33%이었다. 비록 전반적인 이상반응 빈도(100%)는 65세 이상 환자와 65세 이하의 환자에서 유사하였으나 중증의 이상반응 빈도는 65세 이상의 환자에서 더 높았다(54% 대 33%). 이상반응으로 임상시험에서 중단된 환자 중 65세 이상의 환자의 비율이 더 컸다 (27% 대 16%). 65세 이상의 환자와 65세 이하의 환자 사이에 유효성 차이는 없었다.
- 3) 노인 환자에게 신기능 저하가 많이 나타나는 경향이 있으므로 용량설정에 주의가 필요하며 신장 기능을 신중히 관찰해야 한다.

10. 과량 투여시의 처치

임상시험에서 과량 투여된 경우는 보고되지 않았다.

11. 적용상의 주의

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

- [사용기한]** 제조일로부터 36개월
[저장방법] 기밀용기, 실온보관(15-30°C)
[포장단위] 21캡슐/Pack

※ 이 제품의 구매 당시 사용기한 또는 유효기한이 경과되었거나 변질·변패·오염되었거나 손상된 의약품은 약국개설자 및 의약품판매자를 통하여 교환하여 드립니다.

※ 이 첨부문서의 최종 개정연월일(2013년 5월 8일)이후 변경된 내용은 식품의약품안전청 의약품 전자민원창구(ezdrug.mfds.go.kr)의 ‘정보마당 > 의약품등 정보’란, 또는 세엘진(유) (전화번호 02-3469-7800)로 문의하셔서 확인할 수 있습니다.

개정연월일: 2013. 05. 08

제조의뢰자
Celgene International Sarl
 Route de Perreux 1
 2017 Boudry,
 Switzerland

제조사
Celgene International Sarl
 Route de Perreux 1
 2017 Boudry,
 Switzerland

수입·판매원
세엘진 (유)
 서울시 강남구 테헤란로87길 36
 도심공항타워 19층

