전문의약품

분류번호 : 421 항악성종양제

글로팁® 정 400mg

GLOTIB® Tabs.400mg
(Imatinib)

【원료약품 및 그 분량】 1정 중
이매티닙메실산염(별규) ………… 478mg
(이매티닙으로서 400mg)

【성 상】
진한 노란색~갈색의 장방형 필름코팅정제

【효능 · 효과】
1. 만성골수성백혈병(Chronic Myeloid Leukemia; CML)
 - 필라델피아 염색체 양성인 만성기, 가속기, 급성기 만성 골수성백혈병
 성인 및 소아 환자에서의 이 약의 효과는 만성골수성백혈병 성인 환자에서의 경우 전반적인 혈액학적, 세포유전학적 반응, 무진행 생존률(progression-free survival)에 근거하였다. 2세 미만의 소아에 대한 투여 경험은 없다.
2. 이매티닙에 감수성이 있는 tyrosine kinase와 관련된 다음의 질환으로 기존 치료제 또는 치료요법에 실패하거나 명확한 이점이 있는 임상적 치료방법이 없는 다음의 질환 : 성인환자에서 혈소판유도 성장인자수용체(PDGFR) 유전자 재배열이 확인된 골수이형성증후군/골수증식질환, 성인환자에서 FIP1L1-PDGFRα 재배열이 확인된 과호산구성증후군/만성호산구성백혈병, 성인환자에서 절제 불가능한, 재발성 또는 전이성 융기성 피부섬유육종
 성인에서 융기성피부섬유육종의 유효성은 종양 반응률에 기초하였으며, 골수이형성증후군/골수증식질환의 유효성은 혈액학적 그리고 세포유전학적 반응률, 과호산구성증후군/만성호산구성백혈병은 혈액학적 반응률에 기초하였다. 상기 질환의 환자에서 이 약의 경험은 매우 제한적이다.

【용법 · 용량】
1. 만성골수성백혈병(CML)
 1) 성인
  - 필라델피아 염색체 양성인 만성기 만성골수성백혈병 환자는 1일 1회 400mg 용량이 권장된다.
  - 필라델피아 염색체 양성인 가속기 또는 급성기(blast crisis) 만성골수성백혈병 환자는 1일 1회 600mg 용량이 권장된다.
 2) 소아
  - 필라델피아 염색체 양성인 만성기와 가속기, 급성기의 만성골수성백혈병 환자는 체표면적당 1일 340mg/m² 용량이 권장된다(1일 총량이 600mg을 넘지 않는다). 1일 1회 또는 아침, 저녁으로 1일 2회 분할투여가 가능하다.
 3) 다음 경우에 있어서 중증 이상반응 및 중증의 백혈병과 무관한 호중구감소증 또는 혈소판 감소증이 없는 경우 만성기 성인 환자에서 400mg에서 600mg으로의 증량 또는 가속기 및 급성기(blast crisis) 성인 환자에서 600mg에서 800mg (400mg씩 1일 2회 투여)으로의 증량이 고려될 수 있다.
  (1) 질병의 진행(어느 때나)
  (2) 최소한 치료 3개월 후에도 만족스러운 혈액학적 반응을 얻는데 실패한 경우
  (3) 치료 6-12개월 후에 세포유전학적반응을 얻는데 실패한 경우
  (4) 기존에 얻은 혈액학적 반응 또는 세포유전학적 반응을 소실한 경우
2. 이매티닙에 감수성이 있는 tyrosine kinase와 관련된 다음의 질환으로 기존 치료제 또는 치료요법에 실패하거나 명확한 이점이 있는 임상적 치료방법이 없는 다음의 질환 :
 - 골수이형성증후군/골수증식질환 : 1일 400mg 용량이 권장된다.
 - 과호산구성증후군/만성호산구성백혈병 : 1일 100mg 용량이 권장된다. 1일 400mg 까지 증량할 수 있다.
 - 재발성 또는 전이성 융기성 피부섬유육종 : 1일 800mg (1회 400mg씩 1일 2회 복용)
3. 기타
 1) 처방된 용량은 위장장애의 위험을 최소화하기 위하여 식사와 다량의 물과 함께 복용한다. 400mg 또는 600mg 용량은 1일 1회로 복용하며 800mg 용량은 400mg을 1일 2회 복용한다.
 2) 소아 환자에서 이 약을 1일 1회 또는 선택적으로 1일 용량을 아침, 저녁 2회로 나누어 복용할 수 있다.
 3) 필름코팅정을 삼킬수 없는 환자를 위해, 물 또는 사과쥬스에 현탁시킬 수 있다. 필요한 수의 정제를 적절한 양의 음료에 넣어 젓는다.(100mg 정제는 약 50mL 액). 완전히 붕해된 정제의 현탁액은 즉시 복용해야 한다.
 4) 치료는 질병이 진행된다는 증거 또는 수용할 수 없는 독성이 있을 때까지 계속한다.
 5) 고용량에서는 이상반응 발생율이 증가할 가능성이 있으므로 용량 증가한 환자는 면밀히 모니터링한다.
 6) 이 약은 주로 간으로 대사되며 경증, 중등도, 중증의 간기능이상 환자에 대한 최소의 추천 용량은 1일 400mg이다. 내약성을 보이지 않을 경우 용량을 감소할 수 있다.
 * 간기능 이상 분류

	간기능 검사
경증	총빌리루빈: = 1.5 ULN AST: 〉 ULN (총빌리루빈이 ULN보다 클경우 정상이거나 ULN보다 낮을 수 있다)
중등도	총빌리루빈: 〉 1.5-3.0 ULN AST: 관계 없음
중증	총빌리루빈: 〉 3-10 ULN AST: 관계 없음

 - ULN : 정상상한치
 - AST : 아스파라진 아미노전이효소
 7) 이 약과 이 약의 대사체의 신배설은 미미하다. 신기능이상 환자 또는 혈액투석을 받는 환자에서 최소의 추천 용량은 개시용량으로서 1일 400mg이다. 그러나 신기능 이상 환자들에 투여 시 주의가 요구된다. 내약성을 보이지 않는다면, 용량을 감소할 수 있고 내약성을 보이면서 유효성이 부족할 경우 용량을 증가시킬 수 있다.
 8) 고령환자에서 특별히 이 약에 대한 약동학 시험을 실시하지 않았으나 임상시험에 참여한 약 20%의 65세 이상 환자에서 연령과 관계된 유의한 약동학적 차이는 없었다. 고령 환자에 대한 특별한 추천용량은 없다.
4. 용량조절
 1) 비혈액학적 이상반응 발생 시
 이 약 사용으로 중증 비혈액학적 이상반응이 발생하면 증상이 해결될 때까지 치료를 중단한다. 그 후 이상반응 증상의 최초 중증도에 따라 적절하게 다시 시작한다. 빌리루빈치가 정상상한치 (IULN : Institutional Upper Limit of Normal)의 3배 초과 또는 간 트랜스아미나제가 정상상한치(IULN)의 5배 초과 상승한 경우에는 빌리루빈치가 정상상한치(IULN)의 1.5배 이하, 트랜스아미나제가 정상상한치(IULN)의 2.5배 미만이 될 때까지 투약을 중단해야 한다. 그 후 1일 투여량을 감량하여 계속 치료할 수 있다. 성인용량은 400mg에서 300mg으로, 또는 600mg에서 400mg 으로, 또는 800mg에서 600mg으로 감량하고, 소아용량은 340mg/m²에서 260mg/m² 으로, 또는260mg/m²에서 200mg/m²으로 감량한다.
 2) 혈액학적 이상반응 발생 시
 중증의 호중구감소증 및 혈소판감소증에 대한 용량 감소 또는 치료 중단은 아래표와 같이 권고한다.
 표 1 호중구감소증 및 혈소판감소증에 대한 용량 적용

과호산구성증후군과 만성호산구성백혈병 (투여개시용량 100mg)	ANC 〈 1.0 × 10^9/L 및/혹은 혈소판 〈 50 × 10^9/L	1. ANC ≥ 1.5 × 10^9/L 및 혈소판 수치 ≥ 75 × 10^9/L 이 될 때까지 이 약의 치료를 중단한다 2.이전 투여용량(중증이상반응발생전의용량)으로 이 약의 치료를 재개한다
만성기 만성골수성백혈병, 골수이형성증후군/골수이상증식, 과호산구성증후군/만성호산구성백혈병(투여용량 400mg)	ANC 〈 1.0 × 10^9/L 및/혹은 혈소판 〈 50 × 10^9/L	1. ANC ≥ 1.5 × 10^9/L및 혈소판 수치 ≥ 75 × 10^9/L 이 될 때까지 이약의 치료를 중단한다 2. 400mg의 원래 개시 용량으로 이 약의 치료를 재개한다. 3. ANC〈 1.0 × 10^9/L, 및/또는 혈소판 수치가 〈 50 × 10^9/L로 다시 떨어지면, 1단계를 반복하고 감소된 용량 300mg으로 치료를 재개한다
가속기 또는 급성기 만성골수성백혈병 (투여개시용량 600mg)	ANC 〈 0.5 × 10^9/L 및/혹은 혈소판 〈 10 × 10^9/L	1. 혈구 감소증이 백혈병과 관련이 있는지를 확인한다 (골수 천자 또는 생검) 2. 만약 혈구감소증이 백혈병과 관련이 없다면, 이 약의 용량을 400mg으로 감소시킨다 3. 혈구 감소증이 2주 동안 지속된다면, 추가로 300mg까지 감소시킨다 4. 혈구 감소증이 4주 동안 지속되고 백혈병과는 여전히 관련이 없다면, ANC ≥ 1 × 10^9/L 및 혈소판 수치 ≥ 20 × 10^9/L 이상이 될 때까지 이 약을 중단하고 , 그 후 300mg 용량으로 치료를 재개한다.
융기성피부섬유육종 (투여개시용량 800mg)	ANC 〈 1.0 × 10^9/L 및/혹은 혈소판 〈 50 × 10^9/L	1. ANC ≥ 1.5 × 10^9/L 및 혈소판 수치 ≥ 75 × 10^9/L 이 될 때까지 이 약의 치료를 중단한다 2. 600mg으로 이 약의 치료를 재개한다 3. ANC〈 1.0 × 10^9/L, 및/또는 혈소판 수치가 〈 50 × 10^9/L로 다시 떨어지면 1번 과정을 되풀이 하고 감량된 용량인 400mg으로 치료를 재개한다
소아 만성기 만성골수성백혈병(투여개시용량 340mg/m²)	ANC 〈 1.0 × 10^9/L 및/혹은 혈소판 〈 50 × 10^9/L	1. ANC ≥ 1.5 × 10^9/L 및 혈소판 수치 ≥ 75 × 10^9/L 이 될 때까지 이 약의 치료를 중단한다 2. 원래 이전 용량으로(중증의 이상반응이 나타나기 전) 치료를 재개한다 3. ANC 〈 1.0 × 10^9/L, 및/또는 혈소판 수치가 〈 50 × 10^9/L로 다시 떨어지면 1번 과정을 되풀이 하고 감량된 용량인 260mg/m²로 치료를 재개한다
소아 가속기, 급성기 만성골수성백혈병 (투여개시용량 340mg/m²)	1) ANC 〈 0.5 × 10^9/L 및/혹은 혈소판 〈 10 × 10^9/L	1. 혈구 감소증이 백혈병과 관련이 있는지를 확인한다 (골수 천자 또는 생검) 2. 만약 혈구감소증이 백혈병과 관련이 없다면, 이 약의 용량을 260mg/m²로 감소시킨다 3. 혈구 감소증이 2주 동안 지속된다면 추가로 200mg/m²까지 감소시킨다 4. 혈구 감소증이 4주 동안 지속되고 백혈병과는 여전히 관련이 없다면, ANC ≥ 1 × 10^9/L 및 혈소판 수치 ≥ 20 × 10^9/L 이상이 될 때까지 이 약을 중단하고 , 그 후 200mg/m² 용량으로 치료를 재개한다
ANC = absolute neutrophil count (절대 호중구수) 1) 최소 1개월간의 치료 후 발생		

【사용상의 주의사항】
1. 다음 환자에는 투여하지 말 것
 1) 이 약이나 다른 성분에 과민성이 있는 환자
 2) 임부 또는 치료기간 중 임신할 가능성이 있는 부인
 3) 수유부
2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것
 1) 효능 · 효과 중 다음과 같은 임상시험이 보고되었다.
 ① 새로이 진단받은 필라델피아 염색체 양성인 만성기 만성골수성백혈병 성인환자
 ② 필라델피아 염색체 양성인 가속기, 급성기 또는 인터페론알파(INF-α) 치료요법에 실패한 후의 만성기 만성골수성백혈병 성인환자 또는 필라델피아 염색체 양성인 stem cell 이식후 재발한 또는 인터페론알파(INF-α) 치료요법에 내성이 있는 만성기 만성골수성백혈병 소아 환자
 ③ Kit (CD 117) 양성 절제불가능하거나/또는 전이성 악성 위장관기질종양 (GIST) 성인 환자
 ④ Kit (CD 117) 양성 위장관 기질종양 절제 수술 후 성인환자의 보조요법
 ⑤ Abl, Kit 또는 PDGFR 단백질 tyrosing kinase와 관련된 생명을 위협하는 다양한 질환의 환자를 대상으로 한 단일군, 공개 2상 임상시험에서 아래 질환의 투여경험은 다음과 같다.
  - PDGFR 재배열이 확인된 골수이형성증후군/골수증식 질환(MDS/MPD) 성인환자 : 7례
  - fusion kinase인 FIP1L1-PDGFR-alpha(변이분석 또는 CHIC2 대립유전자 결손의 FISH 모형)가 확인된 과호산구성증후군(HES) 그리고/또는 만성호산구성백혈병(CEL) 성인환자 : 14례
  - 절제 불가능, 재발성 그리고/또는 전이성 융기성 피부섬유육종(DFSP) 성인환자 : 12례
 2) 간기능 저하 환자
 3) 신기능 저하 환자
 4) 심장 질환, 심부전에 대한 위험 요소 또는 신부전의 병력이 있는 환자들에 대해 주의 깊은 모니터링을 해야 하며 심부전 또는 신부전에 해당하는 증상이나 징후가 있는 환자는 진단하여 치료하여야 한다.
 5) 심장이상을 동반한 과호산구성증후군 환자에서 발생한 단독 건의 심장성 쇼크/좌심실 기능이상은 이 약 투여 개시와 연관이 있었으며 전신성 스테로이드 투여와 순환기적 보조요법 및 일시적 이 약의 중단을 통해 회복되었다. 이 약 투여 시 심장에 대한 이상반응은 드물게 보고되었으며 과호산구성증후군 /만성호산구성백혈병 환자군에 투여 시 이 약 투여에 대한 유익성과 위험성을 주의 깊게 평가하여야 한다. PDGFR 유전자 재배열과 관련된 골수이형성증후군 /골수증식질환 환자의 경우 높은 호산구 수치와 연관이 있을 수 있다. 따라서 과호산구성증후군/만성호산구성백혈병 환자와 높은 호산구 수치와 관계있는 골수이형성증후군/골수증식질환 환자의 경우 이 약의 투여이전에 심장 전문가에 의한 심장초음파 및 혈청 트로포닌 측정이 고려되어야 한다. 두 측정치 중 어느 하나라도 비정상일 경우 심장 전문가의 추적 조사와 예방적 조치로서 1-2주 간 투여 개시 시 전신 스테로이드 (1-2mg/kg)를 함께 투여하는 것을 고려해야 한다.
 6) 갑상선절제술을 받고 레보티이록신을 투여 받는 환자에서 갑상선기능저하증이 보고되었으므로 갑상선자극호르몬 수치를 면밀하게 모니터링 해야 한다.
 7) 이 약 투여 후, 사춘기 이전의 소아 환자에서 성장 지연 발생이 보고되었다. 소아에서 이 약의 지속적인 투여 시 성장에 대한 장기적인 효과는 알려지지 않았으므로, 이 약을 투여 중인 소아의 성장을 면밀히 모니터링하도록 한다.
 8) 이 약 투여 환자에서 종양용해증후군(TLS)이 보고되었다. 종양용해증후군의 발생 가능성으로 인해, 이 약 투여 전 임상적으로 유의한 탈수를 교정하고 요산 수치가 높은 경우 치료가 권장된다.
3. 이상반응
 1) 이 약의 임상적 사용시 전반적인 안전성 양상은 12년 이상의 경험을 통하여 잘 특성화되었다. 개발하는 동안, 대다수의 환자들은 어느 시점에 이상반응을 경험하였다. 가장 빈번히 보고되는 이상약물반응(〉10%)은 호중구감소증, 혈소판감소증, 빈혈, 두통, 소화불량, 부종, 체중증가, 구역, 구토, 근육경련, 근골격계 통증, 설사, 발진, 피로 및 복통이다. 사례들은 경증에서 중등도였고, 2~5%의 환자만이 약물 관련 이상반응으로 인해 치료를 중단하였다.
 2) Ph+ 백혈병과 고형암간의 안전성 양상의 차이는 Ph+ 백혈병에서는 골수 억제, GIST 환자에서는 위장관 및 종양내 출혈의 발생률과 중증도가 더 높았던 것이며, 이는 질병과 관련된 요인에 의한 것으로 추측된다. 골수억제, 위장관 이상반응, 부종 및 발진은 이 두 환자군에서 흔하게 나타난다. 위장관 폐쇄, 천공 및 궤양과 같은 다른 위장관 증상은 더욱 적응증-특이적으로 나타난다. 이 약에 노출 후 관찰되었고, 약물과 관련성이 있을 수 있는 다른 주요 이상반응으로는 간독성, 급성 신부전, 저인산혈증, 중증 호흡기 이상반응, 종양용해증후군, 소아의 성장지연이 있다.
 3) 이상반응의 중증도에 따라 용량 조정이 필요할 수 있다. 매우 드문 경우에서 약물유해반응으로 투여를 중단해야할 수도 있다.
 4) 자주 발생한 이상반응을 아래 표에 기술하였으며 장기분류별, 빈도별로 구분하였다. 빈도는 다음과 같이 정의되었다.:매우 흔하게(≥1/10), 흔하게 (≥1/100, 〈1/10), 흔하지 않게 (≥1/1000, 〈1/100), 드물게(≥1/10000, 〈1/1000), 매우 드물게 (〈1/10000)
 표 1. CML과 GIST 임상시험에서 나타난 이상반응

	매우 흔하게	흔하게	흔하지 않게	드물게
감염 및 침습			대상포진, 단순포진, 비인두염, 폐렴[1], 부비동염, 봉소염, 상기도감염, 인플루엔자, 요도감염, 위장관염, 패혈증	진균감염
양성, 악성, 불특정 종양 (낭성, 용종 포함)				종양출혈, 종양괴사
혈액과 림프계 이상	호중구감소증 혈소판감소증 빈혈	온혈구감소증, 열성 호중구감소증	고혈소판증, 림프구감소증 골수억제, 호산구증가증, 림프절병증	용혈빈혈
대사, 영양 이상		식욕부진	저칼륨혈증, 식욕증가, 저인산혈증, 식욕감소, 탈수, 통풍, 고칼슘뇨증, 고칼슘혈증, 과혈당, 저나트륨혈증	고칼륨혈증, 저마그네슘혈증
정신계 이상		불면	우울, 성욕감퇴, 불안	혼동
신경계 이상	두통[2]	현기증, 마비, 미각이상, 지각감퇴	편두통, 졸음, 실신, 말초신경증 기억력 이상, 좌골신경통, 하지불편증후군, 진전, 뇌출혈, 기면	두개내압 상승, 경련, 시각신경염
눈 이상		눈꺼풀부종, 유루증가, 결막내 출혈, 결막염, 눈건조, 시야흐림	눈자극, 안통, 안와부종, 공막출혈, 망막출혈, 눈꺼풀염, 황반부종	백내장, 녹내장, 유두부종, 유리체 출혈
귀, 미로 이상			현기, 이명, 청각소실	
심장 이상			심계항진, 빈맥, 울혈성심부전[3], 폐부종, 심부전	부정맥, 심방세동, 심장정지, 심근경색증, 협심증, 심장막삼출
혈관 이상[4]		홍조, 출혈	고혈압, 혈종, 말초냉감, 저혈압, 레이노현상	
호흡기, 흉부, 종격이상		호흡곤란, 비출혈, 기침	흉막삼출[5], 인후두통, 인두염	흉막통증, 폐섬유증, 폐고혈압, 폐출혈
위장관계 이상	구역, 설사, 구토, 소화불량, 복통[6]	고창, 복부팽창, 위식도역류, 변비, 구갈, 위염	구내염, 구강궤양, 위장관 출혈[7], 트림, 혈변, 식도염, 복수, 위궤양, 토혈, 구순염, 연하곤란, 췌장염	대장염, 게실염, 장폐색증, 염증성 장질환
간담도계이상		간효소 증가	고빌리루빈혈증, 간염, 황달	간부전[9], 간괴사[9]
피부, 피하 조직 이상	눈주위부종, 피부염, 습진, 발진	가려움증, 얼굴부종, 피부건조, 홍반, 탈모, 야간발한, 광과민반응	농포성발진, 타박상, 발한증가, 두드러기, 반상출혈, 타박상 발생증가, 빈모증, 피부 색소침착저하증, 박탈피부염, 손톱부러짐, 모낭염, 점상출혈, 건선, 광자색반증, 피부 과다색소침착, 대수포진	급성 열성호중구성피부병 (Sweet's syndrome), 손톱탈색, 혈관신경성부종, 소포발진, 다형홍반, 백혈구파쇄성혈관염, 스티븐스-존스 신드롬, 급성 전신성 발진성 농포증 (AGEP)
근골격계 및 결합조직 이상	근육 연축 및 경련, 근육통을 포함한 근골격계 통증, 관절통(arthralgia), 골통[8]	관절종창	관절 및 근육 강직, 좌골신경통	근무력, 관절염, 주로 대퇴부 뼈의 무균괴사
신장 및 비뇨기 이상			신장통, 혈뇨, 급성신부전, 빈뇨증가	
생식기계 및 유방 이상			여성유방증, 발기이상, 월경과다, 월경불규칙, 성기능이상, 유두통, 유방확대, 음낭부종	
일반적 이상 및 투여부위	체액저류, 부종, 피로	허약, 발열, 전신부종, 오한, 경직, 출혈	흉통, 권태	
조사	체중 증가	체중 감소	혈액크레아티닌 증가, 혈액크레아틴인산화효소 증가, 혈액젖산탈수소효소 증가, 혈액알카리인인산분해효소 증가	혈액아밀라제 증가

[1] 폐렴은 변형된 CML과 GIST 환자에서 가장 흔하게 보고되었다.

[2] 두통은 GIST 환자에서 가장 흔하게 나타났다.

[3] 환자-년도에 기초하여, 울혈성심부전을 포함한 심장 반응은 만성기 CML 환자에서보다 변형된 CML 환자에서 더 흔하게 관찰되었다.

[4] 홍조는 GIST 환자에서 가장 흔하게 보고되었으며 혈종(haematoma), 출혈(haemorrhage)은 GIST와 변형된 CML(가속기 CML, 급성기 CML) 환자에서 가장 흔하게 나타났다.

[5] 흉막삼출은 만성기 CML 환자에서 보다 GIST 환자와 변형된 CML(가속기 CML, 급성기 CML) 환자에서 더 흔하게 보고되었다.

[6/7] 복통과 위장관계 출혈은 GIST 환자에서 가장 흔하게 보고되었다.

[8] 근골격계 통증 및 이와 관련된 반응은 GIST 환자에서 보다 CML 환자에서 더 흔하게 관찰되었다.

[9] 간부전과 간괴사로 인한 몇몇의 치명적인 사례가 보고되었다.

이 약에 대한 시판 후 조사 및 추가적인 임상시험에서로 아래 표와 같은 이상반응이 보고되었다. 이 결과에는 소규모 또는 현재 진행 중인 임상시험 및 확대접근 프로그램에서 나타난 중대한 이상반응 뿐만 아니라 자발적인 사례 보고 역시 포함되었다. 이들 이상반응은 불확실한 크기의 모집단에서 보고되었기 때문에, 빈도나 이 약 노출과의 인과관계을 정립하기가 항상 가능하지는 않다.
 표 2. 시판 후 조사에서의 이상반응

신경계 이상	
흔하지 않게	뇌부종
눈 이상	
드물게	유리체 출혈
심장 이상	
드물게	심장막염, 심장눌림증
혈관 이상	
흔하지 않게	혈전증/색전증
매우 드물게	아나필락시스 쇼크
호흡기, 흉부, 종격 이상	
흔하지 않게	급성 호흡기부전[1], 간질성 폐질환
위장관계 이상	
흔하지 않게	대장/소장 폐쇄, 종양 출혈/종양 괴사, 위장관 천공[2]
드물게	게실염
피부와 피하조직 이상	
흔하지 않게	손발바닥 홍반성감각이상증후군(Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome)
드물게	태선양 각화증, 편평태선
매우 드물게	독성표피괴사
근골격계와 결합조직 이상	
드물게	무혈관괴사/엉덩이뼈 괴사, 횡문근융해증/근육병증
알려지지 않음	소아의 성장 지연
생식기계 이상	
매우 드물게	출혈 황체/출혈 난소낭
양성, 악성 및 미확인 신생물 (낭 및 폴립 포함)	
드물게	종양용해증후군(TLS)

[1] 진행성 질환, 중증 감염, 중증 호중구 감소증 및 다른 중대한 수반 증세를 가진 환자들에서 치명적 인 사례가 보고되었다.

[2] 위장관 천공에서 몇몇의 치명적인 사례가 보고되었다.

 5) 특정 이상반응에 대한 서술
  (1) 골수억제
  골수억제는 이 약을 투여받는 암환자에서 매우 흔한 반응이다. 골수억제, 혈소판감소증, 호중구감소증, 빈혈은 가장 빈번히 보고된 3, 4 등급의 실험실적 검사이상이었다. 만성골수성백혈병 환자에서의 골수억제는 일반적으로 가역적이었고, 대부분의 경우 투여 중단

KOREA PHARMACEUTICAL INFORMATION CENTER

이나 용량 감소를 일으키지 않았지만 몇몇 환자들은 투약을 중단해야했다. 또한 범혈구감소증, 림프구감소증, 골수기능억제도 보고되었다.

새로 진단된 만성골수성백혈병의 만성기 환자에 비해 급성기 및 가속기 환자에서 3 또는 4 등급의 호중구감소증과 혈소판감소증이 4~6배 더 높은 것을 보았을 때 혈액기능 억제는 만성골수성백혈병의 병기에 의존적이며, 최고 용량에서 최대인 것으로 나타났다. 이러한 반응들은 보통 용량 감소 또는 투여를 일시 중단함으로써 조절되며, 치료 중단이 필요한 경우는 드물다. 혈액학적 독성의 발생률은 Ph+ 백혈병보다 고형암 (예, GIST) 환자에서 더 낮다. 3/4 등급 호중구감소증 및 혈소판 감소증은 각각 10% 및 1% 였다.

(2) 출혈

베이스라인의 골수 기능이 발휘되지 않는 만성골수성백혈병 환자에서 중추신경계 및 위장관 출혈이 종종 나타난다. 출혈은 백혈병 환자의 급성 환자군에서 잘 알려진 질병 합병증의 일종이다. 이는 혈소판감소증 또는 덜 흔하게 혈소판 기능이상으로 인한 것일 수 있다. 그러나 이 약 투여 중 중추신경계 및 위장관 출혈을 경험하는 모든 환자들이 혈소판감소증은 아니다. 임상적으로 유의한 출혈의 가장 흔한 징후은 위장관 출혈이다. 이는 종양 출혈/종양 세포괴사에서의 출혈로 인한 기저 질환의 일부로서 출혈이 발생할 수 있는 진행성 만성골수성백혈병과 전이성 GIST 환자에서 가장 흔하게 발생하였다. 만성골수성백혈병의 1차 요법과 GIST 수술 후 보조요법에서 관찰된 위장관 출혈의 빈도는 일반적으로 가장 낮았다.

(3) 부종 및 체액저류

부종은 흔한 독성이며 모든 적응증에 걸쳐 50% 이상 발생한다. 용량과 관련되어있고, 혈장 농도와 발생율과 관련성이 있는 것으로 나타난다. 가장 흔한 징후는 눈 주위 부종이며, 다소 덜 흔하게 하지 부종이 있다. 보통 특정 치료가 필요하지는 않다. 다른 체액 저류는 훨씬 덜 흔하게 나타나지만 해부학적 위치로 인해 잠재적으로 중증일 수 있다. 가장 빈번한 체액 저류는 흉막 삼출이며, 진행성 만성골수성백혈병 및 전이성 GIST 환자에서 가장 흔하게 관찰된다. 심부전의 빈도는 부종과 체액 저류가 있는 환자에서 일반적으로 낮았다. 심부전은 다른 환자군보다 진행성 만성골수성백혈병 환자에서 더 높았는데, 진행성 만성골수성백혈병 환자의 더 좋지 않은 의학적 상태로 설명될 수 있다. 동일한 경향이 부종과 체액 저류가 있는 신부전 환자에서도 관찰되었다. 부종과 체액 저류가 있는 환자의 대부분이 65세 이상의 고령이었다.

한 임상 시험에서 새로 진단된 만성골수성백혈병 환자의 울혈성 심부전을 시사하는 사례의 빈도는 이매티닙 투여군은 1.5%이고, 인터페론-알파 투여군은 1.1% 이었다. 빈도는 변형된 만성골수성백혈병 (급성기 또는 가속기) 환자, 고령의 환자 및 베이스라인 헤모글로빈이 8 g/dL 인 환자에서 뚜렷하게 더 높았다. 모든 적응증에 걸쳐, GIST보다 만성골수성백혈병 환자에서 관찰된 울혈성 심부전의 빈도가 더 높은 것은 질병-관련 위험 인자들의 차이를 나타내는 것일 수 있다. 또한, 최근에 발표된 절제불가능 또는 전이성 GIST 환자 942명을 대상으로 한 임상시험(EORTC)의 심장 반응 특별 안전성 분석 결과, 심장 질환을 이미 가지고 있는 환자군에서 좌심실부전이 최대 2% 까지 상승할 수 있는 반면, GIST 환자에서 관찰된 비율이 약 0.2% 인 것으로 보아 이 약은 좌심실부전을 유도하지 않는 것으로 결론을 내렸다.

(4) 피부발진 및 중증의 피하 이상반응

투여를 지속함에도 사라질 수 있는 전신 홍반성 반구진성, 소양성 피부 발진이 보고되었다. 어떤 환자들은 발진을 동반하지 않는 소양이 있을 수 있고, 어떤 경우에는 박탈성이 있을 수 있다. 약물의 재-노출은 발진의 재발로 이어질 수 있으나 모든 환자들에서 그러하지는 않다. 이러한 발진은 일반적으로 항히스타민이나 국소 스테로이드에 반응한다. 때때로, 전신성 스테로이드가 필요할 수 있다. 모든 적응증에서 피부발진은 이 약을 투여받은 환자들의 최대 1/3에서 관찰되었다. 소양성이 빈번하며, 이마, 몸통 또는 얼굴에 홍반성 및 반구진성 병변으로 가장 흔하게 나타난다. 피부 생검은 혼합된 세포 침윤물과의 독성 약물 반응을 밝혀냈다. 대부분의 발진이 경증이고 자기 제어적이지만, 더 중증의 경우는 치료의 일시적 중단 또는 치료의 중단이 필요할 수도 있다. GIST 보조요법 시험에서 피부 반응이 위약 보다 더 높은 비율로 관찰된 것은 의외가 아니었다.

(5) 간독성

간독성 (때때로 중증)이 발생할 수 있고, 전임상 시험과 임상시험에서 관찰되었다. 소수의 환자들이 빌리루빈 수치를 상승시켰음에도 불구하고, 간기능검사(LFT) 이상은 보통 트랜스아미나제의 경미한 상승으로 이루어져있다. 발생은 일반적으로 치료 시작 후 첫 2개월안에 발생하지만, 치료 시작 6~12개월 후에 발생하기도 한다. 수치는 1~4주 동안 치료를 중단하면 일반적으로 정상화된다.

(6) 저인산혈증

저 혈청 인산 및 저인산혈증 (최대 3/4 등급)이 모든 적응증에 걸쳐 상대적으로 흔하게 관찰되었으나 그 기원과 임상적 유의성은 확립되지 않았다. 이 약은 인간 단핵세포가 파골세포로 분화되는 것을 억제하는 것으로 나타났다. 인산의 감소는 파골 세포들의 재흡수능 감소에 동반되었다. 이매티닙이 존재할 때 파골세포에서 용량-의존적인 RANK-L의 감소가 관찰되었다. 파골세포 활성의 지속적인 저해는 부갑상선호르몬(PTH) 수치의 상승을 초래하는 반대 조절 반응을 일으킬 수 있다. 전임상 결과의 임상적 관련성은 아직 명확하지 않고, 골절과 같은 골격계 이상반응과의 연관성은 입증되지 않았다. 임상 개발 중에, 혈청 인산은 모든 임상에서 의례적으로 측정되지는 않았다. 저인산혈증이 용량-의존적이라는 가설이 제기되었음에도 불구하고, 새로 진단된 만성골수성백혈병 환자에서 안전성 평가변수의 용량 의존성을 연구하기 위해 설계된 제 3상 임상시험(TOPS)의 24개월 결과를 살펴보면, 3/4 등급의 혈청 인산 또는 혈청 칼슘의 감소는 이 약 400mg 투여군의 19.1% 및 15.5%, 800mg 투여군의 5.1% 및 0.9% 경험한 것으로 나타났다.

(7) 위장관 폐색, 천공 및 궤양

이 약에 의해 극심한 국소 자극으로 나타나는 위장관 궤양이 모든 적응증에 걸쳐 소수의 환자들에서 관찰되었다. 종양 출혈/종양 세포괴사, 폐색, 위장관 천공은 질병과 관련된 것으로 보여지는데, 오직 GIST 환자에서만 발생하거나 GIST 환자에서 더 빈번히 발생한다. 전이성 GIST의 경우, 종양 세포괴사는 종양 반응으로 발생할 수 있고, 드물게 천공을 일으킨다. 위장관 폐색/장폐색은 전이성 GIST의 종양 폐색에 의해 유발될 수 있는 GIST 환자군과 이전의 위장관 수술에서 생긴 유착에 의한 보조 요법에서 가장 흔하게 발생하였다.

(8) 종양용해증후군

몇몇 경우가 병용 약물과 다른 독립적 위험에 의한 것으로 입증되었음에도 불구하고, 종양용해증후군과 이 약의 치료와의 인과관계는 가능한 것으로 여겨진다.

(9) 소아의 성장지연

이 약은 소아, 특히 사춘기 이전 소아의 키에 영향을 주는 것으로 나타났다. 성장 지연에 대한 사례들에 대한 정보가 제한되어있음에도 불구하고, 소아의 성장지연과 이 약 치료와의 인과관계는 배제할 수 없다.

(10) 중증의 호흡기 이상반응

때때로 치명적인 중증의 호흡기 사례 (급성 호흡 부전, 폐고혈압, 간질성 폐질환, 폐 섬유증)가 관찰되었다. 이러한 사례들 중 여러 경우에서 중증의 호흡기 사례와 연관이 있을 수 있는 기존의 심장 또는 폐 질환이 보고되었다.

6) 실험실적 검사이상

(1) 혈액학

만성골수성백혈병 환자에서 혈구감소증, 특히 호중구감소증 및 혈소판감소증이 모든 임상시험에서 지속적으로 관찰되었으며 750mg이상의 고용량에서 더 빈번하게 나타났다(1상 임상시험). 그러나 혈구감소증의 발생은 분명하게 질병의 단계에 의존적이었다. 새로이 진단된 만성골수성백혈병 환자에서, 혈구감소증은 다른 만성골수성백혈병 환자에서보다 덜 빈번하였다. 등급 3/4의 호중구감소증(ANC 〈 1.0×10^9/L)과 혈소판감소증(혈소판수 〈 50×10^9/L)이 급성기와 가속기의 환자군에서(각각 호중구감소증 59-64%, 혈소판감소증 44-63%) 새로 진단된 만성기 만성골수성백혈병 환자(호중구감소증 16.7%, 혈소판감소증 8.9%)에 비해 4배에서 6배 빈번하게 나타났다. 등급 4의 호중구감소증(ANC 〈 0.5×10^9/L)과 혈소판감소증(혈소판수 〈 10×10^9/L)은 새로 진단된 만성기 만성골수성백혈병 환자에서 각각 3.6%, 1% 미만으로 나타났다. 호중구감소증과 혈소판감소증 발생기간의 중간값은 일반적으로 각각 2~3주 및 3~4주로 나타났다. 이들 발생은 일반적으로 용량감소나 일시적 중단으로 조절되었으나 드물게 영구적 투여중단을 야기할 수 있다. 소아 만성골수성백혈병 환자에서 가장 빈번하게 보고된 독성은 호중구감소증, 혈소판감소증, 빈혈을 포함하는 등급 3/4의 혈구감소증이었으며 일반적으로 치료 개시 후 몇 달 안에 발생하였다.

절제불가능하거나/또는 전이성 악성 위장관 기질종양 환자의 경우(시험 B2222), 등급 3/4의 빈혈이 각각 5.4%, 0.7% 보고되었으며 이는 이중 최소 몇몇 환자의 경우 위장관 또는 종양내 출혈과 관계가 있는 것으로 보였다. 등급 3/4의 호중구감소증은 각각 7.5%, 2.7%로 나타났으며 등급 3의 혈소판감소증이 0.7% 보고되었으며 등급4의 혈소판감소증은 발생하지 않았다. 백혈구와 중성구수 감소는 주로 치료 개시 후 6주 동안 발생했으며 수치는 이후 안정하게 유지되었다.

(2) 생화학

중증의 트랜스아미나제(〈5%) 또는 빌리루빈(〈1%)의 상승이 만성골수성백혈병 환자에서 관찰되었으며 보통 용량감소나 일시적 중단으로 조절되었다(이들 발생기간의 중앙값은 약 1주였다). 1% 미만의 만성골수성백혈병 환자에서 간 실험실적 검사 이상치로 투여를 영구적으로 중단하였다. 위장관 기질종양 환자(시험 B2222)에서는 등급 3/4의 ALT(SGPT: serum glutamic pyruvic transferase) 상승이 6.8%, AST(SGOT: serum glutamic oxaloacetic transferase) 상승이 4.8% 관찰되었으며 빌리루빈 상승은 3% 이하로 나타났다.

세포용해 및 담즙정체성 간염과 간부전이 나타났으며 몇몇의 경우는 고용량의 파라세타몰을 투여한 한 명의 환자를 비롯하여 치사에 이르렀다.

4. 일반적 주의

1) 이 약의 새로이 진단받은 필라델피아 염색체 양성인 만성기 만성골수성백혈병 성인환자에 대한 임상시험의 추적관찰결과는 제한적이다.

2) 필라델피아 염색체 양성인 인터페론알파(INF-α) 치료요법에 실패한 후의 만성기 또는 가속기, 급성기 만성골수성백혈병 성인 환자에 대한 이 약의 유효성은 혈액학적 반응과 세포유전학적 반응에 근거를 두고 있으며 질병과 관련된 증상의 개선 또는 생존기간 증가 등과 같은 임상적 유익성을 입증하는 임상시험(controlled trial) 보고는 없다.

3) 필라델피아 염색체 양성인 만성골수성백혈병 소아 환자에 대한 이 약의 사용경험은 제한적이며 추천용량은 소규모의 소아 환자를 대상으로 한 제1상 시험에 근거하였으며, 질병과 관련된 증상의 개선 또는 생존기간 증가 등과 같은 임상적 유익성을 입증하는 소아의 임상시험(controlled trial) 보고는 없다.

4) 이 약은 다른 약과 같이 복용할 때 약물 상호작용의 가능성이 있다(5. 상호작용 항 참조). 이 약과 CYP3A4의 활성을 유도하는 약물(예 : 덱사메타손, 페니토인, 카르바마제핀, 리팜피신, 페노바르비탈 또는 St. John's wort로 알려져 있는 hypericum perforatum) 과 병용하는 경우, 이 약에 대한 노출을 유의하게 감소시킬 수 있어 치료실패의 위험성을 증가시킬 가능성이 있다.

5) imatinib-sensitive tyrosine kinase와 관련된, 악성 또는 생명을 위협하는 질병으로 기존 치료제 또는 치료법에 실패하였거나 현존하는 치료법이 없는 질환의 경우 임상적 경험은 매우 제한적이다.

6) 이 약은 만성골수성백혈병 환자 또는 위장관기질종양 환자에 대한 치료경험이 있는 의사의 감독 하에서만 투여한다.

7) 이 약은 주로 간에서 대사되고 신장을 통해 13%가 배설된다. 현재까지 간기능 및 신기능 장애 환자에 대한 이 약의 임상시험이 없다. 간장애(경증, 중등도, 중증) 환자에서는 면밀히 유용성과 위험성을 평가한 후에 사용한다. 이 경우 말초 혈구수 및 간 효소 치를 주의 깊게 모니터링한다. 위장관기질종양 환자에서 간기능 저하가 있을 때 간 전이가 있는지 확인하여야 한다.

8) 이 약을 복용하는 새로 진단된 만성골수성백혈병 환자 중 약 2.5%에서 중증의 체액저류(흉막 삼출, 부종, 폐부종, 복수, 표재부종)가 발생한다고 보고되었다. 따라서 정기적으로 체중을 측정하는 것이 권고된다. 예상치 못한 빠른 체중증가는 주의깊게 조사되어야 하며 필요 시 적절한 보조조치 및 치료요법이 행해져야 한다. 임상시험에서 노인환자 및 과거 심장질환 병력을 가진 환자들에서 이러한 이상반응의 빈도가 증가하였다. 따라서 심기능이상 환자에서는 주의가 요구된다.

9) 절제 불가능하거나/또는 전이성 악성 위장관기질종양 환자를 대상으로 한 3상 임상시험에서, 211명 (12.9%)의 환자에서 3/4등급 출혈 (모든 부위 포함) 출혈이 보고되었다. 위장관기질종양 2상 임상시험 (시험 B2222)에서는 환자 8명 (5.4%)에서 위장관 출혈이 보고되었으며, 4명 (2.7%)에서 종양 침착 부위에서의 출혈이 보고되었다. 종양 출혈은 복부 내 또는 간 내부에서 나타났으며, 이는 종양 병변의 해부학적 위치에 의존적이었다. 위장관 내 종양 부위가 이 환자군에서 보고되는 위장관 출혈에 기여할 수 있을 것으로 보인다. 따라서 이 약의 치료를 시작할 때 위장관 증상 모니터를 실시한다.

10) 이 약으로 치료 시 전혈구 수를 정기적으로 측정해야 한다. 만성 골수성 백혈병 환자에 대하여 이 약으로 치료 시 호중구 감소증 또는 혈소판 감소증과 관련이 있다. 그러나 이러한 혈구감소증은 치료 중인 질환의 단계와 관련이 있는 것으로 여겨지며, 만성기 만성골수성백혈병 환자보다 가속기나 급성기 만성골수성백혈병 환자들에서 더 자주 발생한다. 용법 · 용량 항에서 권장된 대로 이 약의 투여를 중단하거나 용량을 감소시킬 수 있다.

11) 이 약 투여 시작 전 및 치료기간에 환자는 정기적인 간기능 검사 (트랜스아미나제, 빌리루빈, 알칼라인 포스파타제)를 모니터링해야 한다. 용법용량 항에서 권고한 것처럼 실험실적 검사이상은 이 약의 투여를 중단하거나 용량을 감소시켜서 조절해야 한다.

12) 이 약 및 그 대사체의 많은 양(13%)이 신장을 통해 배설되지 않는다. 크레아티닌 클리어런스는 나이에 따라 감소된다고 알려져 있지만 나이가 이 약의 약동학에 유의하게 영향을 미치지는 않았다.

13) 이 약을 투여받은 환자에서 자동차 사고가 보고된 바 있다. 대부분이 이 약에 의한 것으로 의심되지는 않으나, 이 약의 투여시 어지러움, 시야흐림 또는 졸음 등과 같은 이상반응을 경험할 수 있다고 환자들에게 알려주어야 한다. 따라서 운전 또는 기계 조작 시 주의가 요구된다.

14) 장기간 사용에 대한 독성 : 동물실험으로부터 잠재적으로 예상되는 독성 특히, 간독성, 신독성 및 면역억제 등을 고려하는 것이 중요하다. 2주 동안 치료한 개에서 심각한 간독성(간효소치 증가, 간세포 괴사, 담관 괴사, 담관 과형성)이 나타났다. 또한 2주 동안 치료한 원숭이에서 신독성(국소 무기질침착, 신세뇨관의 확장, 신세뇨관 병증, BUN 증가)이 나타났다. 만성적인 이 약 치료로 기회감염의 비율이 증가되었다. 39주간의 원숭이 연구에서 억제되어 있던 말라리아 감염이 악화되었다. 림프구감소증도 동물에서 나타났다.

15) 신기능손상환자에서의 혈장중 이매티닙 노출은 정상 신장기능을 가진 환자에서보다 더 높은 것처럼 보이며, 이는 신기능손상환자에서 이매티닙결합단백질인 alpha-acid glycoprotein (AGP)의 혈장 농도 상승으로 인한 것으로 보인다. 따라서 신손상환자에는 최저 개시용량으로투여되어야 하며 중증 신손상환자는 주의하여 치료되어야 하고 내약성을 보이지 않는다면 용량은 감소될 수 있다.

5. 상호작용

1) 이매티닙의 혈장농도를 변동시킬 수 있는 약물

① 이매티닙의 혈장농도를 증가시킬 수 있는 약물: 사이토크롬 P450의 동종효소인 CYP3A4의 활성을 억제시키는 약물이 이매티닙의 대사를 감소시켜 혈장농도를 증가시킬 수 있다(예 : 케토코나졸, 이트라코나졸, 에리스로마이신, 클래리스로마이신). 건강한 지원자에게 이 약과 케토코나졸 단회 병용투여 했을 때 이 약에 대한 노출이 유의하게 증가하였다(이매티닙의 평균 Cmax 및 AUC가 각각 26% 및40%씩 증가함). CYP3A4군의 억제제와 병용투여 시에는 주의해야 한다.

② 이매티닙의 혈장농도를 감소시킬 수 있는 약물: CYP3A4의 활성을 유도하는 약물은 이매티닙의 대사를 증가시켜 혈장농도를 감소시킬 수 있다. CYP3A4의 활성을 유도하는 약물(예: 덱사메타손 페니토인, 카르바마제핀, 리팜피신, 페노바르비탈 또는 St. John's wort로 알려져 있는 hypericum perforatum)과 병용하는 경우, 이 약에 대한 노출을 유의하게 감소시킬 수 있어 치료실패의 위험성을 증가시킬 가능성이 있다. 건강한 자원자를 대상으로 리팜핀을 1일 600mg씩 8일간 복용시킨 후, 글리벡 400mg을 단회 투여하였을 때 이 약의 제거율이 3.8배 증가하였다 (90% 신뢰구간에서 3.5~4.3배). 이것은 Cmax, AUC(0-∞)의 수치가 리팜핀을 투여하지 않았을 경우 측정된 수치에서 평균 54%, 74% 감소한 것이었다. 이 약과 리팜핀 또는 다른 CYP3A4 활성유도 약물과의 병용을 피하여야 한다.

2) 이매티닙에 의해 투여된 약물의 혈장농도가 변동될 수 있는 약물

① 이 약은 CYP3A4를 억제해서 심바스타틴(CYP3A4의 기질)의 평균 Cmax와 AUC수치를 각각 2배 및 3.5배 증가시킨다. 그러므로 이 약과 좁은 안전역을 가진 CYP3A4 기질을 병용투여 할 때는 주의가 필요하다(예: 사이클로스포린, 피모자이드). 이 약은 또한 기타 CYP3A4에 대사되는 약물의 혈장농도를 증가시킬 수 있다 (예: 트리아졸로 벤조디아제핀류, 디하이드로피리딘 칼슘채널 차단제, 일부 HMG CoA 환원효소 억제제 - 즉 스타틴계 약물 등).

② 와파린은 CYP2C9과 CYP3A4에 의해 대사되므로 항응고제가 요구되는 환자에서는 저분자량 헤파린(LMWH) 및 헤파린을 사용해야 한다.

③ In vitro에서, 이 약은 CYP3A4의 활성에 영향을 미치는 농도와 유사한 농도에서 CYP2D6의 활성을 억제시킨다. 그러므로 이 약과 CYP2D6 기질이 되는 약물과 병용투여 될 경우 CYP2D6기질 약물에 대한 전신 노출이 증가될 가능성이 있다. 이에 특정한 연구는 행해지지 않았으므로 주의해야 한다.

④ 갑상선절제술을 받고 레보티아록신을 투여받는 환자에서 이 약을 동시에 투여했을 때 레보티아록신의 혈장 농도가 감소할 수 있다. 따라서 주의가 요구되나 상호관계에 대한 메커니즘은 밝혀지지 않았다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

① 임부에 대한 이 약의 사용에 관해서는 충분한 자료가 없다. 동물실험에서는 생식독성이 나타났으나, 태아에 대한 잠재적 위험성에 대해서는 밝혀진 바 없다. 이 약은 꼭 필요하지 않는 한 임신 중에 투여되어서는 안 된다. 만약 임신 중에 투여된다면 환자에게 태아에 대한 잠재적 위험성을 알려줘야 한다. 가임기 여성은 치료 중 효과적인 피임법을 이용하도록 하며 임신을 피하도록 권고한다. 이 약을 투여받은 여성에서 자연유산 및 선천적 유아 기형의 시판 후 보고가 있었다.

② 랫드의 기관형성기에 이매티닙 100 mg/kg 이상용량(체표면적을 기준으로 하면 이매티닙 800mg/day 임상시용량과 거의 동일)을 투여했을 때 최기형성을 나타냈다. 뇌탈출, 뇌헤르니아, 전두골 감소나 무전두골 및 무측두골 등이 나타났다. 또한, 이매티닙 45mg/kg이상 용량(체표면적을 기준으로 하면 인간최대용량인 이매티닙 800mg의 1/2)을 투여한 암컷 랫드에서 유의성 있는 착상 후 소실(초기 태자 흡수의 형태, 사산, 자기 힘으로 생존할 수 없는 새끼, 분만 후 4일 이내의 초기 사망)을 나타냈다. 이매티닙 100mg/kg 초과 용량에서는 모든 동물에서 태아소실이 나타났다. 이매티닙 30mg/kg 이하 용량(최대 인간 용량인 이매티닙 800mg의 1/3) 에서는 이런 효과가 나타나지 않았다.

③ 암컷에 임신 후 6일부터 이유기까지 이매티닙 45mg/kg(체표면적을 기준으로 하면 최대 인간용량인 이매티닙 800mg의 1/2)을 노출시킨 후에 출생한 암컷 및 수컷 랫드에 거의 2개월 동안 이매티닙을 노출시키지 않았다. 이들은 출생 후부터 부검하기 전까지 체중이 감소하였다. 비록 이 동물들을 교배시킬 때 수태능에는 영향이 없었으나 태아 소실이 관찰되었다.

2) 수유부

이매티닙과 그 활성 대사체는 모두 사람의 모유 중으로 분포될 수 있다. 모유와 혈장 중의 비율은 이매티닙에서 0.5, 그 대사체에서 0.9로서, 이는 대사체가 모유 중에 더 많이 분포한다는 점을 시사한다. 이매티닙과 그 대사체가 합쳐진 농도 및 영유아의 일일 최대 모유 섭취량을 고려할 때, 전체 노출은 낮을 것으로 예측된다(치료 용량의 ~10%). 그러나 영유아가 이매티닙 저용량에 노출되었을 때의 영향은 알려져 있지 않기 때문에, 이 약을 복용하는 여성은 수유를 하지 말아야 한다.

3) 수태능

이 약을 투여받는 남자환자에서 수태능 및 정자형성에 미치는 영향에 대한 연구는 수행되지 않았다. 이 약 치료를 받는 환자 중 불임에 대해 우려가 있는 남성환자는 의사와 상담해야 한다.

7. 소아에 대한 투여

2세 미만의 만성골수성백혈병 환자에서 이 약 투여에 대한 임상경험은 없다.

8. 고령자에 대한 투여

1) 만성골수성백혈병 임상시험에서 약 40%의 환자가 60세 이상이었고 10%는 70세 이상이었다. 새로이 진단받은 만성골수성백혈병 임상시험에서 22% 환자가 60세 이상이었다. 65세 미만의 환자와 비교하여 65세 이상의 환자의 안전성 양상에서 부종의 높은 빈도만을 제외하고 다른 차이점은 발견되지 않았으며 이 약에 대한 유효성은 유사하였다.

2) 절제불가능하거나/또는 전이성 악성 위장관기질종양(GIST)에서 29%의 환자가 60세 이상이었고 10%는 70세 이상이었다. 65세 이상의 환자와 65세 미만 환자간에 안전성과 유효성에 분명한 차이는 보고되지 않았다.

9. 과량투여시의 처치

1) 치료 용량보다 더 높은 용량을 투여한 경험은 제한적이다. 이 약을 과량 투여한 사례는 자발 보고되었으며, 문헌 상에 보고되었다. 보고된 사례에서 증상은 일반적으로 개선되거나 회복되었다. 과량 투여한 경우, 환자를 관찰하여야 하며 적절한 대증적 치료를 하여야 한다.

2) 성인의 과량투여 사례

① 1200~1600mg(1~10일 동안의 기간) : 구역, 구토, 설사, 발진, 홍반, 부종, 종창, 피로, 근육연축, 혈소판감소증, 온혈구감소증, 복통, 두통, 식욕감소

② 1800~3200mg(최대 6일간 매일 3200mg 투여) : 허약, 근육통, CPK 증가, 빌리루빈 증가, 위장관 통증

③ 6400mg(단회투여) : 구역, 구토, 복통, 발열, 안면 종창, 호중구 감소, 트랜스아미나제 증가를 경험한 환자 1명에 대한 사례 1건이 문헌 상에 보고되었다.

④ 8~10g(단회투여) : 구토와 위장관 통증이 보고되었다.

3) 소아의 과량투여 사례

400mg 단회투여에 노출된 3세의 남아 1명이 구토, 설사, 식욕부진을 경험하였으며, 980mg 단회투여에 노출된 또 다른 3세의 남아 1명은 백혈구수 감소와 설사를 경험하였다.

10. 적용상의 주의

1) 처방된 용량은 위장장해의 위험을 최소화하기 위하여 식사와 다량의 물과 함께 복용한다.

2) 필름코팅정을 삼킬수 없는 환자를 위해 물 또는 사과쥬스에 현탁시키는 경우, 정제를 현탁시킨 후 즉시 복용한다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

2) 습기를 피하여 30℃ 이하 실온에서 보관한다.

3) 원래의 포장에 보관한다.

12. 기타

1) 유전독성시험에서 이매티닙은 대사활성화 조건의 포유류세포(CHO)를 이용한 염색체이상시험에서 양성을 나타내었다. 제조과정 중의 두개의 중간생성물(이 중 하나는 최종 생성물에 존재함)은 박테리아를 이용한 복귀돌연변이 시험(Ames test)에서 양성을 나타내었다. 또한 이들 중 하나의 중간생성물은 마우스 임파종을 이용한 유전자 돌연변이시험에서 양성을 나타내었다. 이매티닙은 박테리아를 이용한 복귀돌연변이시험 (Ames test), 마우스 임파종을 이용한 유전자 돌연변이시험 및 랫드를 이용한 체내 소핵시험에서는 유전독성을 나타내지 않았다.

2) 수태능시험에서는 교배 전 70일 동안 이매티닙 60mg/kg(체표면적을 기준으로 하면 최대 임상용량인 이매티닙 800mg/day의 약 3/4)로 투약한 수컷 랫드에서 정소 및 부고환 무게와 정자의 운동성이 감소되었다. 이는 이매티닙 20mg/kg(최대 임상 용량인 이매티닙 800mg의 1/4) 이하 투여에서는 나타나지 않았다. 암컷 랫드에게 교배 14일전부터 임신 6일까지 이 약을 투약한 경우, 교배나 임신한 암컷의 수 등에 영향을 주지 않았다. 임신 후 6일부터 이유기까지 이매티닙 45mg/kg(체표면적을 기준으로 하면 최대 인간 용량인 이매티닙 800mg의 1/2)로 투약한 암컷 랫드에서 임신 14일 또는 15일에서 붉은 질 분비물(red vaginal discharge)이 보였다.

3) 비임상 시험에서 나타난 무해용량(NOAEL)과 예상임상용량(약 10mg/kg/day)을 비교한 결과 안전역(Safety Margin)이 매우 낮았다.

4) 이매티닙을 15, 30, 60mg/kg/day의 용량으로 투여한 랫드 대상 2년간의 발암성시험 결과, 비뇨생식관에서 신 선종/암종, 방광 유두종 및 음경꺼풀선/음핵선의 유두종/암종이 발견되었다. 다른 기관에 대한 평가는 진행 중이다. 음경포피선/음핵선의 유두종/암종은 30, 60mg/kg/day(인간이 1일 400mg에 노출되는 것의 약 0.5 내지 4배)에서 나타났다. 신 선종/암종 및 방광 유두종은 60mg/kg/day에서만 나타났다. 종양병변이 있는 다양한 목표 기관에 대한 무해용량(NOEL)은 음경포피선/음핵선에서 15mg/kg/day, 그리고 신장과 방광에서 30mg/kg/day였다. 랫드 발암성 시험에서의 이러한 발견이 인간과 관계가 있는지는 알려지지 않았다. 임상시험의 안전성 자료와 자발적 이상반응보고의 분석결과, 이 약을 복용한 환자에서 방광암, 신장암 혹은 전립선암의 전체적인 발생이 일반적인 환자군에 비하여 증가한다고 할 수 있는 증거는 없었다.

【저장 방법】 기밀용기, 습기를 피하여 실온 보관(1~30℃)

【포장 단위】 자사포장단위

본 제품은 엄격한 품질관리를 필한 제품입니다.

* 만약 구입시 사용기한이 경과되었거나 변질, 변패 또는 오손된 제품일 경우에는 구입처에서 교환해 드립니다.
* 제품에 대한 기타 자세한 사항과 이후 변경된 내용은 본사 의약정보부(02-516-6103)로 문의하시기 바랍니다.

TS1139-31110
작성년월일: 2013년 11월 11일

한국유나이티드제약 (주)
세종특별자치시 [illegible]
혁신형제약기업