※ 이 약을 사용하기 전에 반드시 첨부문서를 주의 깊게 읽어야하며, 첨부문서는 항상 약과 함께 보관하시기 바랍니다.
첨부문서 작성일자 : 2022년 4월 20일

전문의약품

레블리킨 캡슐 | 5mg, 10mg, 15mg, 20mg, 25mg

[레날리도마이드]

원료 약품 및 그 분량

유효성분 :

25mg : 레날리도마이드(별규)	25.0mg
20mg : 레날리도마이드(별규)	20.0mg
15mg : 레날리도마이드(별규)	15.0mg
10mg : 레날리도마이드(별규)	10.0mg
5mg : 레날리도마이드(별규)	5.0mg

첨가제(동물유래성분) : 무수유당(소, 우유) 경질캡슐(소, 돼지/가죽, 뼈)
첨가제(타르색소) : 5mg (청색1호, 황색5호), 10mg(청색1호, 적색40호, 황색4호, 황색5호), 15mg(청색 1호, 적색 40호, 황색4호), 20mg(청색1호, 적색40호)
기타첨가제 : 스테아르산마그네슘, 미결정셀룰로오스, 크로스카르멜로오스나트륨

성 상

25mg : 흰색 가루가 들어 있는 상하부 흰색의 경질 캡슐
20mg : 흰색 가루가 들어 있는 상부 어두운 빨간색 하부 밝은 회색의 경질 캡슐
15mg : 흰색 가루가 들어 있는 상부 황갈색, 하부 회색의 경질캡슐
10mg : 흰색 가루가 들어 있는 상부 노란색, 하부 회색의 경질캡슐
5mg : 흰색 가루가 들어 있는 상부 초록색, 하부 연한 황갈색의 경질 캡슐

효능·효과

1. 다발골수종
   1) 이전의 한 가지 이상 치료를 받은 환자의 치료에 덱사메타손과 병용요법
   2) 새롭게 진단된 이식이 불가능한 환자의 치료에 덱사메타손과의 병용요법, 또는 멜팔란 및 프레드니솔론과의 병용요법
   3) 새롭게 진단된 환자의 치료에 보르테조밉 및 덱사메타손과 병용요법
   4) 새롭게 진단된 자가 조혈모세포 이식을 받은 환자의 유지요법

용법·용량

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

1. 다발골수종

1) 이전에 한 가지 이상의 치료를 받은 환자의 치료에 덱사메타손과 병용요법

절대호중구수 <1,000/㎕ 및/또는 혈소판수 <75,000/㎕이면 치료를 시작해서는 안 됩니다. 권장 초회 용량은 1일 1회 25mg입니다. 28일 주기로 1~21일 동안 25 mg 캡슐을 복용합니다. 덱사메타손의 권장량은 28일 주기를 기준으로 하여 처음 4주기 동안 매 1~4, 9~12, 17~20일 동안 1일 1회 40 mg을 투여합니다. 4주기 이후에는 28일 주기마다 매 1~4일 동안에만 1일 1회 40 mg을 투여합니다.

치료 중 용량의 조절

①혈소판 수에 따른 용량 조절

표1.

혈소판수	권장 용량
<30,000/㎕로 감소시	투약 중지하고 매주 전혈구수 관찰
≥30,000/㎕로 회복시	1일 15mg 투여 재개
이후 매 <30,000/㎕로 감소시	투약 중지
≥30,000㎕로 회복시	투여하던 용량에서 5mg을 감량하여 재개 1일 5mg 이하로 감량하지는 않습니다.

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

표2.

호중구수	권장 용량
<1,000/㎕로 감소시	투약 중지하고 G-CSF 추가 투여하고, 매주 전혈구수 관찰
≥1,000/㎕로 회복하고 호중구 감소증이 유일한 독성인 경우	1일 25mg 투여 재개
≥1,000/㎕로 회복하고 다른 독성이 나타난 경우	1일 15mg 투여 재개
이후 매 <1,000/㎕로 감소시	투약 중지
≥1,000/㎕로 회복시	투여하던 용량에서 5mg을 감량하여 재개 1일 5mg 이하로 감량하지는 않습니다.

호중구 감소증의 경우, 환자 관리를 위해 성장 인자의 사용이 고려되어야 합니다.

2) 새롭게 진단된 이식이 불가능한 환자의 치료에 덱사메타손과 병용요법

절대호중구수 <1,000/㎕ 및/또는 혈소판수 <50,000/㎕이면 치료를 시작해서는 안 됩니다. 권장 초회 용량은 1일 1회 25mg입니다. 28일 주기로 1~21일 동안 25 mg 캡슐을 복용합니다. 덱사메타손의 권장량은 28일 주기를 기준으로 하여 매 1, 8, 15, 22일에 1일 1회 40 mg을 투여합니다. 75세 이상의 경우 덱사메타손의 권장량은 28일 주기를 기준으로 하여 매 1, 8, 15, 22일에 1일 1회 20 mg을 투여합니다. 치료는 질병이 악화되거나 수용하기 어려운 독성이 나타날 때까지 지속합니다.

치료 중 용량의 조절

<용량 감량 단계>

	이 약	덱사메타손
초회 용량	25 mg	40 mg
1단계 감량	20 mg	20 mg
2단계 감량	15 mg	12 mg
3단계 감량	10 mg	8 mg
4단계 감량	5 mg	4 mg
5단계 감량	2.5 mg	N/A

①혈소판 수에 따른 용량 조절

표3.

혈소판수	권장 용량
<25,000/㎕로 감소시	이 약 및 덱사메타손의 투여를 중지하고 매주 전혈구수 관찰
≥50,000/㎕로 회복시	투여하던 용량에서 한 단계 감량하여 재개

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

표4.

호중구수	권장 용량
<500/㎕로 감소시	이 약 및 덱사메타손의 투여를 중지하고 매주 전혈구수 관찰
≥1,000/㎕로 회복하고 호중구 감소증이 유일한 독성인 경우	시작용량으로 투여 재개
≥500/㎕로 회복하고 호중구 감소증 이외의 용량 의존적 혈액학적 독성이 나타난 경우	투여하던 용량에서 한 단계 감량하여 재개
이후 매 <500/㎕로 감소시	이 약 및 덱사메타손의 투여를 중지
≥500/㎕로 회복시	투여하던 용량에서 한 단계 감량하여 재개

호중구 감소증의 경우, 환자 관리를 위해 성장 인자의 사용이 고려되어야 합니다.

③열성 호중구 감소증(열≥38.5℃이고 ANC<1,000/㎕)에 따른 용량조절 : 투약을 중지하고 매주 전혈구수를 관찰합니다. 만일 환자가 성장인자를 받고 있지 않았다면 성장인자의 사용이 고려되어야 합니다.
다음 치료주기 시작 일에, 호중구감소증이 유일한 용량제한독성일 경우 필요하면 성장인자의 사용을 지속하면서 투여하던 용량으로 치료를 재개합니다.
그렇지 않다면 투여하던 용량에서 한 단계 감량하여 치료를 재개합니다. 만일 환자가 성장인자를 받고 있지 않았다면 성장인자를 투여합니다.
이 약을 혈액학적 용량제한독성(DLT)로 인하여 감량한 경우, 치료를 계속하여 골수 기능이 개선(최소 2주기 연속하여 용량제한독성(DLT)이 없고 현재 용량 수준에서 새로운 주기 시작 시점에 절대호중구수 ≥1,500/㎕ 및 혈소판수 ≥100,000/㎕) 되면 의사의 판단 하에 이 약을 증량하여 치료를 재개할 수 있습니다(최대 시작용량까지).

3) 새롭게 진단된 이식이 불가능한 환자의 치료에 멜팔란, 프레드니솔론과 병용요법

절대호중구수 <1,500/㎕ 및/또는 혈소판수 <75,000/㎕이면 치료를 시작해서는 안 됩니다. 권장 초회 용량은 1일 1회 10mg입니다. 28일 주기로 1~21일 동안 10 mg 캡슐을 복용합니다. 9주기까지 멜팔란은 28일 주기를 기준으로 하여 매 1~4일에 0.18mg/kg의 용량으로 경구투여하고, 프레드니솔론은 28일 주기를 기준으로 매 1~4일에 2mg/kg의 용량으로 경구투여합니다. 9주기를 완료하였거나 내약성 때문에 병용요법을 완료할 수 없는 환자의 경우 이 약 단독용법으로 1일 1회 10mg을 28일 주기의 1~21일 동안 질병이 악화될 때까지 복용합니다.

치료 중 용량의 조절

<용량 감량 단계>

	이 약	멜팔란	프레드니솔론
초회 용량	10 mg	0.18 mg/kg	2 mg/kg
1단계 감량	7.5 mg	0.14 mg/kg	1 mg/kg
2단계 감량	5 mg	0.10 mg/kg	0.5 mg/kg
3단계 감량	2.5 mg	N/A	0.25 mg/kg

①혈소판 수에 따른 용량 조절

표5.

혈소판수	권장 용량
<25,000/㎕로 감소시	이 약, 멜팔란 및 프레드니솔론의 투여를 중지하고 매주 전혈구수 관찰
≥25,000/㎕로 회복시	한 단계 감량한 이 약과 멜팔란 용량으로 투여 재개
이후 매 <30,000/㎕로 감소시	이 약, 멜팔란 및 프레드니솔론의 투여를 중지
≥30,000/㎕로 회복시	투여하던 용량에서 한 단계 감량한 이 약과 멜팔란 용량으로 투여 재개

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

표6.

호중구수	권장 용량
<500/㎕로 감소시	이 약, 멜팔란 및 프레드니솔론의 투여를 중지하고 매주 전혈구수 관찰
≥500/㎕로 회복하고 호중구 감소증이 유일한 독성인 경우	시작용량으로 투여 재개
≥500/㎕로 회복하고 호중구 감소증 이외의 용량 의존적 혈액학적 독성이 나타난 경우	한 단계 감량한 이 약과 멜팔란 용량으로 투여 재개
이후 매 <500/㎕로 감소시	이 약, 멜팔란 및 프레드니솔론의 투여를 중지
≥500/㎕로 회복시	투여하던 용량에서 한 단계 감량한 이 약과 멜팔란 용량으로 투여 재개

호중구 감소증의 경우, 환자 관리를 위해 성장 인자의 사용이 고려되어야 합니다.

③열성 호중구 감소증(열≥38.5℃이고 ANC<1,000/㎕)에 따른 용량조절 : 이 약, 멜팔란 및 프레드니솔론 투여를 중지하고 매주 전혈구수를 관찰합니다. 만일 환자가 성장인자를 받고 있지 않았다면 성장인자의 사용이 고려되어야 합니다.
다음 치료주기 시작 일에, 호중구감소증이 유일한 용량 제한 독성일 경우 필요하면 성장인자의 사용을 지속하면서 투여하던 용량으로 치료를 재개합니다.
그렇지 않다면 투여하던 용량에서 한 단계 감량한 이 약과 멜팔란 용량으로 치료를 재개합니다. 만일 환자가 성장인자를 받고 있지 않았다면 성장인자를 투여합니다.

4) 새롭게 진단된 환자의 치료에 보르테조밉 및 덱사메타손과 병용요법

(1) 새롭게 진단된 이식이 불가능한 환자의 치료에 보르테조밉 및 덱사메타손과의 병용요법
절대호중구수 <1,000/㎕ 및/또는 혈소판수 <80,000/㎕이면 치료를 시작해서는 안 됩니다.
이 약의 권장 초회 용량은 1일 1회 25mg으로, 21일 주기로 제1~14일 동안 복용합니다.
보르테조밉은 체표면적 당 1.3mg/m²의 용량으로 21일 주기의 1, 4, 8, 11일에 피하주사로 투여합니다.
덱사메타손은 1일 1회 20mg으로, 21일 주기를 기준으로 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12일에 복용합니다.
환자들은 초기치료로서 8주기 (총 24주) 동안 치료를 받아야 합니다.
초기 치료 이후, 이 약 25mg을 덱사메타손과 병용하여 28일 주기의 1~21일에 1일 1회 복용합니다. 덱사메타손의 권장 용법용량은 28일 주기의 1, 8, 15, 22일에 40mg을 1일 1회 복용합니다. 75세 이상의 환자는, 덱사메타손의 시작 용량을 20mg로 하여 28일 주기의 1, 8, 15, 22일에 1일 1회 복용합니다. 치료는 질병이 진행되거나 수용할 수 없는 독성이 나타날 때 까지 지속할 수 있습니다.

(2) 새롭게 진단된 이식이 가능한 환자의 치료에 덱사메타손 및 보르테조밉과의 병용 유도요법
절대호중구수 <1,000/㎕ 및/또는 혈소판수 <80,000/㎕이면 치료를 시작해서는 안 됩니다.
이 약의 권장 초회 용량은 1일 1회 25mg으로, 28일 주기로 제1~21일 동안 복용합니다.
보르테조밉은 체표면적 당 1.3mg/m²의 용량으로 28일 주기의 1, 4, 8, 11일에 피하주사로 투여합니다.
덱사메타손의 권장량은 1일 1회 40mg으로, 28일 주기의 1~4, 9~12일에 복용합니다.
환자들은 유도요법으로서 6주기 (총 24주) 동안 치료를 받아야 합니다.

치료 중 용량의 조절

<용량 감량 단계>

	이 약
초회 용량	25 mg
1단계 감량	20 mg
2단계 감량	15 mg
3단계 감량	10 mg
4단계 감량	5 mg
5단계 감량	2.5 mg

①혈소판 수에 따른 용량 조절

표7.

혈소판수	권장 용량
<30,000/㎕로 감소시	투여를 중지하고 매주 전혈구수 관찰
≥50,000/㎕로 회복시	투여하던 용량에서 한 단계 감량하여 재개
이후 매 <30,000/㎕로 감소시	투여 중지
≥50,000/㎕로 회복시	투여하던 용량에서 한 단계 감량하여 재개

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

표8.

호중구수	권장 용량
<500/㎕로 감소시	투여를 중지하고 매주 전혈구수 관찰
≥1,000/㎕로 회복하고 호중구 감소증이 유일한 독성인 경우	시작용량으로 투여 재개
≥500/㎕로 회복하고 호중구 감소증 이외의 용량 의존적 혈액학적 독성이 나타난 경우	투여하던 용량에서 한 단계 감량하여 재개
이후 매 <500/㎕로 감소시	투여 중지
≥500/㎕로 회복시	투여하던 용량에서 한 단계 감량하여 재개

호중구감소증의 경우, 환자 관리를 위해 성장 인자의 사용이 고려되어야 합니다.
*병용하는 약물의 용량 조절은 해당 제품에 허가사항을 참조합니다.

5) 새롭게 진단된 자가 조혈모세포 이식을 받은 환자의 유지요법

이 약의 유지요법은 질병 진행의 증거가 없는 환자에서 자가 조혈모세포 이식을 받은 후 적절하게 혈액학적으로 회복된 후에 시작되어야 합니다. 절대호중구수 <1,000/㎕ 및/또는 혈소판수 <75,000/㎕이면 치료를 시작해서는 안 됩니다.
권장 초회 용량은 1일 1회 10mg으로 28일 주기로 1~28일 동안 10 mg 캡슐을 내약성이 없거나 질병의 진행이 있을 때까지 복용합니다. 이 약의 유지요법을 3주기 진행한 후에 내약성이 있을 경우 1일 1회 15mg까지 증량할 수 있습니다.

치료 중 용량의 조절

<용량 감량 단계>

	시작 용량(10mg)	만일 용량이 증량되었을 경우 (15mg)*
1단계 감량	5 mg	10 mg
2단계 감량	5mg (28일 주기로 1~21일)	5 mg
3단계 감량	N/A	5mg (28일 주기로 1~21일)
5mg (28일 주기로 1~21일) 이하로는 감량하지 않습니다.		

* 이 약의 유지요법을 3주기 진행한 후에 내약성이 있을 경우 1일 1회 15mg까지 증량할 수 있습니다.

①혈소판 수에 따른 용량 조절

표9.

혈소판수	권장 용량
<30,000/㎕로 감소시	투여를 중지하고 매주 전혈구수 관찰
≥30,000/㎕로 회복시	한 단계 감량한 용량으로 투여 재개
이후 매 <30,000/㎕로 감소시	투여 중지
≥30,000/㎕로 회복시	투여하던 용량에서 한 단계 감량한 용량으로 투여 재개

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

표10.

호중구수	권장 용량
<500/㎕로 감소시	투여를 중지하고 매주 전혈구수 관찰
≥500/㎕로 회복시	한 단계 감량한 용량으로 투여 재개
이후 매 <500/㎕로 감소시	투여를 중지
≥500/㎕로 회복시	투여하던 용량에서 한 단계 감량한 용량으로 투여 재개

호중구 감소증의 경우, 환자 관리를 위해 성장 인자의 사용이 고려되어야 합니다.

2. 기타의 3/4 등급의 독성에 따른 용량조절

이 약과 관련된 3/4 등급의 독성 발현 시에는 치료를 중단하고, 2 등급 이하의 독성으로 완화되면 처방의의 판단 하에 투여 용량 보다 한 단계 낮은 용량으로 감량하여 치료를 재개합니다.

3. 2-3 등급 피부 발진시 이 약의 중지 혹은 중단을 고려해야만 합니다.

맥관부종, 4 등급 발진, 박탈성 혹은 수포성 발진이 발생되었거나 스티븐스-존슨 증후군 혹은 독성 표피 괴사 용해 또는 호산구 증가와 전신성 증상을 동반하는 약물반응(DRESS 증후군)이 의심될 경우 치료를 중단해야 하며, 이런 반응이 사라진 후에도 치료를 재개해서는 안됩니다.

4. 신기능 저하 환자에서의 용량

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

표11. 신기능 저하 환자에서의 초기 용량 (각 28일 주기 중 1일 ~ 21일)_다발골수종

분류	신기능(Cockcroft -Gault CLcr)	다발골수종에서의 용량조절	이식 후 유지요법에서의 용량조절
중등도 신장애	30 ≤ CLcr <50mL/min	1일 10mg*	1일 5mg
중증 신장애	CLcr <30mL/min (비투석 환자)	1일 7.5mg 또는 이틀에 한번 15mg	1일 2.5mg
말기 신장질환	CLcr <30mL/min (투석 환자)	1일 5mg 투석일에는 투석후 투여	1일 2.5mg 투석일에는 투석후 투여

* 치료 두번째 주기 후에 환자가 치료에 반응이 없고 내약성을 보이는 경우 용량을 1일 15mg로 증량할 수 있습니다.

5. 물과 함께 복용하며, 캡슐을 부수거나 씹거나 개봉하면 안됩니다.

투여 용량은 임상적 또는 실험실적 검사 결과에 따라 조절될 수 있습니다.

사용상의 주의사항

1. 경고

1) 태아 위험 : 임신 중에 이 약을 사용하지 마십시오.

레날리도마이드(탈리도마이드 유사체)는 암컷 원숭이의 배태자발생시험에서 사지기형을 야기하였습니다. 탈리도마이드는 생명에 치명적인 인체의 선천성 결함을 야기하는 인체 최기형성 물질로 알려져 있습니다. 만약 이 약을 임신 중 복용하면 태아에게 선천성 기형 또는 유산을 유발할 수 있습니다.
임신 가능성이 있는 여성에서 이 약을 투여하기 전에 2번의 음성 임신 진단 검사 결과를 얻어야 합니다. 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 해야합니다. (적절한 피임법은 사용상 주의사항 중 '5. 일반적 주의' 항을 참조합니다.)

2) 이 약은 위해관리프로그램에 등록한 의사와 약사만이 처방 및 조제할 수 있고, 이 프로그램에서 정하고 있는 사항에 동의하고, 서명한 환자에 한하여 처방할 수 있습니다. 환자들은 이 프로그램을 준수하여야 합니다. 제조사로부터 동 프로그램에 대한 자세한 정보를 제공받아야 합니다.

3) 혈액학적 독성(호중구감소증, 혈소판감소증)

이 약은 유의적인 호중구감소증과 혈소판감소증을 야기할 수 있습니다. 따라서 이 약을 복용하는 환자는 치료 시작 전, 치료 첫 번째 주기 및 두 번째 주기 동안은 매주, 치료 세 번째 주기 동안은 2주마다, 그리고 이후에는 매달 혈구수를 모니터링 해야 합니다. 환자는 투여의 일시중단 또는 감량이 필요 할 수 있고, 혈액제제 또는 성장인자(growth factor)의 투여가 필요할 수도 있습니다. 환자에게 열성 반응과 출혈의 증상 및 증후는 즉각 보고하도록 지시하여야 합니다. 이 약과 다른 골수억제약물의 병용투여는 신중해야 합니다.
다발골수종 환자의 임상연구에서 혈액학적 독성(3 또는 4 등급)은 덱사메타손 단독투여 환자에 비해 이 약과 덱사메타손을 병용한 환자에서 그리고 멜팔란과 프레드니손 병용투여 환자에 비해 이 약과 멜팔란, 프레드니손을 병용투여한 환자에서 더 자주 나타났습니다.
새롭게 진단된 자가 조혈모세포 이식을 받은 다발골수종 환자의 임상연구에서 혈액학적 독성(3 또는 4 등급)은 위약 투여 환자에 비해 이 약의 유지요법을 투여한 환자에서 더 자주 나타났습니다.

4) 정맥 및 동맥 혈전색전증

이 약과 덱사메타손 병용요법으로 치료받은 다발골수종 환자에서 정맥 혈전색전증(주로, 심부 정맥 혈전증과 폐 색전증)과 동맥 혈전색전증(주로, 심근경색과 뇌혈관질환)의 위험이 증가될 수 있습니다. 정맥 혈전색전증 및 동맥 혈전색전증은 새로 진단된 다발골수종 환자에서 이 약과 덱사메타손 병용요법보다 이 약과 멜팔란, 프레드니손 병용요법에서 더 적은 정도로 관찰되었습니다. 정맥 혈전색전증 및 동맥 혈전색전증은 다발골수종의 이 약의 병용요법보다 다발골수종 환자의 이 약의 단독요법에서 더 적은 정도로 관찰되었습니다.
혈전증의 기왕력을 포함하여 알려진 혈전색전증의 위험인자들을 가지는 환자들은 철저하게 관찰되어야 합니다. 조정가능한 위험인자들(예, 흡연, 고혈압 및 고지혈증)을 최소화하기 위해 조치가 취해져야 합니다. 또한, 적혈구 생성제의 병용투여나 혈전색전증의 기왕력이 이러한 환자들에서 색전증의 위험을 증가시킬 수 있습니다. 따라서, 적혈구 생성제나 호르몬대체요법과 같이 혈전증의 위험을 증가시킬 수 있는 다른 제제들은 신중하게 사용되어야 합니다. 헤모글로빈 농도가 12g/dl 이상일 경우 적혈구 생성제 투여를 중단하여야 합니다.
환자와 의사는 혈전색전증의 징후 및 증상을 관찰하도록 권고되어 집니다. 환자들에게 숨가쁨, 흉통, 팔 또는 다리 부종과 같은 증상이 발생하는 경우 치료를 받도록 지시하여야 합니다. 특히 추가적인 혈전성 위험인자를 가진 환자들의 경우 예방적 항혈전제의 사용이 권장되어야 합니다. 예방적 조치를 취할 것인지에 대한 결정은 개별 환자의 기저 위험인자들을 주의깊게 평가한 후에 이루어져야 합니다.
만일 환자에서 혈전색전증이 나타나면 치료를 중단하고 표준 항응고요법을 시작하여야 합니다. 일단 환자가 항응고치료에 의해 안정화되고 혈전색전증의 합병증이 조절되면 유익성 위험 평가에 기반하여 이 약의 원래 사용 용량으로 치료를 재개할 수 있습니다. 환자는 이 약 치료 과정 동안 항응고요법을 지속하여야 합니다.

5) 이차 원발성 악성종양

이전에 치료받은 적이 있는 다발골수종 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 관찰되었습니다. 비침습성 이차 원발성 악성종양으로는 기저세포 또는 편평세포 피부암이 있었으며, 침습성 이차 원발성 악성종양의 대부분은 고형암이었습니다.
이식이 부적절한 처음 진단 받은 다발골수종 환자를 대상으로 한 임상시험에서, 멜팔란과 프레드니손 병용투여군(100 patient-years 당 0.36)에 비하여 이 약과 멜팔란, 프레드니손을 질병이 진행될 때까지 병용투여한 군(100 patient-years 당 1.75)에서 혈액학적 이차 원발성 악성종양(급성 골수성 백혈병, 골수형성이상증후군 등)의 발생율이 4.9배 높은 것으로 나타났습니다. 멜팔란과 프레드니손 병용 투여군(100 patient-years 당 0.74)에 비하여 이 약과 멜팔란, 프레드니손을 9 치료주기까지 병용투여한 군(100 patient-years 당 1.57)에서 고형암 이차 원발성 악성종양의 발생율이 2.12배 높은 것으로 나타났습니다.
하지만, 탈리도마이드와 멜팔란, 프레드니손 병용투여군(100 patient-years 당 0.79)에 비하여 이 약과 덱사메타손을 질병이 진행될 때까지 또는 18개월 동안 병용투여한 군(100 patient-years 당 0.16)에서 혈액학적 이차 원발성 악성종양의 발생율의 증가는 관찰되지 않았습니다. 탈리도마이드와 멜팔란, 프레드니손 병용 투여군(100 patient-years 당 1.19)에 비하여 이 약과 덱사메타손을 질병이 진행될 때까지 또는 18개월 동안 병용투여한 군(100 patient-years 당 1.58)에서 고형암 이차 원발성 악성종양의 발생율이 1.3배 높은 것으로 나타났습니다.
이 약과 보르테조밉 및 덱사메타손을 병용 투여 받은 새롭게 진단된 다발골수종 환자에서 혈액학적 이차 원발성 악성 종양의 발생율은 100 person-years (인년) 당 0.00~0.16이며, 고형암 이차 원발성 악성종양의 발생율은 100 person-years (인년) 당 0.21~1.04이었습니다.
또한, 새롭게 진단된 자가 조혈모세포 이식을 받은 다발골수종 환자에서 이 약은 이차 원발성 악성 종양의 위험을 증가시키는 것으로 나타났습니다. 비록 이 위험이 완전히 특정지어지지 않았지만, 이 셋팅에 이 약의 사용을 고려하거나 사용할 때 고려하여야 합니다.
이 약과 멜팔란을 병용투여받거나, 고용량 멜팔란 투여 및 자가 줄기세포 이식술(ASCT) 직후 이 약을 투여받은 환자에게서 침습성 이차 원발성 악성종양인 급성골수성백혈병(AML), 골수형성이상증후군(MDS), 고형암이 관찰되었으며, 자가 줄기세포 이식술(ASCT) 후 이 약을 투여하도록 한 임상시험에서 호지킨성 림프종을 포함하는 B세포 악성종양이 관찰되었습니다.
이 약 투여를 시작하기 전에 이차 원발성 악성종양의 발생 위험이 반드시 고려되어야 합니다. 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 합니다.

6) 간 장애

이 약과의 병용요법을 받은 환자들에서 치명적 사례를 포함하는 간부전이 다음과 같이 보고되었습니다: 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 있습니다.
간기능검사 결과의 이상이 흔하게 보고되었는데, 이는 일반적으로 증상이 없었으며 이 약 투여 중단 시 원상태로 회복되었습니다. 일단 간 수치가 기저상태로 회복되면, 감소된 용량으로 재투여를 고려해볼 수 있습니다.
이 약은 신장을 통해 배설됩니다. 이 약의 혈중 농도가 증가함에 따라 혈액학적 부작용 또는 간독성의 위험이 증가될 수 있기 때문에, 신 장애 환자에게는 이 약의 용량 조절이 중요합니다. 이 약 투여 환자에 대한 간기능 모니터링이 권장되며, 특히 바이러스성 간염의 과거력이 있거나 현재 동반 중인 환자, 간기능 장애와 연관있는 것으로 알려진 약물과 이 약을 함께 투여받는 환자는 간기능 모니터링이 권장됩니다.

7) 새로 진단된 다발골수종 : 75세 초과, ISS Stage III, ECOG PS>1 또는 CLcr<60mL/min인 환자에서 이 약을 병용투여하였을 때 불내성(3 또는 4 등급 이상반응, 중증이상반응, 약물중단 등)의 높은 발생율이 관찰되었습니다. 나이, ISS Stage III, ECOG PS>1 또는 CLcr<60mL/min을 고려하여 환자의 병용요법에 대한 내약성을 주의깊게 평가하여야 합니다.

8) 맥관부종, 스티븐스-존슨 증후군, 독성 표피 괴사 용해와 DRESS(Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) 증후군을 포함한 중증 피부 반응이 보고되었습니다. 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 있습니다. 이러한 반응은 치명적일 수 있습니다. 탈리도마이드 투여에 의해 4 등급의 발진의 기왕력이 있는 환자는 이 약을 투여하지 않아야 합니다. 2-3 등급 피부 발진시 이 약의 중지 혹은 중단을 고려해야만 합니다. 맥관부종, 4 등급 발진, 박탈성 혹은 수포성 발진이 발생되었거나 스티븐스-존슨 증후군 혹은 독성 표피 괴사 용해 또는 DRESS 증후군이 의심될 경우 치료를 중단해야 하며, 이런 반응이 사라진 후에도 치료를 재개해서는 안됩니다.

2. 다음 환자에게 투여하지 마십시오.

1) 임산부와 임신 가능성이 있는 여성
대체치료제가 없는 경우, 임신 가능성이 있는 여성에게 충분하게 주의사항을 알려 임신을 피할 수 있도록 하고 투여합니다. 임신가능성이 있는 여성 환자는 임신진단 검사를 받아야 합니다(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 실시합니다. 환자의 월경예정일이 지났거나 생리출혈에 이상소견이 보이면 임신진단 검사를 하고 전문가의 상담을 받아야 합니다. 만일 임신이 되면 이 약 복용을 즉시 중단해야 합니다. 이런 경우에는 환자는 정밀 검사를 위해 산부인과 전문의에게 진찰 받아야 합니다.
2) 이 약 및 이 약의 다른 성분에 과민반응이 있는 환자 (예, 맥관부종, 스티븐스-존슨 증후군, 독성 표피 괴사 용해, 호산구 증가와 전신성 증상을 동반하는 약물 반응(DRESS 증후군) 등이 있는 환자)
3) 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 됩니다.

3. 다음 환자에게 신중히 투여하십시오.

1) 신장애 환자 : 이 약은 신장을 통해 배설됩니다. 따라서 신장애가 있는 환자들은 용량 선택시 주의가 필요하고 신기능 모니터링이 권고됩니다.
2) 종양발적반응(Tumor flare reaction) 및 종양용해증후군(Tumor lysis syndrome) : 이 약은 항종양작용이 있으므로 종양용해증후군이 나타날 수 있습니다. 종양발적반응(Tumor flare reaction)과 종양용해증후군은 이 약으로 치료받은 만성 림프구성 백혈병 환자에서는 흔하게 보고되었고 림프종 환자에서는 흔하지 않게 보고되었습니다. 치명적인 종양용해증후군이 이 약 치료 중에 보고되었습니다. 종양발적반응(Tumor flare reaction)과 종양용해증후군의 위험이 있는 환자는 투여 전에 종양 부담(tumor burden)이 높은 경우입니다. 이런 환자들은 주의 깊게 관찰하고 특히 치료 첫 번째 주기나 용량 증가시에는 적절한 주의를 기울여야 합니다. 이 약으로 치료받은 다발골수종 환자에서는 종양용해증후군이 드물게 보고되었으며 골수형성이상증후군 환자에서는 보고된 적이 없습니다.
3) 감염 : 감염에 대한 알려진 위험 요소를 가지고 있는 환자들은 면밀히 모니터링 되어야 합니다. 이 약을 투여받기 이전에 대상포진 또는 B형 간염 바이러스에 감염된 적이 있는 환자에서 대상포진 또는 B형 간염 바이러스(HBV) 재활성화의 중대한 사례를 포함한 바이러스 재활성화가 보고되었습니다. 바이러스 재활성화 사례 중 치명적인 결과를 초래한 사례가 몇 건 있었습니다. 대상포진 재활성화의 일부 사례는 이 약 치료의 일시 중단과 적절한 항바이러스 치료를 요구하는 파종성 대상포진, 수막염 대상포진 또는 눈 대상포진을 야기하였습니다.
HBV 재활성화의 일부 사례는 급성 간 부전으로 진행되었고, 이 약의 중단을 초래하였습니다. 이 약의 치료를 시작하기 전에 HBV 상태를 확인해야 합니다. HBV 감염 검사에서 양성인 환자는 B형 간염 치료 전문가와의 상담이 권장됩니다. 이러한 환자들은 치료 기간 동안 HBV 감염 활성화를 포함하여 바이러스 재활성화의 징후 및 증상에 대해 면밀하게 모니터링 되어야 합니다.
4) 진행성 다초점 백질뇌병증 : 사망을 포함하여 진행성 다초점 백질뇌병증이 이 약으로 치료받은 환자에서 보고되었습니다. 진행성 다초점 백질뇌병증은 이 약으로 치료를 시작하고 수개월에서 수년 후에 보고되었습니다. 일반적으로 덱사메타손과 병용 투여받거나 이전에 다른 면역억제 화학요법제를 받은 환자에서 보고되었습니다. 의료진은 환자들을 주기적으로 모니터링하여야 하며 신경 증상, 인지 또는 행동 증상 또는 증후가 새롭게 나타나거나 악화되는 환자들에 대해서는 진행성 다초점 백질뇌병증의 감별진단을 고려하여야 합니다. 또한, 환자들에게 그들의 배우자나 보호자에게 그들이 받고 있는 치료법에 대해 알리도록 조언해야 합니다. 왜냐하면 그들은 환자들이 알지 못하는 증후를 알아챌 수 있기 때문입니다.
진행성 다초점 백질뇌병증의 진단은 신경학적 검사, 뇌의 자기공명영상 및 뇌척수액에서 John Cunningham 바이러스의 DNA를 중합효소 연쇄반응(PCR)으로 검사 또는 John Cunningham 바이러스 검사를 위한 뇌생검에 근거하여야 합니다. John Cunningham 바이러스 PCR 음성 결과가 진행성 다초점 백질뇌병증을 배제하지 않습니다. 대체 진단법이 확립되어 있지 않은 경우에는 추가 후속조치 및 평가가 진행되어야 합니다.
만일 진행성 다초점 백질뇌병증이 의심될 경우에는 진행성 다초점 백질뇌병증이 배제될 때까지 이 약 치료를 보류하여야 합니다. 진행성 다초점 백질뇌병증이 확진될 경우 이 약은 영구 중단하여야 합니다.
5) 다발골수종 환자에게 탈리도마이드 유사체 및 덱사메타손에 펨브롤리주맙을 추가하여 투여하였을 때, 사망률이 증가하였습니다. 두 건의 다발골수종환자를 대상으로한 무작위 배정 임상시험에서, PD-1 또는 PD-L1 차단 항체를 적응증이 아닌 사용으로서, 펨브롤리주맙을 탈리도마이드 유사체 및 덱사메타손에 추가하는 것은 사망률의 증가를 야기하였습니다. 다발골수종 환자의 치료에 탈리도마이드 유사체 및 덱사메타손과 함께 PD-1 또는 PD-L1 차단항체를 사용하는 것은 잘 통제된 임상시험 이외에는 권장되지 않습니다.

4. 이상반응

1) 이전에 한 가지 이상의 치료를 받은 환자의 치료에 덱사메타손과 병용요법 : 두 개의 3상 임상시험에서 다발골수종 환자 353명이 이 약과 덱사메타손을, 351명이 위약과 덱사메타손을 투여받았습니다. 위약/덱사메타손 병용투여군에 비해 이 약/덱사메타손 병용투여군에서 더 자주 관찰된 중증 이상반응은 정맥혈전색전증(심부정맥혈전증, 폐색전증)과 4 등급의 호중구 감소증이였습니다. 위약/덱사메타손 병용투여군에 비해 이 약/덱사메타손 병용투여군에서 더 자주 관찰된 이상반응은 피로(43.9%), 호중구감소증(42.2%), 변비(40.5%), 설사(38.5%), 근육 경련(33.4%), 빈혈(31.4%), 혈소판감소증(21.5%) 및 발진(21.2%) 등이 있었습니다.
2) 새롭게 진단된 이식이 불가능한 환자의 치료에 덱사메타손과 병용요법 : 멜팔란, 프레드니손과 탈리도마이드 병용투여군보다 이 약과 덱사메타손의 병용투여군에서 더 자주 관찰된(≥5%) 중증 이상반응은 폐렴(9.8%)과 신부전(급성 포함)(6.3%)이였습니다. 멜팔란, 프레드니손과 탈리도마이드 병용투여군보다 이 약과 덱사메타손 병용투여군에서 더 자주 관찰된 이상반응은 설사(45.5%), 피로(32.8%), 등 통증(32.0%), 무력(28.2%), 불면(27.6%), 발진(24.3%), 식욕 저하(23.1%), 기침(22.7%), 발열(21.4%)과 근육 경련(20.5%) 등이 있었습니다.
3) 새롭게 진단된 이식이 불가능한 환자의 치료에 멜팔란, 프레드니손과 병용요법 : 위약, 멜팔란, 프레드니손 병용투여 후 위약을 투여한 군(MPp+p)보다 이 약과 멜팔란, 프레드니손을 병용투여한 후 이 약을 유지요법으로 투여(MPR+R)하거나 이 약과 멜팔란, 프레드니손을 병용투여한 후 위약을 투여한 군(MPR+p)에서 더 자주 관찰된(≥5%) 중증 이상반응은 열성 호중구감소증(6.0%)과 빈혈(5.3%) 등이 있었습니다. 위약, 멜팔란, 프레드니손 병용투여 후 위약을 투여한 군(MPp+p)보다 이 약과 멜팔란, 프레드니손을 병용투여한 후 이 약을 유지요법으로 투여(MPR+R)하거나 이 약과 멜팔란, 프레드니손을 병용투여한 후 위약을 투여한 군(MPR+p)에서 더 자주 관찰된 이상반응에는 호중구감소증(83.3%), 빈혈(70.7%), 혈소판감소증(70.0%), 백혈구감소증(38.8%), 변비(34.0%), 설사(33.3%), 발진(28.9%), 발열(27.0%), 말초 부종(25.0%), 기침(24.0%), 식욕 저하(23.7%) 및 무력(22.0%) 등이 있었습니다.
4) 새롭게 진단된 이식이 불가능한 다발골수종 환자의 치료에 보르테조밉, 덱사메타손과 병용요법 : SWOG S0777 연구에서, 이 약과 정맥 투여 보르테조밉 및 덱사메타손 병용요법에서 더 자주 관찰된(≥5%) 중대한 약물이상반응은 저혈압(6.5%), 폐감염(5.7%), 탈수(5.0%)이었습니다. 이 약과 덱사메타손의 병용요법보다 이 약, 보르테조밉 및 덱사메타손의 병용요법에서 더 자주 관찰된 약물이상반응은 피로(73.7%), 말초 신경병증(71.8%), 혈소판감소증 (57.6%), 변비(56.1%), 저칼슘혈증(50.0%) 등이 있었습니다.
5) 새롭게 진단된 이식이 가능한 다발골수종 환자의 치료에 보르테조밉, 덱사메타손과 병용 유도요법 : PETHEMA GEM 2012 연구에서, 이 약과 보르테조밉 및 덱사메타손 병용요법에서 자주 관찰된 (≥5%) 중대한 약물이상반응은 폐렴(5.9%)이었습니다.
이 약과 피하 투여 보르테조밉 및 덱사메타손 병용요법에서 자주 관찰된 약물이상반응은 말초 신경병증(35.2%), 호중구감소증(31.9%), 혈소판감소증(25.3%) 등이 있었습니다.
6) 새롭게 진단된 자가 조혈모세포 이식을 받은 환자의 유지요법 : 위약에 비해 이 약의 유지요법에서 더 자주 관찰된(≥5%) 중대한 약물이상반응은 IFM 2005-02 연구에서 폐렴(10.6%), CALGB 100104 연구에서 폐감염(9.4%)이었습니다. IFM 2005-02 임상시험에서 위약에 비해 이 약의 유지요법에서 더 자주 관찰된 약물이상반응은 호중구감소증(60.8%), 기관지염(47.4%), 설사(38.9%), 코인두염(34.8%), 근육 경련(33.4%), 백혈구감소증(31.7%), 무력(29.7%), 기침(27.3%), 혈소판감소증(23.5%), 위장염(22.5%), 발열(20.5%) 등이 있었습니다. CALGB 100104 임상시험에서 위약에 비해 이 약의 유지요법에서 더 자주 관찰된 약물이상반응은 호중구감소증(79.0%[유지요법 시작 후에는 71.9%]), 혈소판감소증(72.3% [61.6%]), 설사(54.5% [46.4%]), 발진(31.7%[25.0%]), 상부 호흡기 감염(26.8%[26.8%]), 피로(22.8%[17.9%]), 백혈구감소증(22.8%[18.8%]), 빈혈(21.0%[13.8%]) 등이 있었습니다.
7) 이 약으로 치료받은 환자에서 관찰된 이상반응을 발현부위 및 빈도별로 아래 표에 정리하였습니다. 빈도별로 그룹화한 뒤 각 이상반응은 그 중증도가 심각한 것부터 기재하였습니다. 빈도에 대한 정의는 다음과 같습니다. 매우 흔함(≥1/10), 흔함(≤1/100~<1/10), 흔하지 않음(≤1/1,000~<1/100), 드물게(≤1/10,000~<1/1,000), 매우 드물게(<1/10,000), 알 수 없음(가용한 자료로부터 평가할 수 없는 경우)

표12. 이 약과 덱사메타손 병용 또는 이 약, 멜팔란과 프레드니손 병용 또는 이 약, 보르테조밉과 덱사메타손병용으로 치료한 다발골수종 환자를 대상으로 실시한 임상시험에서 보고된 이상반응

신체기관	모든 이상반응/빈도	3~4 등급 이상반응/빈도
감염	매우 흔함	흔함
	폐렴 상부 호흡기 감염 박테리아성, 바이러스성 및 진균 감염 (기회 감염 포함) 코인두염 인두염 기관지염 비염	폐렴 박테리아성, 바이러스성 및 진균 감염 (기회 감염 포함) 연조직염 패혈증 폐감염 기관지염 호흡기감염 요로감염 소장대장 감염
	흔함	
	패혈증 폐감염 요로 감염 부비동염	
양성, 악성 및 분류되지 않은 신생물(낭종 및 폴립 포함)	흔하지 않음	흔함
	기저세포암종 편평세포 피부암	급성 골수성 백혈병 골수형성이상증후군 피부의 편평세포암종
		흔하지 않음
		T세포형 급성 백혈병 기저세포암종 종양용해증후군
혈액 및 림프계 이상	매우 흔함	매우 흔함
	호중구감소증 혈소판감소증 빈혈 출혈 이상 백혈구감소증 림프구감소증	호중구감소증 혈소판감소증 빈혈 백혈구감소증 림프구감소증
	흔함	흔함
	열성 호중구감소증 범혈구감소증	열성 호중구감소증 범혈구감소증 용혈성빈혈
	흔하지 않음	흔하지 않음
	용혈 자가 용혈성 빈혈 용혈성빈혈	과다응고 응고병
면역계 이상	흔하지 않음	
	과민반응	
내분비 이상	흔함	
	갑상선기능저하증	
대사 및 영양이상	매우 흔함	흔함
	저칼륨혈증 고혈당증 저혈당증 저칼슘혈증 저나트륨혈증 탈수 식욕 저하 체중 감소	저칼륨혈증 고혈당증 저칼슘혈증 당뇨 저인산혈증 저나트륨혈증 고뇨산혈증 통풍 탈수 식욕 저하 체중 감소
	흔함	
	저마그네슘혈증 고뇨산혈증 고칼슘혈증	
정신계 이상	매우 흔함	흔함
	우울 불면증	우울 불면증
	흔하지 않음	
	성욕 감퇴	
신경계 이상	매우 흔함	매우 흔함
	말초신경병증(운동 신경병증 제외) 지각이상 어지러움 떨림 미각이상 두통	말초신경병증
		흔함
		뇌졸중 실신 신경통
	흔함	흔하지 않음
	실조 손상된 균형감각 실신 신경통 감각이상	두개내 출혈 일과성 허혈 발작 뇌허혈
안과 질환	매우 흔함	흔함
	백내장 흐려보임	백내장
	흔함	흔하지 않음
	시력 감퇴	실명
귀 및 미로 이상	흔함	
	난청(청각장애 포함) 이명	
심장 이상	흔함	흔함
	심방 세동 서맥	심근경색(급성 포함) 심방 세동 울혈성 심부전 빈맥 심부전 심근허혈
	흔하지 않음	
	부정맥 QT 연장 심방 조동 심실주기외수축	
혈관 이상	매우 흔함	매우 흔함
	정맥혈전색전증 주로 심부정맥혈전증과 폐색전증 저혈압	정맥혈전색전증 주로 심부정맥혈전증과 폐색전증
	흔함	흔함
	고혈압 반상출혈	혈관염 저혈압 고혈압
		흔하지 않음
		허혈 말초 허혈 두개내 정맥동 혈전증
호흡기, 흉곽 및 종격 이상	매우 흔함	흔함
	호흡곤란 코출혈 기침	호흡장애 호흡곤란 흉막염 통증 저산소증
	흔함	
	발성장애	
위장관이상	매우 흔함	흔함
	설사 변비 복통 오심 구토 소화불량 구강건조 구내염	위장관출혈 소장 폐쇄 설사 변비 복통 오심 구토
	흔함	
	위장관출혈(직장 출혈, 치핵성 출혈, 소화성궤양 출혈, 잇몸 출혈 포함) 연하곤란	
	흔하지 않음	
	대장염 맹장염	
간담도 이상	매우 흔함	흔함
	알라닌 아미노 전이효소 증가 아스파르테이트 아미노 전이효소 증가	담즙정체 간독성 간세포손상 알라닌 아미노 전이효소 증가 간기능검사 이상
	흔함	
	간세포 이상 간기능검사 이상 고빌리루빈혈증	
	흔하지 않음	흔하지 않음
	간부전	간부전
피부 및 피하조직 이상	매우 흔함	흔함
	발진 가려움증	발진
	흔함	흔하지 않음
	두드러기 다한증 피부 건조 피부 색소침착 습진 홍반	호산구증가증과 전신 반응을 동반한 약물발진 약물발진
	흔하지 않음	
	호산구증가증과 전신반응을 동반한 약물발진 피부 탈색 광과민반응	
근골격 및 결합조직 이상	매우 흔함	흔함
	근육 약화 근육 경련 뼈 통증 근골격계 및 결합조직 통증과 불편함(등 통증 포함) 사지통증 근육통 관절통	근육 약화 뼈 통증 근골격계 및 결합조직 통증과 불편함 (등 통증 포함)
	흔함	흔하지 않음
	관절 부종	관절 부종
신장 및 요로이상	매우 흔함	흔함
	신부전(급성 포함)	신세뇨관 괴사
	흔함	
	혈뇨 요저류 요실금	
	흔하지 않음	
	후천성 판코니 증후군	
생식기계 및 유방 이상	흔함	
	발기부전	
전신 및 투여부위	매우 흔함	매우 흔함
	피로 부종(말초 부종 포함) 발열 무력 인플루엔자 유사 증상(발열, 기침, 근육통, 근골격계 통증, 두통 및 오한 포함)	피로
	흔함	흔함
	가슴 통증 기면	말초 부종 발열 무력
검사 이상	매우 흔함	
	혈중 알칼리성 인산분해효소 증가	
	흔함	
	C-reactive protein 증가	
손상, 중독 및 치료 중 합병증	흔함	
	낙상 타박상	

표13 . 이 약의 유지요법으로 치료한 다발골수종 환자를 대상으로 한 임상시험에서 보고된 약물이상반응

신체기관	모든 약물이상반응/빈도	3~4 등급 약물이상반응/빈도
감염	매우 흔함	매우 흔함
	폐렴(1) 상부 호흡기 감염 호중구감소성 감염 기관지염 인플루엔자 위장염 부비동염 코인두염 비염	폐렴(1) 호중구감소성 감염
		흔함
		패혈증(2) 박테리아혈증 폐감염 하부 호흡기 감염 기관지염 인플루엔자 위장염 단순포진 감염
	흔함	
	감염 요로 감염 하부 호흡기 감염 폐감염	
양성, 악성 및 분류되지 않은 신생물(낭종 및 폴립 포함)	흔함	
	골수형성이상증후군	
혈액 및 림프계 이상	매우 흔함	매우 흔함
	호중구감소증 열성 호중구감소증 혈소판감소증 빈혈 백혈구감소증 림프구감소증	호중구감소증 열성 호중구감소증 혈소판감소증 빈혈 백혈구감소증 림프구감소증
		흔함
		범혈구감소증
대사 및 영양이상	매우 흔함	흔함
	저칼륨혈증	저칼륨혈증 탈수
신경계 이상	매우 흔함	흔함
	지각이상	두통
	흔함	
	말초 신경병증(3)	
혈관 이상	흔함	흔함
	폐색전증	심부정맥혈전증(4)
호흡기, 흉곽 및 종격이상	매우 흔함	흔함
	기침	호흡곤란
	흔함	
	호흡곤란 콧물	
위장관이상	매우 흔함	흔함
	설사 변비 복통 오심	설사 구토 오심
	흔함	
	구토 상복부통	
간담도 이상	매우 흔함	흔함
	간기능검사 이상	간기능검사 이상
피부 및 피하조직 이상	매우 흔함	흔함
	발진 피부건조	발진 가려움증
근골격 및 결합조직 이상	매우 흔함	
	근육 경련	
	흔함	
	근육통 근관절 통증	
전신 및 투여부위	매우 흔함	흔함
	피로 무력 발열	피로 무력

(1) : 폐렴은 기관지폐렴, 엽성폐렴, 사람폐포자충폐렴, 폐렴, 클레브시엘라폐렴, 레지오넬라폐렴, 미코플라스마폐렴, 폐렴구균성폐렴, 연쇄구균성폐렴, 바이러스성폐렴, 폐이상, 간질폐렴을 포함
(2) : 패혈증은 박테리아성패혈증, 폐렴구균성패혈증, 패혈성쇼크, 포도상구균성패혈증을 포함
(3) : 말초신경병증은 말초신경병증, 말초감각성신경병증, 다발신경병증을 포함
(4) : 심부정맥혈전증은 심부정맥혈전증, 혈전증, 정맥혈전증을 포함

8) 정맥 혈전색전증(심부 정맥 혈전증과 폐색전증)과 동맥 혈전증(심근경색과 뇌혈관질환)은 이 약으로 치료받은 환자에서 증가됩니다. 한 가지 이상 치료를 받은 환자를 대상으로 실시한 임상시험에서 이 약/덱사메타손 병용투여군에서 중대한 약물이상반응으로 심부정맥혈전증(7.4%)과 폐색전증(3.7%)의 발생 위험이 위약/덱사메타손 병용투여군에서의 각각 3.1% 및 0.9%에 비해 유의하게 증가 되었습니다. 거의 모든 환자에서 항혈전예방요법을 받은 새롭게 진단된 다발성 골수종 임상시험에서 중증이상반응의 심부정맥혈전증이 이 약과 덱사메타손 지속 투여한 군과 이 약과 덱사메타손을 18주기까지 병용투여한 군 그리고 멜팔란, 프레드니손, 탈리도마이드 병용투여군에서 3.6%, 2.0%, 1.7%로 각각 보고되었습니다. 중증이상반응의 폐색전증 발생빈도는 각각 3.8%, 2.8%, 3.7%로 모든 치료군에서 유사하였습니다.
한 가지 이상 치료를 받은 환자를 대상으로 실시한 임상시험에서 이 약/덱사메타손 병용투여군에서 중대한 약물이상반응으로 심근경색(1.7%)과 뇌졸중(뇌혈관질환)(2.3%)이 위약/덱사메타손 병용투여군의 각각 0.6% 및 0.9%에 비해 증가하였습니다. 새롭게 진단된 다발골수종 임상시험에서 중증이상반응의 심근경색이 이 약과 덱사메타손 지속 투여한 군과 이 약과 덱사메타손을 18주기까지 병용 투여한 군 그리고 멜팔란, 프레드니손, 탈리도마이드 병용 투여군에서 2.3%, 0.6%, 1.1%로 각각 보고되었습니다. 중증이상반응의 뇌졸중(뇌혈관질환) 발생빈도는 각각 0.8%, 0.6%, 0.6%로 모든 치료군에서 유사하였습니다.
9) 다발골수종 환자에 이 약을 투여한 임상시험에서, 위에서 언급되지 않은 1% 이상 발생한 이상반응 및 위약의 2배 이상 보고된 이상반응은 아래와 같습니다:
- 혈액 및 림프계 이상 : 범혈구감소증, 자가면역성용혈성빈혈
- 심장계 이상 : 서맥, 심근경색, 협심증
- 내분비 이상 : 다모증
- 눈의 이상 : 실명, 고 안압증
- 소화기 이상 : 위장관 출혈, 혀 통증
- 전신 및 투여부위 : 권태
- 검사 : 간기능검사 이상, 알라닌아미노전이효소 증가
- 신경계 이상 : 뇌경색
- 정신계 이상 : 기분변화, 환각, 성욕감퇴
- 생식기 및 유방 이상 : 발기부전
- 호흡기, 흉부, 종격 이상 : 기침, 쉰 목소리
- 피부 및 피하조직 이상 : 피진, 피부과다색소침착

10) 시판후조사
이 약의 전세계 시판 후 조사에서 다음의 이상반응들이 확인되었습니다.
이 이상반응들은 자발적으로 보고 되었기 때문에, 신뢰성 있는 빈도의 추정 및 이상반응과 이약과의 연관성을 설명하는 것이 항상 가능하지는 않습니다.
- 내분비 이상 : 갑상선기능저하증, 갑상선기능항진증(치료 시작전에 갑상선 기능에 영향을 미칠 수 있는 동반질환에 대한 최적의 조절이 권장됩니다. 치료 시작 전 및 치료 중에 갑상선기능의 모니터링이 권장됩니다.)
- 간담도 이상 : 간부전(사망 포함), 독성 간염, 세포용해성 간염, 담즙정체성 간염, 세포용해성/담즙정체성 복합 간염, 일시적 간기능 검사 이상
- 면역계 이상 : 맥관부종, 고형장기이식거부반응, 급성 이식편대숙주 질환(동종 조혈모세포 이식 이후)
- 감염 : 바이러스 감염(대상포진 및 B형 간염 바이러스 재활성화 포함), 진행성 다초점 백질뇌증
- 양성, 악성 및 분류되지 않는 신생물(낭종 및 폴립 포함) : 종양용해증후군(TLS), 종양발적반응(TFR)
- 호흡기, 흉곽 및 종격 이상 : 간질성폐렴
- 피부 및 피하조직 이상 : 스티븐스-존슨 신드롬, 독성 표피 괴사 용해, 호산구 증가와 전신성 증상을 동반하는 약물 반응(DRESS 증후군)
- 혈액 및 림프계 이상 : 후천성 혈우병

※ 국내 시판 후 조사 결과
국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 610명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 90.66%(553/610명, 2,466건)로 보고되었습니다. 이 중 인과관계와 상관없는 중대한 이상 사례 및 인과관계를 배제할 수 없는 약물이상반응은 발현 빈도에 따라 아래 표에 나열하였습니다.

	SOC	인과관계와 상관없는 중대한 이상사례 35.57%(217/610명, 448건)	인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응 14.43%(88/610명, 161건)
흔하게 (1~10% 미만)	감염증 및 기생충증	폐렴, 패혈성쇼크, 인플루엔자	폐렴
	전신 장애 및 투여부위 상태	무력증, 발열	무력증, 발열
	호흡기, 흉곽 및 종격 장애	호흡곤란	호흡곤란
	혈액 및 림프계 장애	호중구감소증, 열성호중구감소증	호중구감소증, 열성호중구감소증
	양성, 악성 및 상세불명의 신생물 (낭종 및 폴립 포함)	형질세포골수종	-
	임상 검사	C반응단백질증가	-
	혈관 장애	심부정맥혈전증	심부정맥혈전증
흔하지 않게 (0.1~1% 미만)	감염증 및 기생충증	요로감염, 기관지염, 대상포진, 요로성패혈증, 바이러스감염, 부비동염, 비정형폐렴, 연쇄구균폐렴, 클레브시엘라폐렴, 거짓막결장염, 감염, 급성부비동염, 급성신우신염, 기관지폐아스페르길루스증, 대장균폐렴, 바이러스폐렴, 바이러스성호흡기감염, 상기도감염, 균혈증, 세기관지염, 연조직염, 진균폐렴, 코인두염, 파라인플루엔자바이러스 폐렴, 패혈증, 폐포자충폐렴, 피하 농양	인플루엔자, 요로감염, 기관지염, 대상포진, 바이러스감염, 비정형폐렴, 연쇄구균폐렴, 클레브시엘라폐렴, 거짓막결장염, 상기도감염, 균혈증, 진균폐렴, 패혈증
	전신 장애 및 투여부위 상태	통증, 말초부종, 오한, 피로, 다발성장기부전, 다장기장애, 말초종창, 사망, 얼굴부종, 전반적상태악화, 전신부종, 흉통	말초부종, 오한, 피로, 사망, 얼굴부종, 전반적 상태악화
	호흡기, 흉곽 및 종격 장애	폐색전증, 흉막삼출, 간질성폐렴, 흡인폐렴, 급성호흡곤란증후군, 기관지확장(증), 기흉, 운동성 호흡곤란, 종격동기종, 천식, 폐부종, 폐울혈, 폐종괴, 폐색세기관지염	폐색전증, 흉막삼출, 간질성폐렴
	혈액 및 림프계 장애	범혈구감소증, 비장비대, 빈혈, 혈구감소(증), 혈소판감소증	범혈구감소증, 혈구감소(증), 혈소판감소증
	양성, 악성 및 상세불명의 신생물(낭종 및 폴립 포함)	형질세포종, 간세포암종, 급성백혈병, 담관암종, 위암	-
	근골격계 및 결합조직 장애	사지통증, 근육통, 등통증, 관절통, 턱통증, 척추전방전위증, 근육골격통증, 근골격성가슴통증, 근육약화	근육통, 관절통
	위장관 장애	설사, 구토, 오심, 복수, 복통, 상부소화관출혈, 출혈성장게실, 장폐쇄, 장폐색증, 하복부통, 흑색변	구토, 장폐색증
	임상 검사	간기능검사치상승, 간효소증가, 국제정상화비율증가, 혈당증가, 혈소판수감소, 혈중젖산탈수소효소증가, 호중구수감소	간기능검사치상승, 간효소증가
	대사 및 영양 장애	고칼륨혈증, 경구섭취저하, 고혈당증, 당뇨병성케톤산증, 대사산증, 저칼슘혈증, 저혈당	고칼륨혈증, 경구섭취저하, 당뇨병성케톤산증
	신경계 장애	어지러움, 말초신경병증, 기면, 떨림, 말초감각신경병(증), 말초운동신경병(증), 말총증후군, 요독뇌병(증), 의식소실, 정신장애, 제3뇌신경마비	어지러움, 기면, 떨림, 말초감각신경병(증), 말초운동신경병(증), 의식소실, 정신장애
	혈관 장애	기립성저혈압, 쇼크, 저혈압	쇼크
	심장 장애	심방세동, 심장막삼출, 심부전, 스트레스심근병(증), 심내막하허혈, 심장정지, 프린츠메탈협심증, 제한심근병(증)	심방세동, 심장정지
	상해, 중독 및 처치 합병증	척추압박골절, 늑골골절, 대퇴경부골절, 방사선폐렴, 척수손상, 척추골절, 팔목골절, 흉추골절	-
	신장 및 요로 장애	급성신장손상, 배뇨곤란, 신부전, 요저류, 질소혈증	급성신장손상
	정신 장애	불면증, 섬망, 양극성장애, 정신상태변화	불면증, 섬망, 양극성장애
	피부 및 피하 조직 장애	구진비늘발진, 두드러기, 발진	구진비늘발진, 두드러기, 발진
	간담도 장애	간장애, 급성담관염, 급성담낭염	-
	내분비 장애	부신기능부전, 부적절항이뇨호르몬분비	부신기능부전
	생식계 및 유방 장애	자궁경부형성이상	-
	안질환	복시	-
	외과 및 내과 처치	당뇨병관리	-

또한, 인과관계와 상관없는 예상하지 못한 이상사례와 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응은 발현 빈도에 따라 다음의 표에 나열하였습니다.

	SOC	인과관계와 상관없는 예상하지 못한 이상사례 40.00% (244/610명, 378건)	인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응 9.84% (60/610명, 72건)
흔하게 (1~10% 미만)	위장관 장애	복부불편감	-
	호흡기, 흉곽 및 종격 장애	딸꾹질	-
	대사 및 영양 장애	경구섭취저하	-
	정신 장애	불안, 수면장애	수면장애
	상해, 중독 및 처치 합병증	척추압박골절	-
	신장 및 요로 장애	배뇨곤란	-
	전신 장애 및 투여부위 상태	흉부불편감	-
	근골격계 및 결합조직 장애	옆구리통증	-
	감염증 및 기생충증	패혈성쇼크	-
흔하지 않게 (0.1~1% 미만)	위장관 장애	복부팽만, 위식도역류질환, 구강통증, 치통, 입궤양형성, 만성위염, 위염, 충치, 치질, 복수, 허혈성대장염, 대장궤양, 대장천공, 대장폴립, 명치불편, 미란성식도염, 식도염, 위궤양, 위장관장애, 잇몸부기, 출혈성장게실, 장폐쇄, 장폐색증, 직장통, 치주병, 항문미란, 혈변	복부불편감, 위식도역류질환, 구강통증, 위장관장애, 장폐색증
	호흡기, 흉곽 및 종격 장애	흉막삼출, 천식, 비루, 객혈, 급성호흡 곤란증후군, 기관지확장증, 기흉, 만성폐쇄성폐질환, 비충혈, 빈호흡, 입인두통증, 종격동기종, 폐동맥고혈압, 폐부종, 폐울혈, 폐종괴, 폐색세기관지염, 호흡이상, 흉막통증	딸꾹질, 흉막삼출, 호흡이상
	신경계 장애	말초운동신경병증, 치매, 간대성근경련, 신경근통, 의식소실, 정신장애, 조음장애, 간질, 두개내종괴, 만성다발 신경병(증), 말총증후군, 머리불편감, 반신마비, 발작, 신경염, 신경통, 요독뇌병(증), 인지장애, 저린 턱증후군, 제3뇌신경마비, 파킨슨병, 포진후신경통, 활동항진	말초운동신경병(증), 의식소실, 정신장애
	대사 및 영양 장애	고칼륨혈증, 고칼슘혈증, 저알부민혈증, 저혈당, 고인산혈증, 당뇨병성케톤산증, 대사산증, 철결핍	경구섭취저하, 고칼슘혈증, 당뇨병성 케톤산증
	정신 장애	섬망, 초조, 양극성장애, 정신상태변화, 주의력결핍장애	불안, 섬망, 양극성장애
	상해, 중독 및 처치 합병증	늑골골절, 사지손상, 상처열림, 척추골절, 대퇴경부골절, 대퇴골절, 방사선폐렴, 뼛조각절골, 열상, 외상성골절, 요추골절, 인대염좌, 척수손상, 치아파절, 팔목골절, 흉추골절	-
	신장 및 요로 장애	급성신장손상, 요로불편감, 질소혈증, 말기신장질환, 빈뇨, 야뇨증, 요의박, 요도불편감	급성신장손상, 말기신장질환
	전신 장애 및 투여부위 상태	점막염증, 종창, 다발성장기부전, 다장기장애, 사망, 열감, 오한, 주입부위통증	흉부불편감, 점막염증, 사망
	피부 및 피하 조직 장애	물집, 점상출혈, 피부색소과잉, 건조습진, 구진비늘발진, 만성색소침착자색반, 박탈성피부염, 반점, 약물발진, 자색반, 접촉성피부염, 탈모(증), 피부반응, 피부병변, 피부박탈, 피하출혈	점상출혈, 피부색소과잉, 구진비늘발진, 약물발진, 접촉성피부염, 피부반응, 피부박탈, 피하출혈
	근골격계 및 결합조직 장애	턱통증, 골다공증, 척추전방위증, 관절경직, 뼈용해, 사지불편감, 횡문근융해, 흉벽통증	옆구리통증
	감염증 및 기생충증	농포성발진, 치은염, 고막염	농포성발진
	임상 검사	혈중크레아티닌증가, 체중증가, 신장크레아티닌청소율감소, 혈중알칼리인산분해효소증가, 국제정상화비율증가, 인플루엔자A바이러스검사양성, 혈중요소 증가, 혈중젖산탈수소효소증가	혈중크레아티닌증가, 혈중요소증가
	안질환	결막출혈, 경계성녹내장, 근시, 눈건조, 눈충혈, 눈통증, 망막장애, 망막병(증), 복시, 안검염, 안와주위부종	-
	심장 장애	심장막삼출, 스트레스심근병(증), 심내막하허혈, 심장정지, 제한심근병(증)	심장정지
	생식계 및 유방 장애	양성전립선비대증, 여성생식기루, 자궁경부형성이상, 질분비물, 질출혈, 회음 발진	여성생식기루
	간담도 장애	고빌리루빈혈증, 간장애, 간지방증, 급성담관염, 담관결석, 황달	고빌리루빈혈증
	내분비 장애	부신기능부전, 쿠싱증후군, 부적절항이뇨호르몬분비	부신기능부전
	양성, 악성 및 상세불명의 신생물 (낭종 및 폴립 포함)	간세포암종, 급성백혈병, 담관암종, 악성흉막삼출, 위암	-
	혈관 장애	홍조, 쇼크	홍조, 쇼크
	귀 및 미로 장애	귀불편감, 귀고름, 청력저하	-
	혈액 및 림프계 장애	비장비대, 용혈성요독증증후군, 저글로불린혈증	용혈성요독증증후군

11) 국내 시판 후 수집된 중대한 이상사례 분석·평가 결과 확인된 이상사례는 다음과 같습니다. 다만, 이로써 곧 해당성분과 다음의 이상사례 간에 인과관계가 입증된 것을 의미하는 것은 아닙니다.
· 감염 : 칸디다혈증

5. 일반적 주의사항

1) 이 약의 주성분은 탈리도마이드 유사체입니다. 탈리도마이드는 생명에 치명적인 인체의 선천성 결함을 야기하는 인체 최기형성 물질로 알려져 있습니다. 임신 중 탈리도마이드에 노출로 인한 사람에서 선천성 기형과 유사하게 암컷 원숭이의 배태자발생시험에서 기형이 나타났습니다. 만약 이 약을 임신 중 복용하면 태아에게 선천성 기형 또는 유산을 유발할 수 있습니다. 가임 여성에서는 충분하게 주의사항을 알려 임신을 피할 수 있도록 하고 투여합니다. 이 약 투여 중, 투여 중단, 치료 완료 최소 4주 기간 동안 효과적인 두 가지 방법으로 피임하여야 합니다.
2) 이 약은 다음과 같은 위해 관리 프로그램에 의하여 약물의 처방, 공급, 조제, 투약이 관리 되어야 합니다. 투약 환자를 다음의 위험 범주로 구분하여 임신을 예방합니다.:
- 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 합니다. 가임 여성(무월경 상태이더라도)은 다음 사항을 준수해야 합니다.
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 사용합니다. 또는 철저하고 지속적인 금욕을 약속합니다.
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 나타내야 합니다.
· 1차 검사는 이 약 치료 시작 10~14일 전에, 2차 검사는 치료 시작 전 24 시간 이내에 실시해야 합니다.
· 치료를 실시하는 동안, 임신 검사는 4주 간격으로 실시해야 합니다.
· 최종 임신 검사는 이 약 치료 종료 후 4주 시점에 실시해야 합니다.
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 합니다.
※ 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 혈전 색전증의 위험이 증가하였으므로, 복합 경구용 피임제의 복용은 권고되지 않습니다.
환자는 이 약을 투여 받는 동안 임신이 발생하는 경우 치료를 중단하고 담당 의사에게 즉시 알려야 함을 교육해야 합니다.

(2) 비-가임 여성 (임신 가능성이 없는 여성)
다음에 해당되는 여성은 임신 가능성이 없는 것으로 판단되며 임신 검사를 실시하거나 피임법 지도를 받을 필요가 없습니다.
· 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 않습니다).
주치의는 해당 환자가 비-가임 여성의 기준을 만족시키는지 여부에 대해 조금이라도 불확실할 경우 산부인과 전문의의 의견을 구하기 위하여 환자를 의뢰해야 합니다.

(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 합니다.
· 남성 환자는 치료를 받는 동안과 이 약의 치료를 중단한 후 4주 동안 정액을 기증해서는 안 됩니다. 남성 환자에게 이 약을 복용하는 동안 또는 이 약의 치료를 중단한 직후 파트너가 임신을 하는 경우 자신의 주치의에게 즉시 알리도록 교육해야 합니다.

3) 갑상선기능저하증과 갑상선기능항진증이 보고되었습니다. 치료 시작 전에 갑상선 기능에 영향을 미칠 수 있는 동반질환에 대한 최적의 조절이 권장됩니다. 치료시작 전 및 치료 중에 갑상선기능의 모니터링이 권장됩니다.
4) 레날리도마이드는 중증 말초 신경병증을 일으키는 탈리도마이드와 구조적으로 유사합니다. 이 약을 덱사메타손과 병용요법, 멜팔란 및 프레드니손과 병용요법, 이 약의 단독요법 또는 새롭게 진단된 다발골수종의 치료를 위한 장기 투여 시 말초 신경병증이 증가하지는 않았습니다.
다발골수종 환자에서 이 약, 정맥투여 보르테조밉 및 덱사메타손과 병용요법이 말초 신경병증의 더 높은 발생 빈도와 연관이 있습니다. 발생빈도는 보르테조밉을 피하로 투여시 더 낮았습니다.
5) 운전과 기계 조작 능력에 미치는 영향은 연구되지 않았습니다. 레날리도마이드는 미미하거나 중등도로 운전과 기계 조작에 영향을 미칠 수 있습니다. 피로, 어지러움, 졸음과 혼시가 보고 되었으므로 운전과 기계 조작 시 주의할 것이 권장됩니다.

6. 약물상호작용

1) 비임상시험 및 in vitro 대사 시험결과, 레날리도마이드는 사이토크롬 P450을 통하여 대사되지 않으며, 저해 또는 유도의 작용이 관찰되지 않아, 사이토크롬 P450과 관련된 약물 상호작용 발현 가능성이 적습니다.
2) 디곡신 : 이 약 10mg/day와 병용투여가 디곡신(0.5mg, 단회)의 혈장 노출을 14%까지 증가 시켰습니다. 따라서 디곡신 혈장 농도에 대한 정기적인 모니터링이 이 약 치료 기간 중에 권고됩니다.
3) 와파린 : 이 약 10mg의 다회 투여중 R-, S- 와파린의 단회 투여에 대한 약동학적 영향은 관찰되지 않았습니다. 와파린 25mg의 단회 투여가 이 약의 약동학에 영향을 미치지 않았습니다. 하지만, 임상 사용 중에(덱사메타손과 병용 치료시) 상호작용이 있는지에 대해서는 알려져 있지 않습니다. 덱사메타손은 경도 또는 중등도의 효소 유도제로 알려져 있으며 와파린에 대한 효과는 알려져 있지 않습니다. 치료 기간 중에 와파린 농도에 대한 면밀한 모니터링이 권고됩니다.
4) 적혈구조혈제제나 에스트로젠 함유제제와 같이 혈전의 위험을 증가시킬 수 있는 기타 약물은 이 약과 덱사메타손을 병용투여하는 다발골수종 환자에서 주의하여 사용해야 합니다.
5) 다발골수종 환자에서 덱사메타손(40mg/day)의 단회 또는 다회 병용투여는 이 약(25mg/day)의 다회 투여시 약동학에 영향을 미치지 않습니다.

7. 임부, 수유부에 대한 투여

1) 임산부 투여 : 임산부에 대한 임상 연구는 없으나, 동물시험 결과에서 배아와 태아독성이 나타났습니다. 인체 태아에게 끼칠 수 있는 위험성은 알려지지 않았습니다. 그러므로 레날리도마이드는 임신중에 사용되어서는 안 됩니다. 임신의 가능성이 있는 여성은 효과적인 피임법을 사용해야 합니다.
2) 남성 환자 경우, 정액에 잔존하는 지에 대한 연구는 없습니다. 그러므로 파트너가 임신가능성이 있는 경우, 피임법을 사용해야 합니다.
3) 수유부 투여 : 레날리도마이드가 유즙으로 분비되는 지는 알려지지 않았습니다. 이 약물을 복용하는 여성은 모유수유를 해서는 안 됩니다. 많은 약물이 유즙으로 분비되며 수유하는 영아에게 레날리도마이드에 대한 이상반응의 가능성이 있으므로 모체에 대한 약의 중요도에 따라 수유를 중단하거나 약물을 중단하는 결정이 필요합니다.

8. 소아에 대한 투여 : 18세 이하의 환자에서 안전성과 유효성은 확립되지 않았습니다.

9. 고령자에 대한 투여

1) 한 가지 이상 치료를 받은 다발 골수종 환자를 대상으로 한 임상시험(2개)에서 86세까지의 노인에게 투여하였습니다. 총 피험자 703명에서 65세 이상이 45%이었으며 75세 이상은 12%이었습니다. 65세 이상의 환자 비율은 대조군과 시험군에서 차이가 없었습니다. 레날리도마이드와 덱사메타손을 투여 받은 군 353명 중 65세 이상이 46%이었습니다. 임상시험2편 모두에서 이 약물 사용후 65세 이상의 환자는 65세 이하의 환자보다 심부정맥 혈전증, 폐 색전증, 심방세동, 심부전 경험이 더 많았습니다. 65세 이상의 환자와 65세 이하의 환자 사이에 유효성 차이는 없었습니다.
2) 새로 진단된 다발 골수종 환자를 대상으로 한 임상시험에서 이 약을 병용한 치료법이 75세 이상의 환자에서 75세 미만인 환자에 비해 내약성이 떨어졌습니다. 이러한 환자들에서 75세 미만의 환자들과 비교하였을 때 내약성 때문에 더 높은 비율로 치료를 중단하였습니다.
3) 노인 환자에게 신기능 저하가 많이 나타나는 경향이 있으므로 용량설정에 주의가 필요하며 신장 기능을 신중히 관찰해야 합니다.

10. 과량투여시의 처치

용량 범위 연구에서 일부 환자들은 150mg까지 노출되었고 단일 용량 연구에서 일부 환자들이 400mg까지 노출되었지만 다발골수종 환자에서 과량 투여시의 관리에 대한 특별한 경험은 없습니다. 이 연구들에서 용량 제한 독성은 주로 혈액학적 독성들이었습니다. 과량투여시 대증요법이 권장됩니다.

11. 적용상의 주의

1) 심각한 최기형의 가능성 때문에, 이 약에 노출될 태아의 위험을 최소화하기 위한 위해관리 프로그램을 시행합니다. 이 약의 처방, 조제, 투약은 동 프로그램의 유통 관리 시스템에 따릅니다. 환자에게 레날리도마이드를 처방하고자 하는 의사 및 조제하고자 하는 약사는 제조사로부터 이 프로그램에 대한 자세한 정보를 받아야 합니다.
2) 이 약은 각 날짜의 동일 시간에 복용해야 하며 캡슐을 개봉하고, 깨뜨리거나 씹어서 복용해서는 안됩니다. 이 약은 가급적 물과 함께 전체를 삼켜서 복용해야 합니다. 환자가 이 약의 복용을 잊은 날에는 다음 날 계획된 정상 처방 용량을 복용해야 합니다. 전날의 건너뛴 용량을 보충하기 위해 환자가 용량을 조절해서는 안됩니다.

12. 의약품동등성시험 정보

가. 시험약 레블리킨캡슐25밀리그램(보령제약(주))과 대조약 레블리미드캡슐25밀리그램(레날리도마이드)(세엘진(유))를 2X2 교차시험으로 각 1캡슐씩 건강한 성인에게 공복시 단회 경구투여하여 41명의 혈중 레날리도마이드를 측정한 결과, 비교평가항목치(AUC_t, C_{max})를 로그변환하여 통계처리하였을 때, 평균치 차의 90%신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였습니다.

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC_{0-24hr} (ng · hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
대조약	레블리미드캡슐 25밀리그램 (레날리도마이드) (세엘진(유))	1416 ± 256	540.8 ± 120.6	0.75 (0.50 ~ 2.50)	2.90 ± 0.60
시험약	레블리킨캡슐 25밀리그램 (레날리도마이드) (보령제약㈜)	1409 ± 261	547.0 ± 129.0	0.75 (0.33 ~ 2.00)	2.90 ± 0.60
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		log0.9757 ~ log1.0125	log0.9304 ~ log1.0961	-	-

(AUC_t, C_{max}, $t_{1/2}$; 평균값 ± 표준편차, T_{max} ; 중앙값(범위), n = 41)

AUC_t : 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 t까지의 혈중농도-시간곡선하면적
C_{max} : 최고혈중농도 T_{max} : 최고혈중농도 도달시간 $t_{1/2}$: 말단 소실 반감기
* 비교평가항목치를 로그변환한 평균치 차의 90%신뢰구간

나. 의약품동등성시험기준 제7조제2항에 따라, 시험약 레블리킨캡슐 20밀리그램, 15밀리그램, 10밀리그램 및 5밀리그램(보령제약(주))은 대조약 레블리킨캡슐 25밀리그램(보령제약(주))과의 비교용출 시험 자료를 제출하였으며, 대조약과 용출양상이 동등하였습니다. 이에 따라 해당 자료로서 생물학적 동등성을 입증하였습니다.

저장방법

기밀용기, 실온(15~30℃)보관

포장단위

21캡슐(7캡슐/블리스터 × 3 개)

※ 만약 구입 당시 사용(유효)기한이 경과되었거나 변질, 변패 또는 오염되거나 손상된 제품은 구입처를 통하여 교환하여 드립니다. 본 제품에 이상이 있을 경우 공정거래위원회 고시 소비자분쟁해결기준에 의거 교환 또는 보상 받을 수 있습니다. ※ 본 첨부문서 작성일자 이후 변경된 내용은 당사 홈페이지 www.boryung.co.kr 또는 소비자상담실에서 확인할 수 있습니다. ※ 의약품 용어 설명 및 기타 자세한 의약품정보는 의약품통합정보시스템(nedrug.mfds.go.kr)을 참조하시기 바랍니다. ※ 본 약제 투약 또는 복용 후 부작용(이상사례)이 발생한 경우 한국의약품안전관리원 (1644-6223)으로 문의 및 보고하여 주시기 바랍니다. ※ 사용(유효)기한이 경과한 제품은 사용하지 마시기 바랍니다.

소비자상담실 수신자부담전화 : 080-708-8088

MADE IN TAIWAN

첨부문서 작성일자 : 2022년 4월 20일

BORYUNG

수입 및 판매자 : (주)보령 서울특별시 종로구 창경궁로 136
제조자 : Lotus Pharmaceutical Co., Ltd, No. 30, Chenggong 1st Rd., Sinsing Village, Nantou City, Nantou County, Taiwan
ARTDB021969P