

아래 약은 상처치유를 저해할수 있기 때문에, 28일 이내에 중대한 수술이 있는 환자는 3상 임상시험에 제외되었습니다. 전이성 결장직장암 임상시험에서, 이 약 투여전 28-60일에 중대한 수술을 받았던 환자에서 수술후 출혈이나 상처치유관련 합병증 위험이 증가되지 않았습니니다. 수술시 이 약을 투여 받고 있던 환자에서는 중대한 수술후 60일 이내 수술후 출혈 또는 상처치유관련 합병증 발

생물의 증가가 관찰되었습니다. 그 발생률은 10%(4/40) 및 20%(3/15)사이에서 다양하였습니다. 국소 재발성 및 전이성 유방암 임상시험에서 3-5 등급 상처치유관련 합병증은 이 약을 투여한 군의 최대 1.1%에서 관찰되었으며 대조군의 경우 최대 0.9%에서 관찰되었습니다.

- 고혈압**

대조군에 비해 이 약을 투여한 환자에서 고혈압(모든 등급) 발생률이 증가되었습니다(대조군 최대 14% vs 이 약 투여군 최대34%). 이 약을 투여한 환자에서 3 및 4 등급 고혈압(경구용 항고혈압 약물치료가 필요한)의 발생률은 0.4%–17.9%의 범위이었습니다. 4등급 고혈압(고혈압위기)은 이 약과 화학요법을 병용한 군에서 최대 1.0%로 나타난 것에 비해 화학요법단독군에서는 최대 0.2%까지 발생하였습니다.

고혈압은 대체로 ACE저해제, 이뇨제 및 칼슘채널차단제등과 같은 경구용 항고혈압제로 적절히 조절되었습니다. 드물게 이 약 투여 중단이나 입원을 초래하는 경우도 있었습니다. 매우 드물게 고혈압성 뇌병증이 보고 되기도 하였으며 이들 중 일부는 치명적이었습니다. 이 약과 연관된 고혈압의 위험은 시험시작시 환자 특징, 기저질환 또는 병용치료법등과는 연관되지 않았습니다

- 단백뇨**

임상시험에서 이 약을 투여 받은 환자의 0.7%–38%에서 단백뇨가 보고되었습니다. 정도에 있어 임상적 무증상, 일시적, 미량 단백뇨에서부터 신증후군까지 다양하였으나 대부분이 1등급이었습니다. 3등급 단백뇨는 투여한 환자의 3%미만에서 보고되었으나 진행성 또는 전이성 신세포암환자의 경우 최대7%까지 발생하였습니다. 4등급 단백뇨(신증후군)은 이 약을 투여한 환자의 최대 1.4%에서 나타났습니다. 임상시험에서 관찰된 단백뇨는 신기능부전과 연관이 없었으나 드물게 치료를 영구 중단하여야 했습니다. 이 약 투여를 시작하기 전에 단백뇨검사를 실시하는 것이 권장됩니다. 대부분 임상시험에서, 노단백수치가 2g/24hr이상일 경우 2g/24hr미만으로 수치가 떨어질때까지 이 약 투여를 중단하였습니다.

- 출혈**

적응증 전반에 걸친 임상시험에서 NCI-CTC 3-5등급 출혈이상반응의 전체 발생률은 화학요법 대조군이 최대 2.9%인데 비해 이 약을 투여한 군은 0.4%–5%범위이었습니다. 임상시험에 서 관찰된 출혈성 이상반응은 대부분이 종양과 연관된 출혈과 경미한 점막출혈(예를 들면, 비출혈)이었습니다.

- 종양관련 출혈**

중대한 또는 대량 폐출혈/궤혈은 주로 비소세포폐암 환자를 대상으로 한 임상시험에서 관찰되었습니다. 가능한 위험인자로는 편평상피세포조직, 항류마티스/항염증성약물투여, 항응고제투여, 이전 방사선치료유무, 이 약투여, 동맥경화증병력, 중심종양위치 및 치료전이나 치료중 종양 cavitation 이 있습니다. 이 중 이 약투여 및 편평상피세포조직인자만 출혈과 통계학적으로 유의한 상관관계를 보였습니다.

편평상피세포 또는 대부분이 편평상피세포이거나 혼합된 세포조직을 가진 비소세포폐암 환자는 이후 임상시험에서 제외되었으나 조직학적으로 분류되지 않은 종양조직을 가진 환자는 포함되었습니다.

편평상피세포조직이 대부분인 환자를 제외한 비소세포폐암 환자에서 모든 등급의 이상반응의 발생율은 화학요법 단독군이 5%인데 비해 이 약과 화학요법을 병용한 군에서 9%까지 나타났습니다. 3-5등급 이상반응은 이 약과 화학요법을 병용한 군의 최대 2.3%에서 발생하였으며 화학요법단독군에서는 1%미만으로 발생하였습니다. 중대한 또는 대량 폐출혈/궤혈은 갑자기 발생하였으며 중대한 폐출혈의 3분의 2는 치명적인 결과를 초래하였습니다.

직장 출혈 및 혈변을 포함한 위장관계 출혈이 결장직장암 환자에서 보고되었으며 종양관련 출혈로 평가되었습니다.

또한, 잠재성 중추신경계 전이를 가진 간암 환자에서 중추신경계 출혈과 괴사가 있는 대외부 근육 중 환자에서의 지속적인 삼출성 출혈등 종양관련 출혈은 드물게 다른 종양 및 다른 부위에서도 관찰되었습니다.

임상시험 전반에 걸쳐, 이 약을 투여한 환자의 최대 50%에서 점막 출혈이 관찰되었습니다. 가장 흔하게 발생한 것은 NCI-CTC 1등급 비출혈로 5분 이내에 의학적 처치없이 해결되었으며 치료용량이나 용법에 어떠한 변화도 필요하지 않았습니다. 임상 안전성 데이터는 경미한 점막 출혈(예, 비출혈)은 용량의존적임을 나타냅니다. 또한, 잇몸출혈 및 질출혈과 같은 기타 다른 부위에서 미미한 점막출혈이 이 보다는 덜 흔하게 보고 되기도 했습니다.

- 동맥 혈전 색전증**

적응증 전반에 걸쳐, 뇌혈관사고, 심근경색, 일과성 허혈성 발작 및 기타 동맥혈전색전성 이상반응을 포함한 동맥 혈전색전성 이상반응의 발생률은 이 약을 투여한 군에서 증가되는 것으로 나타났습니다. 임상시험에서 동맥 혈전색전성 이상반응의 전체 발생률은 화학요법군에서 최대 1.7%, 이 약 투여군에서 최대 3.8%로 나타났습니다. 치명적인 결과는 이 약을 투여한 군의 0.8% 및 화학요법군의 0.5%에서 보고되었습니다. 뇌혈관사고(일과성 허혈성 발작포함)은 화학요법군의 0.5%에 비해 이 약을 투여한 군에서 최대 2.3%까지 보고되었습니다. 심근경색은 화학요법군 0.7%에 비해 이 약을 투여한 군의 1.4%에서 보고되었습니다. 임상시험 AVF2192g에서 동맥 혈전색전성 이상반응의 발생률은 화학요법단독군이 5.8%(6/104)인데 비해 이 약 투여군의 경우 11%(11/100)로 나타났습니다.

- 정맥 혈전색전증**

임상시험에서 정맥 혈전색전성 이상반응의 발생률은 화학요법 대조군과 이 약과 화학요법을 병용한 군간에 유사하였습니다. 정맥 혈전색전성 이상반응으로는 심부 정맥 혈전증, 폐색전증 및 혈전성정맥염이 있습니다.

적응증 전반에 걸친 임상시험에서, 정맥 혈전색전성 이상반응의 전체 발생률은 대조군이 3.2%–15.6%인데 비해 이 약을 투여한 군은 2.8%–17.3%이었습니다. 화학요법단독군의 최대 4.9%에 비해 이 약과 화학요법을 병용한 군에서 최대 7.8%가 3-5등급 정맥 혈전색전성 이상반응을 보고 하였습니다. 화학요법단독군에 비해 이 약과 화학요법을 병용한 군에서 정맥 혈전색전성 이상반응의 재발위험이 더 높을 수 있습니다.

- 울혈성 심부전**

현재까지 연구된 암관련 모든 임상시험에서 울혈성 심부전이 관찰되었으나 대부분이 전이성 유방암 환자에서 발생되었습니다. 전이성 유방암 환자를 대상으로 한 3상 임상시험(AVF2119g 및 E2100)에서 3등급 이상인 울혈성 심부전 발생률 증가가 이 약 투여군에서 관찰되었습니다. 이 약을 투여한 군에서 울혈성 심부전 발생률은 최대 3.5%이며 대조군의 경우 최대 1.4%이었습니다.

이들 중 대부분은 적절한 의학적 처치후 증상 및/또는 좌심박출률이 향상되었습니다. 기존에 NYHA II–IV의 울혈성 심부전을 지닌 환자는 이 약의 임상시험에서 제외되기 때문에 이러한 환자군에서의 울혈성 심부전의 위험에 대한 정보는 없습니다. 이전에 안트라싸이클린에 노출된 적이 있거나 이전에 흉부벽에 방사선을 조사받은 적이 있는 환자에서 울혈성 심부전의 발생위험이 있습니다.

- 실험실적 검사치의 이상**

호중구수 감소, 백혈구수 감소 및 노단백جل출은 이 약과 연관이 있을 수 있습니다. 임상시험에서 전반에 걸쳐 대조군에 비해 이 약투여군에서 2%이상 더 높은 발생율을 가진 3 및 4등급 실험실적 이상은 다음과 같습니다:과혈당증, 헤모글로빈감소, 저칼륨혈증, 저나트륨혈증, 백혈구수감소, 프로트롬빈시간 및 정상화비율(Normalized Ratio) 증가.

- 시판후 보고된 이상반응**

기관	이상반응(빈도)
신경계	고혈압성 뇌병증(매우 드물게) 가역적 후두부 백질뇌병증 증후군(드물게)
혈관계	임상적으로 단백뇨로 발현된 신장 혈전성 미세혈관병증(빈도 알려지지 않음)
호흡기계	비중격천공(알려지지 않음) 폐고혈압(알려지지 않음) 발성장애(혼합)

4. 일반적 주의

1) 점적주입관련 반응 : 임상시험에서, 이 약 첫번째 투여시 점적 주입관련 반응은 흔하지 않았으며 (<3%) 종종 이상반응은 환자의 0.2%에서 발생하였습니다. 임상시험 및 시판후 조사에서 보고된 주입관련 이상반응으로는 고혈압, 신경계 징후 및 증상과 연관된 고혈압위기, 천명, 산소불포화, 3 등급 과민반응, 흉통, 두통, 경직 및 발한이 있습니다. 재투여에 대한 정보는 충분하지 않습니다. 중증 점적주입관련 반응을 나타내는 환자에는 이 약 점적주입을 중단하여야 하고 적절한 의학적 치료를 실시합니다. 중증 점적주입관련 반응을 경험한 후 이 약을 안전하게 재투여할 수 있는 환자를 식별할 수 있는 가장 적절한 방법에 관한 자료는 없습니다.

2) 수술 : 중대한 수술후 최소 28일간 이 약 투여를 시작해서는 안됩니다. 이 약 투여 전에 수술 절개부위가 완전히 치유되어야 합니다. 상처 치유를 손상시킬 가능성이 있기 때문에 선택적 수술전에 이 약 투여를 중단하여야 합니다. 이 약 마지막 투여와 선택적 수술간에 적정 간격은 알려져 있지 않습니다. 그러나, 이 약의 반감기가 20일로 추정되므로 적정 간격의 선택시 약물의 반감기를 고려하여야 합니다.

4) 심혈관계 질환 : 만약 전년도에 임상적으로 유의한 심혈관계 질환을 경험한 환자는 이 약의 임상시험에서 제외되었습니다. 최근에 임상적으로 유의한 심혈관계 질환의 병력이 없었던 환자를 대상으로 한 5 개의 무작위, 위약-대조 임상시험의 탐험적 분석 결과, 동맥 혈전색전성 이상반응의 전체 발생율, 치명적 혈전색전성 이상반응 발생률 및 심혈관계 혈전색전성 이상반응의 발생률은 화학요법 단독군에 비해 이 약과 화학요법을 병용한 군에서 증가되었습니다.

5) 면역원성 : 모든 치료용 단백질제제에서와 같이, 이 약 또한 면역원성의 가능성이 있습니다. 이 약을 투여 받은 환자에서 항체 발생률은 낮은 항체농도를 검출할 정도로 시험의 감도가 충분하지 않아서 만족스러울 정도로 측정되지는 않았습니다. 주로 화학요법과 이 약을 병용 투여한 환자 약 500명의 혈청에 대해 ELISA시험을 실시하였습니다. 높은 역가의 사람 항-아바스틴 항체는 검출되지 않았습니다. 면역원성 자료는 시험의 감수성 및 특이성에 따라 매우 다양합니다. 또한, 시험에서 관찰된 항체 양성의 발생률은 샘플취급, 샘플채취시점, 병용약물 및 기저질환등과 같은 여러 가지 요소에 의해 영향을 받을 수 있습니다. 이러한 이유로, 다른 제품의 항체 발생율과 이 약의 항체 발생율의 비교는 잘못된 결과를 초래할 수 있습니다.

5. 상호작용

1) 이 약의 약물동태에 대한 항악성종양약물의 영향 : 집단 약물동태 분석결과, 이 약과 병용투여된 화학요법제간에 임상적으로 유의한 어떤 약물동태학적 상호작용도 관찰되지 않았습니다. bolus-IFL요법과 이 약을 병용한 환자와 이 약을 단독으로 투여받은 환자간에 이 약의 클리어런스에는 차이가 없었습니다. 이 약의 클리어런스에 대한 병용 투여한 화학요법제의 영향은 임상적으로 유의하지 않습니다.

2) 항악성종양 약물의 약물동태에 대한 이 약의 영향 : 약물 상호작용 시험결과, 이 약은 이리노테칸과 이의 활성형 대사체인 SN38의 약물동태에 어떤 유의한 영향도 미치지 않았습니다.

전이성 결장직장암 임상시험에서 이 약은 카페시타빈 및 이의 대사체와 옥살리플라틴의 약물동태에 유의한 영향을 미치지 않는 것으로 나타났습니다.

신세포암 임상시험에서 이 약은 인터페론알파-2a의 약물동태에도 유의한 영향을 미치지 않았습니다.

3)비소세포폐암 환자(비편평세포)에서 시스플라틴 및 젤시타빈의 약물동태에 대한 이 약의 영향을 조사하였습니다. 시험결과 이 약은 시스플라틴의 약물동태에 어떤 유의한 영향도 미치지 않음이 입증되었습니다. 젤시타빈의 약물동태에 대한 영향은 개체간 높은 다양성과 제한적인 샘플링으로 확실한 결론에 도달하지 못했습니다.

4) 방사선요법과 이 약의 동시 투여시 안전성 및 유효성은 확립되지 않았습니다.

5) 말산 수니티닙과 병용 : 2개의 전이성 신세포암 임상시험에서 이 약(매 2주마다 10mg/kg씩 투여)과 말산 수니티닙(1일 50mg)을 병용한 환자 19명중 7명이 미세혈관병성 용혈성 빈혈(Microangiopathic Haemolytic Anaemia, MAHA)을 보고하였습니다. MAHA는 용혈성 장애로 분열적혈구 증가증, 빈혈 및 혈소판감소증으로 나타날 수 있습니다. 이외에, 일부 환자에서는 고혈압(고혈압위기 포함), 크레아티닌상승 및 신경계 증상등도 관찰되었습니다. 이들 모두 가역적인 것으로 이 약과 말산 수니티닙 투여 중단시 회복되었습니다.

6. 임신부 및 수유부에 대한 투여

1) 임신부 : 임신부에 이 약을 투여한 자료는 없습니다. 동물실험에서 기형을 포함한 생식독성이 나타났습니다. IgG는 태반을 통과하므로 이 약도 태아의 혈관신생을 저해할 것으로 기대됩니다. 따라서, 임신중에 투여시 심각한 전천성 결손을 유발할 수 있습니다. 임신중에 이 약을 투여하지 않습니다. 임신 가능성이 있는 여성의 경우 이 약 투여중 및 투여후 6개월까지 효과적인 피임을 실시하여야 합니다.

2) 수유부 : 이 약이 모유로 분비되는지에 대해서는 알려져 있지 않습니다. 모체 IgG가 모유로 분비되고 이 약이 유아 성장 및 발달에 유해할 수 있으므로 이 약 투여 중에는 수유를 중단하여야 하며 이 약 마지막 투여후 최소 6개월간은 모유수유를 하지 않습니다.

7. 소아에 대한 투여

소아에서 이 약의 안전성 및 유효성은 연구되지 않았습니다. 그러나, mg/kg으로 사람 권장 용량 및 노출보다 적은 용량으로 투여한 개방 성장판을 지닌 어린 원숭이에서 성장판 이형성이 관찰되었습니다. 성장판 이형성의 발생을 및 정도는 용량의존적이었으며 치료를 종료하자 부분적으로 회복되었습니다.

8. 고령자에 대한 투여

무작위 임상시험에서, 65세보다 높은 연령은 뇌혈관사고(CVA), 일과성 허혈성 발작(TIAs) 및 심근경색등의 동맥 혈전색전성 이상반응의 발생위험 증가와 연관이 있었습니다. 65세이하보다 이 환자군에서 더 높은 발생율을 보인 기타 이상반응으로는 3-4등급 백혈구감소증 및 혈소판감소증, 모든 등급 호중구감소증, 설사, 구역, 두통 및 피로가 있었습니다. 위장관계 천공, 상처치유 합병증, 고혈압, 단백뇨, 울혈성 심부전 및 출혈등의 기타 이상반응의 경우, 65세이하 환자에 비해 65세보다 높은 연령의 환자에서 그 발생률이 증가되지 않았습니다.

9. 임상검사치에의 영향

1) 이 약 투여중에 매 2주 또는 3주마다 혈압에 대한 모니터링을 실시하여야 합니다. 이 약 투여시 고혈압이 발생한 환자는 더 자주 혈압에 대한 모니터링을 실시하여야 합니다. 이 약에 의해 고혈압

이 발생하거나 또는 이 약에 의해 고혈압이 악화되어 이 약 투여를 중단한 환자는 규칙적으로 계속 혈압을 모니터링하여야 합니다.

2) 이 약을 투여중인 환자는 연속적인 뇨분석으로 단백뇨의 발생이나 악화에 대해 모니터링하여야 합니다. 뇨 dipstick으로 2+이상인 환자는 24시간 뇨채취등의 추가 평가를 수행하여야 합니다.

10. 과량투여시 주의사항

이 약의 최대 내성 용량은 정해지지 않았습니다. 사람에서 시험된 최대 용량(20mg/kg IV)은 16명 중 9명에서의 두통 및 16명중 3명에서 중증 두통과 연관이 있었습니다.

11. 적응상의 주의사항

투여용 점적 주입용액의 조제

이 약은 전문가에 의해 무균상태에서 희석되어야 합니다. 환자별로 용법용량에 따라 적정량을 취하여 0.9% 생리식염수로 희석하며 이 때 최종 농도는 1.4–16.5mg/ml범위 이내가 되도록 하여야 합니다. 이 제품은 보존제를 함유하고 있지 않으므로 바이알에 남아있는 미사용분은 폐기합니다. 비경구투여용 제품은 투여전에 미립자 및 변색여부를 검사하여야 합니다.

이 약의 희석된 점적주입용 용액은 2–30℃에서 48시간동안 물리화학적으로 안정합니다. 그러나, 미생물학적 측면을 고려하여 희석후 즉시 사용하여야 합니다. 즉시 사용하지 않을 경우, 사용전 대기시간 및 보관조건에 대한 책임은 사용자에게 있습니다. 그리고, 검증된 무균조건하에서 희석하지 않은 경우, 대개 2–8℃에서 24시간을 초과하여 보관하지 않습니다

이 약과 폴리비닐클로라이드 또는 폴리올레핀 bag간에 상호작용은 관찰되지 않았습니다.

이 약과 포도당 용액을 혼합시키거나 같이 투여해서는 안됩니다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 이 약은 냉장보관(2–8℃)하여야 합니다. 이 때 얼리지 않도록 주의합니다.

2) 빛으로부터 보호하기 위해 사용전까지 원포장 그대로 보관하여야 합니다.

13. 기타

– 26주간 시험에서 개방형 성장판을 지닌 어린 cynomolgus 원숭이에 배바시주암을 예상된 인체 치료학적 농도보다 낮은 농도로 투여시 성장판 이형성이 관찰되었습니다. 제안된 임상적 용량보다 낮은 용량으로 투여한 토끼에서 상처 치유가 저해되었습니다. 상처 치유에 대한 영향은 완전히 가역적인 것으로 나타났습니다.

– 배바시주암의 유전독성 및 발암성을 평가하는 연구는 수행된 바 없습니다.

– 동물의 수태능에 미치는 영향을 평가하는 연구는 수행되지 않았습니다. 그러나, 동물을 대상으로 한 반복투여독성시험에서 생리주기수의 감소뿐만 아니라 난소 및 자궁 중량의 감소, 여포성숙억제 및 황체감소/무황체가 관찰되어 이 약은 암컷 수태능에 대한 유해한 영향은 미칠것으로 기대됩니다.

– 토끼에서 이 약은 배자독성 및 초기형성을 유발하는 것으로 나타났습니다. 관찰된 유해한 영향으로는 모체 및 태자 체중감소, 태자 흡수 증가 및 태자에서의 뚜렷한 전체 및 골격계 기형 발생률 증가가 있습니다. 이러한 태자에 대한 유해한 영향은 시험된 모든 용량에서 관찰되었으며 가장 낮은 용량으로 투여시 평균 혈청 농도는 매 2주마다 5mg/kg으로 투여한 사람에서의 평균 혈청농도보다 약 3배정도 더 높은 것에 해당합니다.

저장방법

밀봉용기, 2~8℃

포장단위

아바스틴 주4ml,16mlx 1바이알

- 사용기한 또는 유효기한이 경과되었거나 변질, 변색, 오염되거나 손상된 의약품은 약국개설자 및 의약품 판매업자에 한하여 교환하여 드립니다.
- “ 이 첨부문서 개정일자(2009년03월16일) 이 후 변경된 내용은 한국로슈 웹사이트(www.roche.co.kr) 또는 의학정보실에서 확인할 수 있습니다.”

약은 어린이의 손이 닿지 않도록 보관하십시오.
최초작성년월일:2005년03월09일 개정년월일:2009년03월16일 2009-03-16-R-6

제조사 계약제조사 Roche Pharma Ltd(Schoenmattstrasse 2 4153 Reinach, Switzerland) 수탁제조사 최종원액제조 :Genentech Inc. -1 DNA Way South San Francisco CA 94080-4990,USA -1000 New Horizons Way Vacaville, CA 95688 USA -1 Antibody Way Oceanside, CA 92056 USA
충진/완제품 제조 - Genentech Inc.(1 DNA Way South San Francisco CA 94080-4990, USA) - F.Hoffmann La Roche Ltd(Grenzacherstrasse 124 4070 Basel Switzerland)
수입 · 판매자 주식회사 한국로슈 서울 · 강남구 대치동 946-1(Tel:02-3451-3600)