

# 블린사이토®주 35 마이크로그램

(블리나투모맙, 유전자재조합)

## [구성]

[분말주사제] 1 바이알 (134.9685 mg) 중

**유효성분:** 블리나투모맙 (별규) 38.5 µg

**첨가제:** 시트르산수화물, L-리신염산염 (안정제, 25.55 mg), 폴리소르베이트 80, 알파,알파-트레할로스이수화물 (안정제, 105.0 mg), 수산화나트륨

[IV 용액 안정제] 1 바이알 (10 mL) 중

시트르산수화물, L-리신염산염 (안정제, 2283.8 mg), 폴리소르베이트 80, 수산화나트륨, 주사용수

## [성상]

**동결건조 주사제:** 흰색 내지 회백색의 동결건조 덩어리가 무색투명한 유리바이알에 든 주사제

**재구성한 주사액:** 눈에 보이는 입자를 포함하지 않는 무색 내지 옅은 황색의 액

**IV 용액 안정제:** 눈에 보이는 입자를 포함하지 않는 무색 내지 옅은 황색의 용액이 무색투명한 유리바이알에 든 액제

## [효능효과]

### 1. 미세잔존질환(MRD) 양성인 전구 B 세포 급성 림프모구성 백혈병 (ALL)

성인 및 소아에서 미세잔존질환(minimal residual disease, MRD)이 0.1% 이상인 첫번째 또는 두번째 관해상태의 전구 B 세포 급성 림프모구성 백혈병 (ALL)의 치료.

### 2. 재발 또는 불응성 전구 B 세포 급성 림프모구성 백혈병 (ALL)

성인 및 소아에서 재발 또는 불응성 전구 B 세포 급성 림프모구성 백혈병 (ALL)의 치료.

**[용법용량]**

**1 용량**

**1.1 미세잔존질환(MRD) 양성인 전구 B 세포 급성 림프모구성 백혈병 (ALL) 치료**

- 가. 치료 과정은 이 약을 유도 요법으로 1 회 주기를 투여한 후 공고 요법으로 최대 추가적인 3 회 주기를 투여하는 것으로 이루어져 있다.
- 나. 유도 또는 공고 요법에서 이 약의 단회 주기는 28 일간의 연속적인 정맥투여와 이후의 14 일간의 휴약 기간으로 이루어져있다 (총 42 일).
- 다. 표 1 은 환자의 체중 및 투여 스케줄에 따른 권장 용량이다. 체중 45 kg 이상 환자의 경우 고정된 용량을 투여하고, 체중 45 kg 미만의 환자는 환자의 체표면적(BSA)을 고려하여 용량을 설정한다.

**표 1. MRD 양성인 전구 B 세포 급성 림프모구성 백혈병 (ALL) 치료를 위한 이 약의 권장용량 및 투여스케줄**

주기	환자 체중 45 kg 이상 (고정 용량)	환자 체중 45 kg 미만 (체표면적에 근거한 용량)
<u>유도 요법 1 주기</u>		
1-28 일	28 µg/일	15 µg/m <sup>2</sup> /day (28 µg/일 용량을 초과하지 않는다)
29-42 일	14 일 휴약기	14 일 휴약기
<u>공고 요법 2-4 주기</u>		
1-28 일	28 µg/일	15 µg/m <sup>2</sup> /day (28 µg/일 용량을 초과하지 않는다)
29-42 일	14 일 휴약기	14 일 휴약기

- 라. 첫 치료주기의 첫 3 일과 두 번째 치료주기의 첫 2 일간 입원 치료가 권장된다. 이후의 모든 치료주기의 개시와 재개시는 (예. 치료를 4 시간 이상 중단한 경우) 보건의로 전문가의 감독 하에 실시하거나 입원하는 것이 권장된다.

## 1.2 재발 또는 불응성 전구 B 세포 급성 림프모구성 백혈병 (ALL) 치료

- 가. 치료 과정은 이 약을 유도 요법으로 최대 2 회 주기를 투여한 후 공고 요법으로 추가적인 3 회 주기를 투여하고, 이후 지속 요법으로 최대 4 주기를 추가로 투여하는 것으로 이루어져있다.
- 나. 표 2 는 환자의 체중 및 투여 스케줄에 따른 권장 용량이다. 체중 45 kg 이상 환자의 경우 고정된 용량을 투여하고, 체중 45 kg 미만의 환자는 환자의 체표면적(BSA)을 고려하여 용량을 설정한다.
- 다. 유도 또는 공고 요법에서 이 약 투여의 단회 주기는 28 일간의 연속적인 정맥 투여와 이후의 14 일간의 휴약 기간으로 이루어져있다 (총 42 일).
- 라. 지속 요법에서 이 약 투여의 단회 주기는 28 일간의 연속적인 정맥 투여와 이후의 56 일간의 휴약 기간으로 이루어져있다 (총 84 일).

**표 2. 재발 또는 불응성 전구 B 세포 급성 림프모구성 백혈병 (ALL) 치료를 위한 이 약의 권장용량 및 투여스케줄**

주기	환자 체중 45 kg 이상 (고정 용량)	환자 체중 45 kg 미만 (체표면적에 근거한 용량)
<u>유도 요법 1 주기</u>		
1-7 일	9 µg/일	5 µg/m <sup>2</sup> /day (9 µg/일 용량을 초과하지 않는다)
8-28 일	28 µg/일	15 µg/m <sup>2</sup> /day (28 µg/일 용량을 초과하지 않는다)
29-42 일	14 일 휴약기	14 일 휴약기

주기	환자 체중 45 kg 이상 (고정 용량)	환자 체중 45 kg 미만 (체표면적에 근거한 용량)
<u>유도 요법 2 주기</u>		
1-28 일	28 µg/일	15 µg/m <sup>2</sup> /day (28 µg/일 용량을 초과하지 않는다)
29-42 일	14 일 휴약기	14 일 휴약기
<u>공고 요법 3-5 주기</u>		
1-28 일	28 µg/일	15 µg/m <sup>2</sup> /day (28 µg/일 용량을 초과하지 않는다)
29-42 일	14 일 휴약기	14 일 휴약기
<u>지속 요법 6-9 주기</u>		
1-28 일	28 µg/일	15 µg/m <sup>2</sup> /day (28 µg/일 용량을 초과하지 않는다)
29-84 일	56 일 휴약기	56 일 휴약기

마. 첫 치료주기의 첫 9 일과 두 번째 치료주기의 첫 2 일간 입원 치료가 권장된다. 이후의 모든 치료주기의 개시와 재개시는 (예. 치료를 4 시간 이상 중단한 경우) 보건의료 전문가의 감독 하에 실시하거나 입원하는 것이 권장된다.

## 2. 용법

- 가. 프레드니손 또는 이와 동등한 약 전처치 - MRD 양성 전구 B 세포 급성 림프모구성 백혈병 (ALL).
- 성인 환자의 경우, 이 약 각 주기 첫 투여 1 시간 전에 프레드니손 100 mg 또는 이와 동등한 약(예. 덱사메타손 16 mg)을 정맥투여 전처치한다.
  - 소아 환자의 경우, 이 약 첫 주기 첫 투여 전, 4 시간 이상 중단한 후 투여를 재개시할 때 덱사메타손 5 mg/m<sup>2</sup> (최대 20 mg)을 전처치한다.

- 나. 덱사메타손 전처치 - 재발 또는 불응성 전구 B 세포 급성 림프모구성 백혈병 (ALL).
  - 성인 환자의 경우, 이 약 각 주기 첫 투여 1 시간 전, 증량 투여 이전 (예. 주기 1 의 8 일차) 또는 4 시간 이상 중단한 후 투여를 재개시할 때 덱사메타손 20 mg 을 전처치한다.
  - 소아 환자의 경우, 이 약 첫 주기 첫 투여 전, 증량 투여 이전 (예. 주기 1 의 8 일차) 또는 4 시간 이상 중단한 후 투여를 재개시할 때 덱사메타손 5 mg/m<sup>2</sup> (최대 20 mg)을 전처치한다.
- 다. 주입 펌프를 이용하여 일정한 속도로 지속적으로 이 약을 정맥 주입 투여한다.
- 라. 이 약의 주입백은 24 시간 또는 48 시간 동안 주입될 수 있어야 한다. 주입백의 교환 빈도를 고려하여 24 시간 혹은 48 시간의 주입시간을 선택한다.
- 마. IV 튜브의 충전 (priming)을 고려하고 환자가 이 약의 권장 용량을 모두 투여 받기 위해서는, 시작 용량 (270 mL)은 환자에게 투여할 용량 (240 mL)보다 많아지게 된다.
- 바. 주입백에 표시된 용법에 따라 이 약액을 아래와 같이 주입한다:
  - 24 시간 동안 10 mL/시간의 속도로 주입 **또는**
  - 48 시간 동안 5 mL/시간의 속도로 주입

### 3. 이상반응 시 용량 조정

이상반응 발생 이후로 중단한 기간이 7 일보다 길지 않다면 해당 주기에서 중단 이전과 이후의 기간을 포함하여 총 28 일이 되도록 동일 주기를 지속한다. 이상반응으로 인해 중단한 기간이 7 일 이상이라면 새로운 주기를 시작한다.

표 3. 이상반응 발생 시 용량 조정

독성	등급*	체중 45 kg 이상 환자	체중 45 kg 미만 환자
사이토카인 방출 증후군 (CRS)	3 등급	<ul style="list-style-type: none"> <li>이 약 투여를 중단한다.</li> <li>덱사메타손 8 mg 을 8 시간마다 최대 3 일까지 정맥 또는 경구 투여하고 4 일 이후부터 감량하여 중단한다.</li> <li>사이토카인 방출 증후군 (CRS)이 소실되면 이 약을 9 µg/일 용량으로 재개하고, 이상반응이 재발하지 않는다면 7 일 후에 28 µg/일 용량까지 증량한다.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>이 약 투여를 중단한다.</li> <li>덱사메타손 5 mg/m<sup>2</sup> (최대 8 mg)을 매 8 시간마다 최대 3 일까지 정맥 또는 경구 투여하고 4 일 이후부터 감량하여 중단한다.</li> <li>사이토카인 방출 증후군 (CRS)이 소실되면 이 약을 5 µg/m<sup>2</sup>/일 용량으로 재개하고, 이상반응이 재발하지 않는다면 7 일 후에 15 µg/m<sup>2</sup>/일 용량까지 증량한다.</li> </ul>
	4 등급	이 약 투여를 영구적으로 중단한다. 3 등급 사이토카인방출증후군에 제시된 것과 같이 덱사메타손을 투여한다.	
신경학적 독성	발작	발작이 1 회를 초과하여 발생한다면 이 약 투여를 영구적으로 중단한다.	
	3 등급	<p>1 등급 (경증) 이하로 최소 3 일간 유지할 때까지 이 약 투여를 중단한다. 이 약 투여 재개 시에는 9 µg/일 용량으로 주입한다. 이상반응이 재발하지 않는다면 7 일 후에 28 µg/일 용량까지 증량한다. 9 µg/일 용량에서 이상반응이 발생하거나 이상반응이 7 일 이후에도 해결되지 않는다면 이 약 투여를 영구적으로 중단한다.</p>	<p>1 등급 (경증) 이하로 최소 3 일간 유지할 때까지 이 약 투여를 중단한다. 이 약 투여 재개 시에는 5 µg/m<sup>2</sup>/일 용량으로 주입한다. 이상반응이 재발하지 않는다면 7 일 후에 15 µg/m<sup>2</sup>/일 용량까지 증량한다. 5 µg/m<sup>2</sup>/일 용량에서 이상반응이 발생하거나 이상반응이 7 일 이후에도 해결되지 않는다면 이 약 투여를 영구적으로 중단한다.</p>
	4 등급	이 약 투여를 영구적으로 중단한다.	

독성	등급*	체중 45 kg 이상 환자	체중 45 kg 미만 환자
기타 임상적으로 유의한 이상사례	3 등급	1 등급(경증) 이하로 될 때까지 이 약 투여를 중단한다. 이 약 투여 재개 시에는 9 µg/일 용량으로 주입한다. 이상반응이 재발하지 않는다면 7 일 후에 28 µg/일 용량까지 증량한다. 이상반응이 14 일 이후에도 해결되지 않는다면 이 약 투여를 영구적으로 중단한다.	1 등급(경증) 이하로 될 때까지 이 약 투여를 중단한다. 이 약 투여 재개 시에는 5 µg/m <sup>2</sup> /일 용량으로 주입한다. 이상반응이 재발하지 않는다면 7 일 후에 15 µg/m <sup>2</sup> /일 용량까지 증량한다. 이상반응이 14 일 이후에도 해결되지 않는다면 이 약 투여를 영구적으로 중단한다.
	4 등급	이 약 투여를 영구적으로 중단할 것을 고려한다.	

\* CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Event) 를 기반으로 함. 3 등급은 중증이며, 4 등급은 생명을 위협하는 수준이다.

## [사용상의 주의사항]

### 1. 경고

#### 가. 사이토카인 방출 증후군

이 약을 투여 받는 환자에서 생명을 위협하거나 치명적일 수 있는 사이토카인 방출 증후군 (Cytokine Release Syndrome, CRS)이 발생하였다. 사이토카인방출증후군이 발생한 시간의 중앙값은 점적주입 시작 후 2 일이었으며 이들 사례에서 사이토카인방출증후군이 소실된 시간의 중앙값은 5 일이었다. 사이토카인방출증후군의 징후에는 발열, 두통, 구역, 무력증, 저혈압, ALT 증가, AST 증가, 총 빌리루빈 증가 및 파종성 혈관내 응고 등이 포함된다. 이 약 투여 후 발생한 사이토카인방출증후군의 징후는 주입 관련 반응, 모세혈관 누출 증후군 및 혈구탐식성 림프조직구증/대식세포 활성화증후군과 겹칠 수 있다. 이 약의 임상시험에서 이 용어들이 모두 사이토카인방출증후군을 정의하기 위해 사용되었고 사이토카인방출증후군은 재발 또는 불응성 ALL 환자의 15%, MRD 양성 ALL 환자의 7%에서 보고되었다.

이러한 사건의 증상 및 증후와 관련하여 환자를 면밀히 관찰한다. 이 약을 투여받는 환자에서 사이토카인 방출증후군과 연관된 증상 및 증후가 발생하면 보건의료전문가에게 알릴 수 있도록 조언하여야 한다. 중증의 사이토카인방출증후군 발생 시, 소실될 때까지 이 약의 투여를 중단한다. 생명을 위협하는 사이토카인방출증후군이 발생하면 이 약의 투여를 영구적으로 중단한다. 중증 또는 생명을 위협하는 사이토카인방출증후군에 코르티코스테로이드를 투여한다.

#### 나. 신경학적 독성

임상시험에서 이 약을 투여한 급성 림프모구성 백혈병 환자 중 약 65%에서 신경학적 독성이 발생하였다. 신경학적 사건을 경험한 환자에서 첫 사건 발생까지의 시간 중앙값은 이 약 투여를 시작한 지 2 주 이내였고, 대부분의 사건은 소실되었다. 신경학적 독성의 가장 흔한 징후 ( $\geq 10\%$ )는 두통 및 떨림이었고, 신경 독성 양상은 환자의 연령군에 따라 달랐다. 이 약 투여 시작 후 3 등급 또는 그 이상의 (중증, 생명을 위협하거나 치명적인) 신경 독성은 환자의 약 13%에서 발생하였으며 뇌병증, 경련, 언어장애, 의식장애, 혼동 및 방향감 장애, 협동 및 평형 장애 등이 포함되었다. 신경학적 독성의 징후는 뇌신경 장애를 포함하였다. 증상의 대부분은 이 약 중단 이후에 해결되었으나, 일부는 치료 중단을 초래하였다.

중추신경계에 활동성 급성 림프모구성 백혈병이 있거나, 신경계 증상의 병력이 있는 환자를 대상으로 한 이 약의 사용경험은 제한적이다. 임상적으로 관련된 중추신경계의 병력이 있거나 현존하는 환자는 임상시험에서 제외되었다.

이 약을 투여 받는 환자를 면밀히 관찰하여 신경학적 독성 증상과 증후에 대해 모니터한다. 이 약을 투여 받는 환자에서 신경학적 독성의 증상 또는 증후가 발생할 경우 보건의료전문가에게 알릴 수 있도록 조언하여야 한다. 권고대로 이 약 투여를 일시 중단하거나 완전히 중단한다.



## 2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

이 약은 블리나투모맵이나 이 약의 다른 성분에 과민반응이 있는 것으로 알려진 환자에게는 투여하지 않는다.

## 3. 약물이상반응

### 가. 임상시험 경험

#### **MRD 양성인 전구 B 세포 급성 림프모구성 백혈병**

MRD 양성인 전구 B 세포 급성 림프모구성 백혈병 환자에서 이 약의 안전성은 137 명 환자에게 이 약을 투여한 2 개의 단일군 임상시험에서 평가되었다. 시험대상자 연령의 중앙값은 45 세 (범위: 18 – 77 세)였다.

가장 흔하게 발생한 약물이상반응 ( $\geq 20\%$ )은 발열, 주입 관련 반응, 두통, 감염 (감염원 미확인), 떨림, 오한이었다. 중대한 약물이상반응은 시험대상자의 61%에서 보고되었다. 가장 흔하게 보고된 중대한 약물이상반응 ( $\geq 2\%$ )은 발열, 떨림, 뇌병증, 실어증, 림프구 감소증, 호중구 감소증, 과량투여, 기기 관련 감염, 발작, 포도구균 감염이었다. 3 등급 또는 그 이상의 약물이상반응은 시험 대상자의 64%에서 보고되었다. 이 약을 투여 받은 시험 대상자의 17%가 약물이상반응 때문에 투여를 중단하였는데, 신경학적 사건이 가장 빈번하게 보고된 투여 중단의 이유였다. 치명적인 이상반응 2 건은 이 약 치료 중단 후 30 일 이내에 발생하였다(비정형폐렴 및 막하출혈).

표 4 는 10% 이상의 발생률을 나타낸 전체 등급의 약물이상반응 또는 5% 이상의 발생률을 나타낸 3 등급 또는 그 이상의 약물이상반응을 요약하였다.

**표 4. 이 약으로 치료 받은 MRD 양성인 전구 B 세포 급성 림프모구성 백혈병 환자에서의 10% 이상의 발생률을 나타낸 전체 등급의 약물이상반응 또는 5% 이상의 발생률을 나타낸 3 등급 또는 그 이상의 약물이상반응**

약물이상반응	이 약 (N=137)	
	모든 등급* n (%)	등급 $\geq 3^*$ n (%)
<b>혈액 및 림프계 장애</b>		
호중구 감소증 <sup>1</sup>	21 (15)	21 (15)
백혈구 감소증 <sup>2</sup>	19 (14)	13 (9)
혈소판 감소증 <sup>3</sup>	14 (10)	8 (6)

약물이상반응	이 약 (N=137)	
	모든 등급* n (%)	등급 ≥ 3* n (%)
<b>심장 장애</b>		
부정맥 <sup>4</sup>	17 (12)	3 (2)
<b>일반적 장애 및 투여 부위 상태</b>		
발열 <sup>5</sup>	125 (91)	9 (7)
오한	39 (28)	0 (0)
<b>감염 및 감염증</b>		
감염 - 감염원 미확인	53 (39)	11 (8)
<b>외상, 중독 및 시술 후 합병증</b>		
주입 관련 반응 <sup>6</sup>	105 (77)	7 (5)
<b>검사</b>		
면역글로블린 감소 <sup>7</sup>	25 (18)	7 (5)
체중 증가	14 (10)	1 (< 1)
고아미노전이효소혈증 <sup>8</sup>	13 (9)	9 (7)
<b>근골격계 및 결합 조직 장애</b>		
요통	16 (12)	1 (< 1)
<b>신경계 장애</b>		
두통	54 (39)	5 (4)
떨림 <sup>9</sup>	43 (31)	6 (4)
실어증	16 (12)	1 (< 1)
어지러움	14 (10)	1 (< 1)
뇌병증 <sup>10</sup>	14 (10)	6 (4)
<b>신경계 장애</b>		
불면 <sup>11</sup>	24 (18)	1 (< 1)
<b>호흡기, 흉부, 종격 장애</b>		
기침	18 (13)	0 (0)
<b>피부 및 표피 조직 장애</b>		
발진 <sup>12</sup>	22 (16)	1 (< 1)
<b>혈관계 장애</b>		
고혈압	19 (14)	1 (< 1)

\* 이상 사례의 CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) version 4.0 에 근거한 등급

- 1 호중구 감소증은 발열성 호중구감소증, 호중구감소증 및 호중구 수 감소를 포함한다.
- 2 혈소판 감소증은 혈소판 수치 감소 및 혈소판 감소증을 포함한다.
- 3 백혈구 감소증은 백혈구 감소증 및 백혈구 수치 감소를 포함한다.
- 4 부정맥은 서맥, 동성부정맥, 동성서맥, 동성빈맥, 빈맥, 및 심실주기외수축을 포함한다.
- 5 발열은 체온 상승 및 발열을 포함한다.

- 6 주입 관련 반응은 주입 관련 반응의 용어와 첫 주입 후 48 시간 이내에 발생하여 ≤ 2 일간 유지되는 다음의 사건: 사이토카인 방출 증후군, 눈 부어오름, 고혈압, 저혈압, 근육통, 안와주위 부종, 전신 가려움증, 발열 및 발진에 대한 통합 용어이다.
- 7 면역글로블린 감소는 혈액 면역글로블린 A 감소, 혈액 면역글로블린 G 감소, 혈액 면역글로블린 M 감소, 저감마글로블린혈증, 저글로블린혈증, 및 면역글로블린 감소를 포함한다.
- 8 고아미노전이효소혈증은 ALT 증가, AST 증가 및 간 효소 증가를 포함한다.
- 9 떨림 본태 떨림, 활동 떨림 및 떨림을 포함한다.
- 10 뇌병증은 인지장애, 의식 수준 저하, 주의력 장애, 뇌병증, 무력증, 백질뇌병증, 기억 장애, 졸음 및 독성뇌병증을 포함한다.
- 11 불면은 입면시 불면, 불면 및 조기 기상을 포함한다.
- 12 발진은 접촉성 피부염, 습진, 홍반, 발진 및 반점구진발진을 포함한다.

표 4 에 포함되지 않은 MRD 양성인 환자에서의 이상반응은 다음과 같다:

**혈액 및 림프계 장애:** 빈혈

**일반적 장애 및 투여 부위 상태:** 말초부종, 통증 및 홍통 (홍통 및 근골격성 홍통 포함)

**간담도계 장애:** 혈중 빌리루빈 증가

**면역계 장애:** 과민반응 및 사이토카인 방출 증후군

**감염 및 감염증:** 바이러스 감염, 박테리아 감염 및 진균 감염

**외상, 중독 및 시술 후 합병증:** 투약 오류 및 과량투여 (과량투여 및 우발적 과량투여 포함)

**검사치:** 혈중 알칼리 인산분해효소 증가

**근골격계 및 결합 조직 장애:** 사지 통증 및 골통

**신경계 장애:** 경련 (경련 및 전신성 긴장성 간대성 발작 포함), 발화 장애 및 감각저하

**정신 장애:** 혼동 상태, 방향감각상실 및 우울

**호흡기, 흉부, 종격 장애:** 호흡곤란 및 젖은 기침

**혈관계 장애:** 고혈압 (혈압 상승 및 고혈압 포함), 홍조 (홍조 및 안면 홍조 포함), 및 모세혈관 누출 증후군

**필라델피아 염색체 음성인 재발 또는 불응성 전구 B 세포 급성 림프모구성 백혈병**

이 약의 안전성은 무작위배정, 공개-라벨, 활성 대조군 임상 시험 (TOWER 연구)에 참여하여 이 약을 투여한 재발 또는 불응성 급성 림프모구성 백혈병 환자 376 명 (이 약 267 명 또는 표준치료 (SOC) 화학요법 109 명)에 대한 임상시험으로 평가되었다. 이 약을 투여 받은 시험대상자 연령의 중앙값은 만 37 세 (범위: 18 – 80 세)였고, 60%가 남성이었으며, 84%가 백인, 7%가 아시아인, 2%가 흑인 또는 아프리카계 미국인, 2%가 미국계 인디언 또는 알래스카 원주민, 그리고 5%가 기타 인종이었다.

이 약 투여군에서 가장 빈번하게 발생한 약물이상반응 (≥ 20%)은 감염 (박테리아성 및 감염원 미확인), 발열, 두통, 주입 관련 반응, 빈혈, 발열성 호중구 감소증, 혈소판 감소증 및 호중구 감소증이었다. 중대한 약물이상반응은 시험 대상자의 62%에서 보고되었다. 가장 흔하게 보고된 중대한 약물이상반응 (≥ 2%)은 발열성 호중구감소증, 발열, 패혈증, 폐렴, 과량투여, 패혈성 쇼크, 사이토카인 방출 증후군(CRS), 박테리아성 패혈증, 기기 관련 감염 및

세균혈증을 포함하였다. 3 등급 또는 그 이상의 약물이상반응은 시험 대상자의 87%에서 보고되었다. 이 약을 투여 받은 시험 대상자의 12%가 약물이상반응 때문에 투여를 중단하였는데, 신경학적 사건 및 감염이 약물이상반응으로 인한 투여 중단을 야기한 가장 빈번하게 보고된 원인이었다. 치명적인 이상사례는 시험대상자의 16%에서 보고되었다. 치명적인 사건의 대부분은 감염이었다.

투여 첫 주기에 10% 이상의 발생률을 나타낸 전체 등급의 약물이상반응, 5% 이상의 발생률을 나타낸 3 등급 또는 그 이상의 약물이상반응 및 이 약을 투여받은 시험대상자에서 더 높은 발생률을 보인 약물이상반응 은 다음 표 5에 요약되었다.

**표 5. 투여 첫 주기에 10% 이상의 발생률을 나타낸 전체 등급의 약물이상반응, 5% 이상의 발생률을 나타낸 3 등급 또는 그 이상의 약물이상반응 및 이 약을 투여받은 시험대상자에서 더 높은 발생률을 보인 약물이상반응**

약물이상반응	이 약 (N= 267)		표준 치료 (SOC) 화학요법 (N= 109)	
	모든 등급* n (%)	등급 ≥ 3* n (%)	모든 등급* n (%)	등급 ≥ 3* n (%)
<b>혈액 및 림프계 장애</b>				
호중구 감소증 <sup>1</sup>	84 (31)	76 (28)	67 (61)	61 (56)
빈혈 <sup>2</sup>	68 (25)	52 (19)	45 (41)	37 (34)
혈소판 감소증 <sup>3</sup>	57 (21)	47 (18)	42 (39)	40 (37)
백혈구 감소증 <sup>4</sup>	21 (8)	18 (7)	9 (8)	9 (8)
<b>심장 장애</b>				
부정맥 <sup>5</sup>	37 (14)	5 (2)	18 (17)	0 (0)
<b>일반적 장애 및 투여 부위 상태</b>				
발열	147 (55)	15 (6)	43 (39)	4 (4)
부종 <sup>6</sup>	48 (18)	3 (1)	20 (18)	1 (1)
<b>면역계 장애</b>				
사이토카인 방출 증후군 <sup>7</sup>	37 (14)	8 (3)	0 (0)	0 (0)
<b>감염 및 감염증</b>				
감염 - 감염원 미확인	74 (28)	40 (15)	50 (46)	35 (32)
박테리아 감염	38 (14)	19 (7)	35 (32)	21 (19)
바이러스 감염	30 (11)	4 (1)	14 (13)	0 (0)
진균 감염	27 (10)	13 (5)	15 (14)	9 (8)
<b>외상, 중독 및 시술 후 합병증</b>				
주입 관련 반응 <sup>8</sup>	79 (30)	9 (3)	9 (8)	1 (1)
<b>검사</b>				
고아미노전이효소혈증 <sup>9</sup>	40 (15)	22 (8)	13 (12)	7 (6)

약물이상반응	이 약 (N= 267)		표준 치료 (SOC) 화학요법 (N= 109)	
	모든 등급* n (%)	등급 ≥ 3* n (%)	모든 등급* n (%)	등급 ≥ 3* n (%)
<b>신경계 장애</b>				
두통	61 (23)	1 (< 1)	30 (28)	3 (3)
<b>피부 및 표피 조직 장애</b>				
발진 <sup>10</sup>	31 (12)	2 (1)	21 (19)	0 (0)

\* 이상 사례의 CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) version 4.0 에 근거한 등급

- 1 호중구 감소증은 무과립구증, 발열성 호중구감소증, 호중구감소증 및 호중구 수 감소를 포함한다.
- 2 빈혈은 빈혈 및 헤모글로빈 감소를 포함한다.
- 3 혈소판 감소증은 혈소판 수치 감소 및 혈소판 감소증을 포함한다.
- 4 백혈구 감소증은 백혈구 감소증 및 백혈구 수치 감소를 포함한다.
- 5 부정맥은 부정맥, 심방세동, 심방조동, 서맥, 동성서맥, 동성빈맥, 심실상빈맥, 및 빈맥을 포함한다.
- 6 부종은 안면부종, 체액저류, 부종, 말초부종, 말초팽윤 및 안면팽윤을 포함한다.
- 7 사이토카인 방출 증후군은 사이토카인 방출 증후군 및 사이토카인 폭풍을 포함한다.
- 8 주입 관련 반응은 주입 관련 반응의 용어와 첫 주입 후 48 시간 이내에 발생하여 ≤ 2 일간 유지되는 다음의 사건, 발열, 사이토카인 방출 증후군, 저혈압, 근육통, 급성 신장 손상, 고혈압 및 홍반성발진에 대한 통합 용어이다.
- 9 고아미노전이효소혈증은 ALT 증가, AST 증가, 간 효소 증가, 및 아미노전이효소 증가를 포함한다.
- 10 발진은 홍반, 발진, 홍반성발진, 전신발진, 황반성발진, 반점구진발진, 소양성발진, 피부박리 및 독성피부발진을 포함한다.

투여 첫 주기에 베이스라인 0~2 등급에서 치료와 관련하여 최대 3~4 등급으로 악화된 실험실적 비정상치는 표 6 와 같다.

**표 6. 투여 첫 주기에 베이스라인 0~2 등급에서 치료와 관련하여 최대 3~4 등급\*으로 악화된 실험실적 비정상치**

	이 약 등급 3 또는 4 (%)	표준치료 화학요법 등급 3 또는 4 (%)
<b>혈액학적 지표</b>		
림프구 수치의 감소	80	83
백혈구 수치의 감소	53	97
헤모글로빈 감소	29	43
중성구 수치의 감소	57	68
혈소판 수치의 감소	47	85

	이 약 등급 3 또는 4 (%)	표준치료 화학요법 등급 3 또는 4 (%)
<b>화학적 지표</b>		
ALT 증가	11	11
빌리루빈 증가	5	4
AST 증가	8	4

\* 시험기간 동안 베이스라인과 최소 한 번 이상의 실험실 수치가 모두 측정된 환자만 포함한다.

### **재발 또는 불응성 전구 B세포 급성 림프모구성 백혈병**

통합된 재발 또는 불응성 전구 B세포 급성 림프모구성 백혈병 시험으로부터 얻어진 다른 중요한 약물이상반응은 다음과 같다:

**혈액 및 림프계 장애:** 림프절 비대, 혈구탐식성 조직구증 및 백혈구증가증 (백혈구증가증 및 백혈구 수치 증가를 포함)

**일반적 장애 및 투여 부위 상태:** 오한, 홍통 (홍부 불편감, 홍통, 근골격성 홍통, 그리고 비-심장성 홍통을 포함), 통증, 체온 증가, 이상고열 및 전신염증반응증후군

**간담도계 장애:** 고빌리루빈혈증 (혈중 빌리루빈 증가 및 고빌리루빈혈증 포함)

**면역계 장애:** 과민반응 (과민반응, 아나필락시스성 반응, 혈관부종, 알레르기성 피부염, 약물 분출, 약물 과민반응, 다형성 홍반 및 두드러기 포함)

**외상, 중독 및 시술 후 합병증:** 투약 오류 및 과량투여 (과량투여, 투약 오류, 및 우발적 과량투여 포함)

**검사치:** 체중 증가, 면역글로불린 감소 (면역글로불린 감소, 혈중 면역글로불린 A 감소, 혈중 면역글로불린 G 감소, 혈중 면역글로불린 M 감소, 및 저감마글로불린혈증 포함), 알칼리 인산분해효소 증가 및 고아미노전이효소혈증

**대사 및 영양 장애:** 종양 용해 증후군

**근골격계 및 결합 조직 장애:** 요통, 골통, 및 사지 통증

**신경계 장애:** 떨림 (안정시 떨림, 활동 떨림, 본태 떨림, 및 떨림), 의식 상태 변화 (의식 상태 변화, 의식 수준 저하, 주의력 장애, 무력증, 정신 상태 변화, 혼미, 졸림), 어지러움, 기억 장애, 경련 (경련 및 무긴장 발작 포함), 실어증, 인지기능 장애, 발화 장애, 감각저하, 뇌병증, 뇌신경 장애 (삼차신경통, 삼차신경 장애, 제 6 뇌신경 마비, 뇌신경 장애, 얼굴 신경 장애, 및 얼굴 마비)

**정신 장애:** 불면, 방향감각상실, 혼동 상태 및 우울 (우울한 기분, 우울, 자살 충동 및 자살을 포함)

**호흡기, 홍부, 종격 장애:** 호흡곤란 (급성호흡부전, 호흡곤란(dyspnea), 운동성호흡곤란, 호흡부전, 호흡곤란(respiratory distress), 기관지 경련, 기관지 과민반응, 빠른 호흡, 및 천명 포함), 기침, 및 젖은 기침

**혈관계 장애:** 저혈압 (혈압 저하, 저혈압, 저혈량 쇼크 및 순환 허탈을 포함), 고혈압 (혈압 상승, 고혈압 및 고혈압성 위기 포함), 홍조 (홍조 및 안면 홍조 포함), 및 모세혈관 누출 증후군

## 나. 면역원성

모든 치료적 단백질과 마찬가지로 이 약도 면역원성의 가능성이 있다.

임상시험에서는 이 약을 투여한 환자 2% 미만에서 항-블리나투모맙 항체 결합 양성을 보였다. 항-블리나투모맙 항체가 생성된 환자 9명 중 7명 (78%)에서 *in vitro* 중화 활성을 보였다. 항-블리나투모맙 항체 형성은 이 약의 약동학에 영향을 미칠 수 있다.

## 다. 시판 후 경험

이 약의 시판 승인 후 사용 중에 다음의 약물이상반응이 확인되었다. 본 약물이상반응은 불특정한 집단에서 자발적으로 보고되었기 때문에, 확실하게 발생 빈도를 추정하거나 약물 노출과의 인과관계를 확립하는 것은 어렵다.

- 이 약과 덱사메타손을 병용투여한 환자에서 치명적인 췌장염이 보고되었다.

## 4. 일반적 주의

### 가. 감염증

임상시험에서 이 약을 투여 받은 급성 림프모구성 백혈병 환자의 약 25%에서 패혈증, 폐렴, 세균혈증, 기회감염 및 카테터 부위 감염과 같은 중대한 감염증이 관찰되었고 이들 중 일부는 생명을 위협하거나 치명적이었다. 이 약 치료 중에는 적절하게 예방적 항생제를 투여하고 감시시험(*surveillance testing*)을 해야 한다. 감염 증상과 증후에 대해 환자를 관찰하고 적절하게 치료한다.

### 나. 종양용해증후군

이 약을 투여 받은 환자 중에서 생명을 위협하거나 치명적일 수 있는 종양용해증후군 (TLS)이 관찰되었다. 이 약 치료를 하는 동안 종양용해증후군을 예방하기 위해 무독성의 세포수감소치료 (*cytoreduction*) 전처치와 치료 중 수분공급 (*hydration*)을 포함하여 적절한 예방법을 사용해야 한다. 종양용해증후군 증상과 증후를 관찰하고, 이러한 증상을 관리하기 위해 이 약의 일시적 중단이나 완전한 중단이 필요할 수 있다.

### 다. 호중구감소증과 발열성 호중구감소증

이 약을 투여 받은 환자 중에서 생명을 위협하는 예를 포함하여 호중구감소증과 발열성 호중구감소증이 관찰되었다. 이 약을 주입하는 동안 실험실적 검사치 (백혈구와 절대 호중구 수를 포함하되 이에 제한적이지 않은)를 관찰한다. 호중구감소증이 장기화되면 이 약 투여를 중단한다.

## 라. 운전 및 기계조작 능력에 대한 영향

발작을 포함한 신경학적 증상의 발생 위험 때문에, 이 약을 투여 받는 환자는 의식을 잃을 위험이 있다. 이 약을 투여하는 동안 운전, 위험한 업무 수행 및 중장비 사용이나 위험한 기계 조작을 하지 않도록 환자에게 알려준다.

## 마. 간 효소 증가

이 약 치료는 간 효소의 일시적인 증가와 관련이 있었다. 임상시험 중 이 약을 투여받은 급성 림프모구성 백혈병 환자에서, 간 효소의 증가가 시작된 시간 중앙값은 3 일이었다.

이러한 일시적인 간 효소 증가의 대부분은 사이토카인 방출 증후군 (CRS) 상태에서 관찰되었다. 사이토카인 방출 증후군 (CRS) 외의 상황에서 관찰된 사건의 발생까지의 시간 중앙값은 19 일이었다. 약 7%의 환자에서 3 등급 또는 그 이상의 간 효소 증가가 사이토카인 방출 증후군 상황 이외에서 발생하였고 이로 인해 환자 1% 미만이 치료를 중단하였다.

이 약 투여를 시작하기 전과 이 약 치료 중에 ALT, AST, GGT (감마-글루타밀전이효소)와 총 빌리루빈 수치를 관찰한다. 아미노전이효소 수치가 정상상한선의 5 배 이상 증가하거나 총 빌리루빈 수치가 정상상한선의 3 배 이상 증가하면 이 약 투여를 중단한다.

## 바. 췌장염

임상시험 및 시판 후 조사에서 이 약과 덱사메타손을 병용투여한 환자에서 치명적인 췌장염이 보고되었다.

췌장염의 징후 및 증상을 보인 환자를 평가하여, 이 약 및 덱사메타손의 일시적인 중단 혹은 완전한 중단이 필요하다.

## 사. 백질뇌병증

이 약을 투여 받은 환자 중에서 백질뇌병증을 나타내는 두개 MRI 변화가 관찰되었는데, 이는 특히 이전에 두개 방사선치료와 항백혈병 화학요법 (전신 고용량 메토트렉세이트 투여 또는 척수강 내 시타라빈 투여 포함)을 받은 환자에게서 관찰되었다. 이러한 영상 변화의 임상적 유의성은 밝혀지지 않았다.

## 아. 조제 및 투여 실수

이 약 치료 중 조제 및 투여 실수가 발생하였다. (소량투여와 과량투여를 포함한) 투약 오류를 최소화하기 위해, (혼합을 포함한) 조제 및 투여에 관한 설명서를 엄격하게 따른다.



## 자. 예방접종

이 약 투여기간 중 혹은 투여 후 생백신을 이용한 예방접종의 안전성은 연구되지 않았다. 생백신을 이용한 예방접종은 이 약 치료 최소 2 주 전, 치료 기간 중, 마지막 치료주기 후 면역력이 회복되기까지는 권장되지 않는다.

## 차. CD19-음성 재발

임상시험과 시판 후 환경에서 이 약을 투여받은 환자 중 CD19-음성인 전구 B 세포 ALL 의 재발이 보고되었다. 사전 항-CD19 요법 후 CD19-음성 질환으로 재발한 환자를 포함하여 CD19-음성 질환을 가진 환자에게는 이 약의 투여가 권장되지 않는다. 골수검사 시 CD19 발현의 평가에 특별한 주의가 요구된다.

## 카. 급성 림프모구성 백혈병(ALL)에서 급성 골수성 백혈병(AML)으로의 계열 변화

최초 진단 시 면역표현형 및/또는 세포유전학적 이상이 없었던 환자를 포함하여 이 약을 투여받은 환자 중 ALL 에서 AML 로의 계열 변화가 보고되었다. 모든 재발 환자에서 AML 의 발생 여부를 모니터링해야 한다.

## 5. 상호작용

이 약에 대하여 정식 약물상호작용 연구는 수행되지 않았다. 이 약 투여 개시로 인해 CYP450 효소를 억제할 수도 있는 사이토카인의 일시적인 방출이 초래된다. 특히 치료역이 좁은 CYP450 기질을 병용 투여하는 환자 가운데 약물-약물 상호작용 위험이 가장 큰 시기는 첫 주기의 첫 9 일간과 두 번째 주기의 첫 2 일간이다. 이러한 환자에 있어서 독성 (예. 와파린) 또는 약물 농도 (예. 사이클로스포린)를 주의한다. 필요한 경우 병용 약물의 용량을 조정한다.

## 6. 임부, 수유부, 가임 여성, 소아, 고령자, 간장애 및 신장애 환자에 대한 투여

### 가. 임부

작용기전을 토대로 볼 때 이 약은 임신부에 투여하였을 때 B 세포 림프구감소증을 비롯하여 치명적인 피해를 유발할 수 있다. 이 약을 임신부에게 사용한 데이터는 없다. 비임상 생식발생 연구에서 임신한 생쥐에게 투여된 설치류 대리 분자 (murine surrogate molecule)는 태반 장벽을 통과하였다. 임신부에게 태아에 대한 잠재적인 위험성을 알려야 한다.

해당 모집단에서 주요 출생결함과 유산의 발생률은 알려지지 않았다. 미국의 일반적인 인구 집단에서의 임상적으로 확인된 임신의 주요 출생결함 및 유산의 위험도는 각 2~4%, 15~20% 이다.

### 임상적 고려사항

#### *태아/신생아의 약물이상반응*

이 약의 자궁 내 노출 후 영아에서 B 세포 림프구감소증 발생 위험성이 내재되어있기 때문에, 생백신 접종 전에 영아의 B 림프구를 모니터링 해야 한다.

#### *비임상시험 결과*

이 약에 대하여 동물 생식 독성 시험이 수행된 적은 없다. 배태자 발생 독성 연구에서 기관형성기 동안 임신 쥐에게 설치류 대리 분자 (murine surrogate molecule)를 정맥 투여하였다. 대리 분자는 태반 장벽을 통과하였고, 배태자 독성이나 최기형성을 야기하지 않았다. 예측된 B 세포와 T 세포 감소가 임신 쥐에서 관찰되었지만, 태자에서의 혈액학적인 영향은 평가되지 않았다.

### **나. 수유부**

유즙 중 이 약의 존재 여부, 영아에게 수유 시 미치는 영향, 유즙 생성에 미치는 영향에 대한 정보는 없다. 많은 약물들이 모유 중으로 분비되고, 이 약으로 인해 수유중인 영아에서 B 세포 림프구감소증과 같은 중증 약물이상반응 발생 가능성이 있으므로, 이 약으로 치료 중이거나 마지막 투여 후 최소 48 시간까지는 수유하지 않도록 권고해야 한다.

### **다. 가임 여성 및 남성**

#### 임신 여부 확인

가임기 여성의 경우 이 약으로 치료를 시작하기 전에 임신여부를 확인한다.

#### 피임

##### *여성*

이 약을 임부에게 투여할 경우 태아에게 위해가 있을 수 있다. 가임기 여성의 경우 이 약으로 치료 중이거나 마지막 투여 후 최소 48 시간까지는 효과적인 방법으로 피임을 하도록 권고한다.

## 라. 소아

이 약은 소아 환자에서의 사용에 대한 안전성과 유효성이 확립되어 왔다. 이 약의 사용은 재발 또는 불응성 전구 B 세포 급성 림프모구성 백혈병 소아 환자를 대상으로 한 단일군 임상시험 1 건에 근거한다. 이 시험은 각 연령대별로 다음의 소아환자 군을 포함한다: 영아 10 명 (생후 1 개월 ~ 만 2 세 미만), 유아/어린이 40 명 (만 2 세 ~ 만 12 세 미만), 청소년 20 명 (만 12 세 ~ 만 18 세 미만). 각 연령대 별로 유효성의 차이는 관찰되지 않았다.

일반적으로 재발 또는 불응성 전구 B 세포 급성 림프모구성 백혈병 소아 환자에서 이 약 투여로 인한 약물이상반응은 성인에서 관찰되는 것과 유사하였다. 성인 환자 대비 소아 환자에서 더욱 빈번하게 관찰되는 (10% 이상) 약물이상반응은 발열 (80% vs. 61%), 고혈압 (26% vs. 8%), 빈혈 (41% vs. 24%), 주입 관련 반응 (49% vs. 34%), 혈소판감소증 (34% vs. 21%), 백혈구감소증 (24% vs. 11%), 및 체중 증가 (17% vs. 6%) 이었다.

만 2 세 미만의 소아 환자 (영아)에서 신경학적 독성의 발생률은 타 연령군과 큰 차이를 보이지 않았으나, 그 징후는 다른 양상을 보였다. 영아에서만 초조, 두통, 불면, 졸림, 자극과민성이 관찰되었다. 또한 영아에서 다른 소아 연령군 및 성인 대비 저칼륨혈증이 더욱 빈번하게 발생하였다 (영아 50%, 타 소아 연령군 15~20%, 성인 17%).

체표면적 기반 요법으로 이 약 동등 용량 수준을 투여했을 때 성인과 소아 환자에서 이약의 항정 상태 농도는 비슷하였다.

## 마. 고령자

이 약 임상시험에서의 급성 림프모구성 백혈병 환자 전체에서 약 12%는 만 65 세 이상이었으며, 2%는 만 75 세 이상이었다. 일반적으로 고령 환자 (만 65 세 이상)와 만 65 세 미만의 환자 사이에 이 약에 대한 안전성과 유효성에 전반적인 차이는 없었으며, 이 외에 보고된 임상시험에서 또한 고령 환자와 만 65 세 미만의 환자 사이에서 반응의 차이는 확인되지 않았다. 그러나 고령 환자는 인지장애, 뇌병증, 혼동을 포함한 신경학적 독성 및 중증 감염의 빈도가 높았다.

## 바. 간장애 환자에서의 투여

간장애 환자에 대한 이 약의 정식 약동학 시험은 수행된 적이 없다.

## 사. 신장애 환자에서의 투여

신장애 환자에 대한 이 약의 정식 약동학 시험은 수행된 적이 없다.

약동학 분석 결과 정상 신기능을 가진 환자 (크레아티닌 청소율 (CrCL) 90 mL/분이상, N = 215)와 중등 신기능장애를 가진 환자 (크레아티닌 청소율 (CrCL) 30~59 mL/분, N = 21)간에 이 약의 평균 청소율은 약 2 배의 차이를 보였다. 그러나 환자 간 높은 변동성이 관찰되었으며 (변이 계수 (CV%) 96.8%), 신기능장애 환자에서 청소율은 실제로 정상 신기능을 가진 환자에서 관찰된 범위 내였다. 중증 신기능장애를 가진 환자 (크레아티닌 청소율 (CrCL)이 30 mL/분 미만)나 투석중인 환자에 대해서는 활용가능한 정보가 없다.

## 7. 과량투여시의 처치

짧은 기간 동안 이 약 권장 용량의 133 배를 투여 받은 한 명의 성인 환자의 경우를 포함한 과량투여가 관찰되었다.

재발 또는 불응성 전구 B 세포 급성 림프모구성 백혈병 소아 및 청소년 환자를 대상으로 한 임상시험 용량평가단계에서, 30 µg/m<sup>2</sup>/일의 용량 (최대 내약/권장 용량을 상회하는 용량)을 투여한 1 명의 환자에서 생명을 위협하는 사이토카인 방출 증후군 상황에서의 치명적인 심부전을 경험하였다.

과량투여의 결과로 권장 용량 투여 시에 관찰되는 발열, 진전과 두통을 포함한 약물이상반응이 나타났다. 과량 투여 시 주입을 중단하고 이상반응 증상에 대해 환자를 관찰하며 지지요법을 제공한다. 모든 이상반응이 해결될 때 이 약의 권장 용량으로 투여재개를 고려하되 주입 중단 후 12 시간 이내에는 투여하지 않는다.

## 8. 적용상의 주의

- 가. 첫 치료주기의 첫 9 일과 두 번째 치료주기의 첫 2 일간 입원 치료가 권장된다. 이후의 모든 치료주기의 개시와 재개시는 (예. 치료를 4 시간 이상 중단한 경우) 보건의료 전문가의 감독 하에 실시하거나 입원하는 것이 권장된다.
- 나. 주입 펌프는 프로그램 작동이 가능해야 하며, 잠금 장치가 있어야 하고, 비탄성중합체로 경보장치가 있어야 한다. 이 약은 무균, 비발열성, 저단백-결합 0.2 마이크로인라인필터를 사용한 IV 튜브를 이용하여 투여해야 한다.
- 다. 특히 주입백을 바꿀 때 이 약의 주입 라인 혹은 정맥 카테터를 씻어내지 않는다. 백을 교체하거나 주입 완료 시점에 씻어내면 과량의 약물 주입을 초래하여 합병증이 야기될 수 있다. 다중관 정맥 카테터로 투여 시, 이 약은 반드시 전용관으로 주입되어야 한다.

### 라. 주입을 위한 약액 재구성 및 조제

투약 오류 (과량투여와 소량투여를 포함)를 최소화하기 위해서 다음의 조제 (혼합)와 투여에 대한 설명을 엄격하게 지키는 것이 중요하다.

## 1) 무균 조제

이 약물 바이알에는 항균 보존제를 포함하고 있지 않기 때문에 주입 용액을 조제할 때는 반드시 무균 조작법으로 해야 한다. 우발적인 오염을 방지하기 위하여, 다음을 포함한 무균 기준에 따라서 약물 조제를 한다:

- 무균조제에 적합한 시설 내에서 조제해야 한다.
- ISO Class 5 라미나 플로우 후드 또는 그 이상의 환경에서 조제해야 한다.
- 혼합 구역은 적절한 환경 기준을 갖추어야 하며 정기적인 모니터링으로 확인하여야 한다.
- 조제하는 사람은 무균 조작과 항암제 조제에 적절하게 훈련되어야 한다.
- 조제하는 사람은 적절한 보호 장갑과 보호 복장을 갖추어야 한다.
- 장갑과 표면은 소독이 되어 있어야 한다.

## 2) 패키지 내 구성품

- 이 약품 한 패키지는 약물 한 바이알(동결건조분말)과 IV 용액 안정제 한 바이알로 이루어져 있다.
- **IV 용액 안정제를 이 약을 재구성하는 용도로 사용하지 않는다.** IV 용액 안정제는 이 약품 패키지에 제공되어 있으며, 이 약물이 IV 백과 IV 튜브에 유착되는 것을 방지하기 위하여, 재구성한 약물을 넣기 전 IV 백을 피복하기 위해 사용된다.
- 일부 권장 용량의 조제를 위해 이 약 1 패키지 이상이 필요할 수 있다.

## 3) 사용 가능한 IV 주입백 및 튜브 세트

- 폴리올레핀, PVC DEHP-free (di-ethylhexylphthalate-free), 또는 EVA (ethyl vinyl acetate) 주입백/펌프 카세트 사용 가능.
- 폴리올레핀, PVC DEHP-free, 또는 EVA IV 튜브 세트 사용 가능.

이 약 용액의 혼탁을 유발할 수 있는 입자 형성의 가능성 때문에 di-ethylhexylphthalate (DEHP)이 포함된 주입백/펌프카세트 또는 튜브세트의 사용은 적합하지 않다.

## 4) 24 시간 또는 48 시간 주입을 위한 이 약의 조제 및 투여

### 가. 24 시간 또는 48 시간 주입을 위한 이 약의 재구성

1. 용량 및 주입 기간에 필요한 이 약 바이알 수를 결정한다.
2. 보존제를 포함하지 않은 멸균 주사용수 3 mL 를 기벽을 따라 흐르도록 하여 이 약 바이알을 재구성하며, 동결건조 분말에 직접 가하지 않도록 한다. 이 약 바이알 당

농도는 12.5 µg/mL 이다.

- **IV 용액 안정제로 이 약 바이알을 재구성하지 않는다.**
3. 과도한 기포가 생기지 않도록 내용물을 부드럽게 돌려 혼합한다.
    - **흔들지 않는다.**
  4. 재구성하는 동안, 그리고 점적주입 전에 재구성된 용액의 입자 생성과 변색 여부를 육안으로 확인한다. 재구성이 완료된 용액은 투명하거나 약간 유백색이며, 무색에서 약간 노란색을 띠어야 한다.
    - **뿌영거나 침전이 있는 용액은 사용하지 않는다.**

#### 나. 이 약 24 시간 또는 48 시간 주입을 위한 주입백의 조제

각 주입백의 처방된 용량과 점적주입 시간을 확인한다. 이 약 조제시 오류를 최소화하기 위해 표 7에서 표 8에 제시된 이 약의 용량을 참고한다.

- 표 7: 체중 45 kg 이상인 환자
  - 표 8 : 체중이 45 kg 미만인 환자
1. **무균 조작 조건 하에 0.9% 생리식염주사액 270 mL 가 담긴 IV 백을 준비한다.**
  2. **무균 조작 조건 하에 IV 용액 안정제 5.5 mL 를 0.9% 생리식염주사액이 담긴 IV 백에 주입한다.** 기포가 생기지 않도록 내용물을 부드럽게 혼합한다. 사용하지 않은 IV 용액 안정제가 남아있는 바이알은 폐기한다.
  3. **무균 조작 조건 하에 재구성된 이 약 용액을 필요한 부피만큼 0.9% 생리식염주사액, IV 용액 안정제가 담긴 IV 백에 주입한다.** 기포가 생기지 않도록 내용물을 부드럽게 혼합한다.
    - 체중 45 kg 이상인 환자는 표 7에서 재구성된 이 약의 주입 부피를 참고한다.
    - 체중 45 kg 미만인 환자는 표 8에서 재구성된 이 약의 주입 부피를 참고한다.
    - 사용하지 않은 이 약이 담긴 바이알은 폐기한다.
  4. 무균 조작 조건 하에서 0.2 마이크론 인라인 필터가 있는 IV 튜브를 IV 백에 장착시킨다.
    - IV 튜브가 주입 펌프와 호환이 되는지를 확인한다.
  5. IV 백에서 공기를 제거한다. 이는 이동식 주입펌프 사용을 위해 특히 중요하다.
  6. **주입을 위해 최종 조제된 이 약 용액을 담고 있는 백의 용액으로 IV 튜브를 채운다. 0.9% 생리식염주사액으로 채우지 않는다.**
  7. 즉시 사용하지 않을 경우 2~8°C 에서 냉장보관한다.

표 7. 체중 45 kg 이상의 환자에서 IV 백 조제 시 필요한 이 약의 용량

0.9% 생리식염주사액 (시작 용량)			270 mL	
IV 용액 안정제 (24 시간 또는 48 시간 주입기간 고정 용량)			5.5 mL	
주입시간	용량	주입속도	재구성된 이 약	
			Volume	Vials
24 시간	9 µg /일	10 mL/시간	0.83 mL	1
	28 µg /일	10 mL/시간	2.6 mL	1
48 시간	9 µg /일	5 mL/시간	1.7 mL	1
	28 µg /일	5 mL/시간	5.2 mL	2

표 8. 체중 45 kg 미만의 환자에서 IV 백 조제 시 필요한 이 약의 용량

0.9% 생리식염주사액 (시작 용량)			270 mL		
IV 용액 안정제 (24 시간 또는 48 시간 주입 고정 용량)			5.5 mL		
주입시간	용량	주입속도	체표면적 (m <sup>2</sup> )	재구성된 이 약	
				Volume	Vials
24 시간	5 µg /m <sup>2</sup> /일	10 mL/시간	1.5 – 1.59	0.7 mL	1
			1.4 – 1.49	0.66 mL	1
			1.3 – 1.39	0.61 mL	1
			1.2 – 1.29	0.56 mL	1
			1.1 – 1.19	0.52 mL	1
			1 – 1.09	0.47 mL	1
			0.9 – 0.99	0.43 mL	1
			0.8 – 0.89	0.38 mL	1
			0.7 – 0.79	0.33 mL	1
			0.6 – 0.69	0.29 mL	1
			0.5 – 0.59	0.24 mL	1
			0.4 – 0.49	0.2 mL	1

0.9% 생리식염주사액 (시작 용량)				270 mL	
IV 용액 안정제 (24 시간 또는 48 시간 주입 고정 용량)				5.5 mL	
주입시간	용량	주입속도	체표면적 (m <sup>2</sup> )	재구성된 이 약	
				Volume	Vials
24 시간	15 µg /m <sup>2</sup> /일	10 mL/시간	1.5 – 1.59	2.1 mL	1
			1.4 – 1.49	2 mL	1
			1.3 – 1.39	1.8 mL	1
			1.2 – 1.29	1.7 mL	1
			1.1 – 1.19	1.6 mL	1
			1 – 1.09	1.4 mL	1
			0.9 – 0.99	1.3 mL	1
			0.8 – 0.89	1.1 mL	1
			0.7 – 0.79	1 mL	1
			0.6 – 0.69	0.86 mL	1
			0.5 – 0.59	0.72 mL	1
			0.4 – 0.49	0.59 mL	1



0.9% 생리식염주사액 (시작 용량)				270 mL	
IV 용액 안정제 (24 시간 또는 48 시간 주입 고정 용량)				5.5 mL	
주입시간	용량	주입속도	체표면적 (m <sup>2</sup> )	재구성된 이 약	
				Volume	Vials
48 시간	5 µg /m <sup>2</sup> /일	5 mL/시간	1.5 – 1.59	1.4 mL	1
			1.4 – 1.49	1.3 mL	1
			1.3 – 1.39	1.2 mL	1
			1.2 – 1.29	1.1 mL	1
			1.1 – 1.19	1 mL	1
			1 – 1.09	0.94 mL	1
			0.9 – 0.99	0.85 mL	1
			0.8 – 0.89	0.76 mL	1
			0.7 – 0.79	0.67 mL	1
			0.6 – 0.69	0.57 mL	1
			0.5 – 0.59	0.48 mL	1
			0.4 – 0.49	0.39 mL	1

0.9% 생리식염주사액 (시작 용량)				270 mL	
IV 용액 안정제 (24 시간 또는 48 시간 주입 고정 용량)				5.5 mL	
주입시간	용량	주입속도	체표면적 (m <sup>2</sup> )	재구성된 이 약	
				Volume	Vials
48 시간	15 µg /m <sup>2</sup> /일	5 mL/시간	1.5 – 1.59	4.2 mL	2
			1.4 – 1.49	3.9 mL	2
			1.3 – 1.39	3.7 mL	2
			1.2 – 1.29	3.4 mL	2
			1.1 – 1.19	3.1 mL	2
			1 – 1.09	2.8 mL	1
			0.9 – 0.99	2.6 mL	1
			0.8 – 0.89	2.3 mL	1
			0.7 – 0.79	2 mL	1
			0.6 – 0.69	1.7 mL	1
			0.5 – 0.59	1.4 mL	1
			0.4 – 0.49	1.2 mL	1

**다. 24 시간 또는 48 시간 주입을 위한 이 약의 투여**

- 이 약은 점적주입용 펌프를 사용하여 일정한 유속으로, 연속적인 정맥 주입으로 투여된다. 펌프는 프로그램작동이 가능하고, 잠금 장치가 있으며, 비탄성중합체로 경보장치가 있어야 한다.
- IV 튜브에 프라이밍 되는 것을 고려하여, 환자가 이 약의 모든 용량을 주입 받을 수 있도록 하기 위해 시작 용량 (270 mL)은 환자에게 투여할 용량 (240 mL)보다 많다.
- 조제된 백에 부착된 라벨의 설명에 따라, 다음의 일정한 주입 속도로 조제된 이 약 최종액을 투여한다:
  - 24 시간 동안 10 mL/시간의 속도로 투여, 또는
  - 48 시간 동안 5 mL/시간의 속도로 투여.
- 무균, 비발열성, 저단백-결합 0.2 마이크론 인라인 필터를 사용한 IV 튜브를 이용하여 조제된 이 약 최종액을 투여한다.
- **중요:** 주입백을 바꿀 때 이 약의 주입 라인 혹은 정맥 카테터를 씻어내지 않는다. 백을 교체하거나 주입 완료 시점에 씻어내면 과량의 약물 주입을 초래하여 합병증이 야기될 수 있다. 다중관 정맥 카테터로 투여 시, 이 약은 전용관으로 주입한다.
- 주입이 끝난 후, IV 백 및 IV 튜브에 남아있는 이 약액은 국내 규정에 따라 폐기한다.

## 9. 보관 및 취급상의 주의사항

### 가. 재구성된 이 약 보관 조건

재구성된 이 약 바이알과 조제된 infusion 백에 대한 보관시간은 다음 표 9 과 같다.

표 9. 재구성된 이 약 및 조제된 이 약 주입용(infusion) 백의 보관시간

	최대 보관시간	
	실온 23~27°C	냉장보관 2~8°C
재구성된 약물 바이알	4 시간	24 시간
조제된 주입용(IV) 백	48 시간*	10 일

\* 주입시간을 포함한 보관시간. 조제된 이 약 점적주입용 백이 기재된 시간 및 온도에서 투여되지 않을 경우 폐기해야 한다. 이를 재냉장하지 않는다.

### 나. 보관 및 취급

- 이 약물과 IV 용액 안정제 바이알이 들어있는 본래의 패키지를 사용 전까지 2~8°C에서 차광보관 한다. 동결해서는 안 된다.
- 이 약과 IV 용액 안정제 바이알은 차광을 위해 본래의 외부 포장 상태대로 실온(23~27°C)에서 최대 8시간까지 보관할 수 있다.
- 주입약물이 들어있는 조제된 IV 백을 2~8°C에서 보관 및 수송한다. 수송 시에는 내용물의 온도를 2~8°C에서 유지하도록 밸리데이션된 포장상태로 수송해야 한다. 동결해서는 안 된다.
- 주입 종료 후 IV 백과 IV 선 내에 있는 사용하지 않은 약은 기관별 표준절차에 따라 폐기해야 한다.

#### [저장방법]

밀봉용기, 2~8°C, 차광보관

#### [포장단위]

1 바이알/상자([바이알(38.5 µg) × 1 개 + IV 용액안정제(10 mL) × 1 개]/박스)

#### [사용기간]

외부포장기재 참조 (년/월/일)

**[제조의뢰자]**

**Amgen Inc.** Thousand Oaks, CA 91320-1799, USA

**[제조자]**

- 1) 원료의약품      **Lonza Biologics plc.**  
228 Bath Road, Slough, Berkshire, SL1 4DX, UK
- 2) 완제의약품      **Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co., KG**  
Birkendorfer Strasse 65, D-88397 Biberach an der Riss, Germany  
**Amgen Technology Ireland**  
Pottery Road, Dun Laoghaire, Co Dublin, Ireland
- 3) 포장              **Amgen Manufacturing Ltd. (AML)**  
State Road 31, Kilometer 24.6, Juncos, Puerto Rico 00777, USA

**[수입자]**

**암젠코리아 유한회사** 대한민국 서울특별시 중구 을지로 5 길 19, 20 층

- 제품이 분해, 변질, 손상, 오염, 또는 유효기간이 지난 경우 구입한 약국, 의원, 병원 또는 도매상에서 교환할 수 있습니다. 구입처에서 교환 또는 환불 받으시기 바랍니다.
- 소비자피해보상규정에 따라 소비자 피해보상을 받을 수 있습니다.
- 의약품부작용 피해구제 신청: 한국약품안전관리원 (Tel: 1644-6223, [www.drugsafe.or.kr](http://www.drugsafe.or.kr)).
- 식품의약품안전처 의약품통합정보시스템(<http://nedrug.mfds.go.kr>) 또는 수입자 웹사이트([www.amgen.co.kr](http://www.amgen.co.kr))에서 개정된 최신 제품설명서를 확인하실 수 있습니다.
- 수입자 연락처: 00798 611 3554 (수신자부담) / 02-3434-4899 / [Medinfo.JAPAC@amgen.com](mailto:Medinfo.JAPAC@amgen.com).

개정일자: 2021.08.19

개정번호: KRBLIPI06

Blinicyto<sup>®</sup> is a registered trademark owned or licensed by Amgen Inc., its subsidiaries, or affiliates.