용법용량

1. 새로 진단된 만성기의 필라델피아 염색체 양성 만성골수성백혈병(Ph+CML) 성인 환자의 치료 : 1일 2회, 1회 300mg

2. 이매티닙을 포함하는 선행요법에 저항성 또는 불내성을 보이는 만성기 또는 가속기의 필라델피아 염색체 양성 만성골수성백혈병(Ph+CML) 성인 환자의 치료 : 1일 2회, 1회 400mg

3. 새로 진단된 만2세 이상의 만성기의 필라델피아 염색체 양성 만성골수성백혈병(Ph+CML) 소아 환자 및 이매티닙을 포함하는 선행요법에 저항성 또는 불내성을 보이는 만성기의 필라델피아 염색체 양성 만성골수성백혈병(Ph+CML) 소아 환자의 치료

: 소아 환자의 용량은 체표면적(BSA, mg/m^2)에 근거하여 개인별로 계산한다. 이 약의 권장 용량은 1일 2회, 1회 230 mg/m^2이며, 아래 <표 1>을 참고하여 가장 가까운 50mg의 배수용량으로 반올림하여 투여한다(1회 최대용량 400mg). 서로 다른 용량의 캡슐을 조합하여 원하는 용량으로 투여할 수 있다. 이 약의 투여는 임상적 유익성이 관찰되는 한, 또는 수용할 수 없는 독성이 나타나기 전까지 지속되어야 한다.

만6 세 미만의 소아 환자에 대한 데이터는 제한적이다.(사용상의 주의사항 8.소아에 대한 투여 및 12.전문가를 위한 정보 2)임상시험 ⑤항 참조)

<표 1> 소아 환자에서 1회 230mg/m^2 용량 도식(1일 2회)

체표면적 (BSA, Body Surface Area)	1회 용량 (1일 2회)
$\leq 0.32\ m^2$	50 mg
$0.33 - 0.54\ m^2$	100 mg
$0.55 - 0.76\ m^2$	150 mg
$0.77 - 0.97\ m^2$	200 mg
$0.98 - 1.19\ m^2$	250 mg
$1.20 - 1.41\ m^2$	300 mg
$1.42 - 1.63\ m^2$	350 mg
$\geq 1.64\ m^2$	400 mg

이 약은 약 12시간의 간격을 두어야하고, 음식과 함께 복용해서는 안된다. 최소한 식사 1시간 전, 또는 2시간 후에 복용한다. 캡슐을 물과 함께 그대로 삼킨다.

캡슐을 삼키기 어려운 환자인 경우, 캡슐을 열어 내용물을 1 티스푼의 사과소스(으깬 사과)에 뿌려 즉시 복용한다. 1 티스푼 이상의 사과소스나 사과소스(으깬 사과) 이외의 다른 음식을 사용해선 안 된다.

이상반응으로 인한 용량 조정

QT 간격 연장 :

<표 2> QT간격 연장에 따른 용량 조정

QTc 간격 >480 msec	1. 이 약의 투여를 중단하고, 혈중 칼륨 수치와 마그네슘 수치를 측정하여 정상하한치보다 낮을 경우 정상치 범위에 들도록 치료하여야 한다. 병용투여약물을 모니터한다. 2. 측정된 QTcF가 450 msec 미만이고 기저치와의 차이가 20 msec 이내로 돌아오면 2주안에 이전 용량으로 재개한다. 3. 2주 후에도 QTcF가 450 msec와 480 msec 사이면 성인 환자의 경우 1일 1회 400mg, 소아 환자의 경우 1일 1회 230 mg/m^2으로 용량 감량을 고려해야 한다. 4. 용량 감량 후에도 측정된 QTcF가 480 msec를 초과하면 이 약을 중단한다. 5. 용량 조정이 있으면 조정 후 7일 후 ECG를 반복 측정한다.

기저 질환 (백혈병)과 연관성이 없는 혈액학적 독성 (호중구감소증, 혈소판감소증)이 나타날 경우, 아래 <표 3>과 같은 일시적인 투여 중단 및/또는 용량 감량이 요구될 수 있다.

<표 3> 호중구감소증 및 혈소판감소증에 따른 용량 조정

성인환자 : ANC <1 × 10^9/L 및/또는 혈소판 수 <50 × 10^9/L	1. 이 약의 투여를 중단하고, 혈구 수치를 모니터한다. 2. ANC >1 × 10^9/L 및/또는 혈소판 수 >50 × 10^9/L로 2주 안에 회복되면, 이전 투여량으로 치료를 재개한다. 3. 혈구 수가 낮은 상태로 계속될 경우, 1일 1회 400mg으로 용량 감량을 고려해야 한다.
소아환자 : ANC <1 × 10^9/L 및/또는 혈소판 수 <50 × 10^9/L	1. 이 약의 투여를 중단하고, 혈구 수치를 모니터한다. 2. ANC >1.5 × 10^9/L 및/또는 혈소판 수 >75 × 10^9/L로 2주 안에 회복되면, 이전 투여량으로 치료를 재개한다. 3. 혈구 수가 낮은 상태로 계속될 경우, 1일 1회 230mg/m^2으로 용량 감량을 고려해야 한다. 4. 용량 감량 후에도 호중구 및 혈소판 수치가 낮을 경우, 이 약의 중단을 고려해야 한다.

* ANC = Absolute neutrophil count

임상적으로 유의한 중등도 또는 중증의 비-혈액학적 독성이 나타나는 경우 이 약의 투여를 중단하며, 환자들을 적절히 모니터링, 치료 하여야 한다. 이전 투여량이 1일 2회 300mg인 새롭게 진단된 성인 CML-CP 환자와 1일 2회 400mg인 저항성 또는 불내성의 성인 CML-CP 및 CML-AP 환자는 이러한 독성이 해소된 이후

에 1일 1회 400mg으로 투여를 다시 시작할 수 있고, 이전 투여량이 1일 2회 230mg/m^2인 소아 환자는 이러한 독성이 해소된 이후 1일 1회 230mg/m^2으로 투여를 다시 시작할 수 있다. 이전 투여 용량이 1일 1회 400mg였던 성인 환자나 1일 1회 230mg/m^2였던 소아 환자는 투여를 중단하여야 한다. 임상적으로 적절하다고 판단되는 경우, 권장용량으로 재증량 (새로 진단된 만성기 Ph+CML 성인 환자는 1일 2회, 1회 300mg, 저항성 또는 불내약성을 보이는 만성기 또는 가속기의 Ph+CML 성인 환자는 1일 2회, 1회 400mg, 소아환자는 1일 2회, 1회 230mg/m^2)을 시도한다.

혈청 리파아제 상승 :

혈청 리파아제 수치가 3-4등급으로 상승하는 경우, 성인 환자는 1일 1회 400mg으로의 용량 감량 또는 투약 중단을 고려하여야 한다. 소아 환자는 혈청 리파아제 수치가 1등급 이하로 회복될 때까지 투여를 중단한다. 그 후에, 이전 투여 용량이 1일 2회 230mg/m^2였던 소아 환자는 1일 1회 230mg/m^2로 투여를 다시 시작할 수 있으며, 이전 투여 용량이 1일 1회 230mg/m^2였던 소아환자는 투여를 중단하여야 한다.

혈청 리파아제 수치는 1개월마다 또는 임상적 징후가 있을 때 검사해야 한다.

혈청 빌리루빈 및 간 트랜스아미나제 상승 :

성인환자에서 빌리루빈 수치가 3-4등급으로 상승하는 경우, 1일 1회 400mg으로의 용량 감량 또는 투약 중단을 고려하여야 한다. 소아 환자에서 2등급 이상의 빌리루빈 수치 상승 또는 3등급 이상의 간 트랜스아미나제 상승이 있을 경우, 수치가 1등급 이하로 회복될 때 까지 투여를 중단한다. 그 후에, 이전 투여 용량이 1일 2회 230mg/m^2였던 소아 환자는 1일 1회 230mg/m^2으로 투여를 다시 시작할 수 있고, 이전 투여 용량이 1일 1회 230mg/m^2였던 소아환자는 수치가 1등급 이하로의 회복이 28일 이상 지속될 때까지 이 약을 중단하여야 한다. 빌리루빈과 간 트랜스아미나제 수치는 1개월마다 또는 임상적 징후가 있을 때 검사해야 한다. 이 약의 투여를 잊은 경우, 약을 추가적으로 복용하지 말고 다음번 용량을 평상시대로 복용해야 한다.

신장애 환자

신기능 장애 환자에 대한 임상시험이 실시되지 않았다. 혈청 크레아티닌 수치 > 정상 범위상한치의 1.5배인 환자들은 임상시험에서 제외되었다. 닐로티닙과 그 대사체는 신장으로 배설되지 않으므로 신장애 환자에서 전체 체내 청소율의 감소는 예상되지 않는다. 따라서 신기능 장애 환자에서 용량 조정은 필요하지 않다.

간장애 환자

간장애 환자에게 투여시 다음 <표 4>과 같이 용량감량을 고려해야 한다.

〈표 4〉 간장애에 따른 따른 용량 조정

새로 진단된 만성기 Ph+CML - 1일 2회, 1회 300mg	경증, 중등도, 중증	초기용량으로 1일 2회 200mg를 투여하고, 환자의 내약성에 따라 1일 2회 300mg 용량 증가를 고려한다.
저항성 또는 불내약성을 보이는 만성기 또는 가속기의 Ph+CML - 1일 2회, 1회 400mg	경증, 중등도	초기용량으로 1일 2회 300mg를 투여하고, 환자의 내약성에 따라 1일 2회 400mg 용량 증가를 고려한다.
	중증	초기용량으로 1일 2회 200mg를 투여하고, 환자의 내약성에 따라 순차적으로 1일 2회 300mg 투여 이후, 1일 2회 400mg 용량 증가를 고려한다.

* 경증 : 경증간장애(Child-Pugh Class A), 중등도: 중등도간장애(Child-Pugh Class B), 중증: 중증간장애(Child-Pugh Class C)