용법용량

이 약은 1일 1회 동일한 시간에 식사 및 물과 함께 복용하도록 한다. 이 약은 통째로 삼켜야 하며, 삼키기 전에 씹거나, 으깨거나, 조각 내서는 안 된다.

종양용해증후군(tumor lysis syndrome, TLS)의 위험을 낮추기 위해 이 약 첫 용량 투여 시작 전 TLS 위험 정도에 대한 환자별 요인을 평가하고 예방적으로 수분 섭취 및 항고요산혈증제제를 투여한다.

만성 림프구성 백혈병

용량 증량 일정 (Dose Ramp-Up Schedule)

이 약은 1일 1회 20mg씩 7일간 투여로 시작하여 표1.에 제시된 이 약의 용량에 따라 1일 용량 400mg이 될 때까지 5주 동안 매주 용량 증량 일정에 따라 투여해야 한다. 이 5주간의 용량 증량 일정은 종양 부담(tumor burden)을 서서히 줄이고(debulk) TLS의 위험을 낮추기 위해 설계되었다.

표 1. 만성 림프구성 백혈병 환자에서의 용량 증량 기간 동안의 용량 일정 (Dosing schedule for ramp-up phase)

주	이 약의 1일 용량
1	20mg
2	50mg
3	100mg
4	200mg
5	400mg

오비누투주맙과의 병용

이 약은 총 12 주기 동안 투여한다: 6 주기는 오비누투주맙과 함께 투여한 후, 나머지 6 주기는 이 약을 단독 투여한다.

오비누투주맙은 1 주기 1 일차에 100mg을 투여한 후 1 일차(연속) 또는 2 일차에 900mg 을 투여한다.

추가 정보는 오비누투주맙 허가사항을 참조한다.

1 주기 8 일차와 15 일차 및 뒤따르는 다섯 주기의 각 1 일차에 1000mg 씩 투여한다 (각 28 일로 구성된 총 6 주기).

이 약은 1 주기 22 일차부터 2 주기 28 일차까지 증량 일정에 따라 투여한다 (표 1 참조). 증량 일정 종료 후, 오비누투주맙 투여 3 주기 1 일차부터 12 주기까지 이 약 400mg 을 1 일 1 회 투여한다.

리툽시맙과의 병용

이 약의 용량 증량 일정(표1)에 따라 7일간 이 약 400mg 투여를 완료한 후, 리톡시맙의 투여를 시작한다. 리톡시맙은 총 6주기(1주기 28일) 동안 각 주기 1일째 투여하며 첫 번째 주기 1일째 375mg/m² 투여하고 두 번째~여섯 번째 주기 동안 각 주기 1일째 500mg/m² 투여한다. 리톡시맙의 첫 번째 치료주기 1일째부터 24개월간 이 약 400mg을 1일 1회 지속적으로 투여하여야 한다.

단독 요법

이 약의 권장 유지 용량은 5주간의 용량 증량 일정(표1)을 완료한 후 1일 1회 400mg이다. 이 약은 질병이 진행되거나 수용할 수 없는 독성이 관찰될 때까지 1일 1회 경구 투여해야 한다.

급성 골수성 백혈병

용량 일정 (증량 일정 포함)은 표 2 에 나와 있다.

표 2. 급성 골수성 백혈병 환자에서의 용량 증량 기간에 대한 용량 일정

일	이 약의 1일 용량
1	100mg
2	200mg
3	400mg
4 및 그 이후	400mg 아자시티딘 또는 데시타빈과 병용하여 투여하는 경우

이 약은 아자시티딘 또는 데시타빈과 함께 1 주기 1 일차에 개시한다.

아자시티딘은 각 28 일 주기의 1-7 일차에 75mg/m²을 정맥 또는 피하로 투여해야 한다.

데시타빈은 각 28 일 주기의 1-5 일차에 20mg/m²을 정맥 투여해야 한다.

이 약의 투여는 혈액학적 독성 및 혈구수 회복 관리를 위해 필요 시 일시 중단될 수 있다(독성에 따른 용량 조절 참조).

추가 정보는 아자시티딘 또는 데시타빈의 허가사항을 참조한다.

이 약은 아자시티딘 또는 데시타빈과 함께 병용하는 경우, 질병의 진행이나 수용할 수 없는 독성이 관찰될 때까지 투여를 지속해야 한다.

약물 복용을 놓친 경우

환자의 복용 누락 시점이 원래 복용 시간을 기준으로 8시간 이내라면, 해당 용량을 가능한 빨리 복용하고, 평상 시의 1일 용량 일정을 다시 시작한다. 환자의 복용 누락 시점이 8시간을 경과한 경우, 누락된 용량을 복용해서는 안 되며 평상 시의 1일 용량 일정을 다음날부터 다시 시작해야 한다.

환자가 복용 후 구토를 한 경우, 같은 날 추가 용량을 복용해서는 안 된다. 다음 처방된 용량은 평소와 같은 시간에 복용해야 한다.

종양용해증후군(TLS)의 위험 평가 및 예방

이 약을 투여받는 환자에서 종양용해증후군(tumor lysis syndrome, TLS)이 발생할 수 있다. 관리에 대한 자세한 사항은 아래 해당 내용을 참조한다. TLS의 위험을 낮추기 위해 이 약 첫 용량 투여 시작 전 TLS 위험 정도에 대한 환자별 요인을 평가하고, 예방적으로 수분 섭취 및 항-고요산혈증 제제를 투여한다.

만성 림프구성 백혈병

이 약은 종양의 급속한 감소를 일으킬 수 있으며, 따라서 초기 5주 용량 증량 기간에 TLS가 발생할 위험이 있다. 즉각적인 조치가 필요한 TLS에 해당하는 혈액화학적 변화는 이 약의 첫 복용 후 및 각 용량 증량 때마다 빠르면 6~8시간 이내에 발생할 수 있다.

TLS는 투여 중단 후 이 약 재시작 시에도 발생할 수 있다. 투여 중단 후 이 약에 대한 용량조절은 표 4와 표 5를 참조한다.

TLS의 위험은 동반 질환들, 특히 신기능 감소(크레아티닌 청소율[CrCl]<80 mL/min)와 종양 부담(tumor burden)을 포함하는 다양한 요인을 기반으로 연계하여 존재한다. 비장 비대는 전체 TLS 위험의 한 원인이 될 수 있다. 모든 환자에서 방사선 평가(CT 촬영 등)를 포함한 종양 부담 평가를 실시하며, 혈액화학검사(칼륨, 요산, 인, 칼슘 및 크레아티닌)를 실시하고, 이 약의 치료를 시작하기 전에 기존의 비정상치를 정상화한다. 이러한 위험도는 이 약의 치료로 종양의 부담이 줄어들면서 감소할 수 있다.

종양부담에 따른 TLS 예방 및 모니터링은 표3을 따른다. 예방 및 모니터링 일정을 최종 결정하기 전에 모든 환자의 동반질환을 고려한다.

표 3. 만성 림프구성 백혈병 환자의 종양 부담에 따른 TLS 예방 및 모니터링

종양 부담		예방		혈액화학 모니터링 ^{c,d}
		수분 ^a	항-고요산혈증 제제 ^b	평가 빈도
낮음	모든 림프절 5 cm 미만 및 ALC 25 x10 ⁹ /L 미만	경구 섭취 (1.5-2 L)	알로푸리놀 ^b	외래환자 20 mg 및 50 mg 첫 투여: 투여 전, 6-8시간, 24시간. 용량 증량 단계: 투여 전.
중간	어느 림프절이든 5 cm 이상 10 cm 미만 또는	경구 섭취 (1.5-2 L) 및 추가적인 정맥 주입 고려	알로푸리놀 ^b	외래환자 20 mg 및 50 mg 첫 투여: 투여 전, 6-8시간, 24시간. 용량 증량 단계: 투여 전. 20 mg 및 50 mg 첫 투여: CLcr <80ml/min인 환자는 입원을 고려

	ALC 25×10^9 /L 이상			한다; 입원 시, 하단의 모니터링을 참조한다.
높음	어느 림프절이든 10 cm 이상 또는 ALC 25×10^9 /L 이상 및 림프절 5 cm 이상	경구 섭취 (1.5-2 L) 및 정맥 주입 (가능한 한 150-200 mL/시간)	알로푸리놀 ^b ; 요산 기저치가 상승 한 경우 라스부리카 제 고려	입원환자 20 mg 및 50 mg 첫 투여: 투여 전, 4, 8, 12, 24시간. 외래환자 용량 증량 단계: 투여 전, 6-8시간, 24시간.
<p>ALC = 절대 림프구수(absolute lymphocyte count); CLcr = 크레아티닌 제거율(creatinine clearance).</p> <p>^a 경구 수분 섭취가 불가능한 모든 환자에 대해서는 정맥으로 수분을 투입한다.</p> <p>^b 이 약을 시작하기 2-3일 전에 알로푸리놀 또는 잔틴 산화효소 저해제를 시작한다.</p> <p>^c 혈액화학수치 (칼륨, 요산, 인, 칼슘, 크레아티닌)을 평가한다; 실시간으로 검토한다.</p> <p>^d TLS 위험이 있는 환자는, 각 용량 증량 시 6-8시간 및 24시간째에 혈액화학수치를 모니터링한다.</p>				

급성 골수성 백혈병

이 약의 일일 용량 증량 기간은 아자시티딘 또는 데시타빈 병용 시 3 일이다 (표 2 참조).

아래 방법으로 증상을 예방한다:

- 모든 환자는 이 약 개시 전에 백혈구수가 25×10^9 /L 미만이어야 하며 치료를 시작하기 전에 세포수감소가 필요할 수 있다.
 - 모든 환자는 이 약의 첫 용량 개시 이전 및 용량 증량 기간 중, 충분한 수분을 공급받고 항-고요산혈증 제제를 받아야 한다.
 - 모든 환자에 대해 혈액화학검사(칼륨, 요산, 인, 칼슘 및 크레아티닌)를 실시하고, 이 약 개시 전에 기존의 비정상 수치를 교정한다.
- 투여 전과, 증량 기간 중 각 새로운 용량을 투여한 6-8 시간 후 및 최종 용량에 도달한 24 시간 후에, TLS 에 대한 혈액화학수치를 모니터링한다.
- TLS 위험요인 (예. 순환 모세포, 높은 골수 내 백혈병 침범, 치료 이전 높은 젖산 탈수소 효소(lactate dehydrogenase, LDH) 수치 또는 신기능 저하)이 있는 환자는 실험실 수치 모니터링 증가 및 이 약 시작 용량 감량을 포함한 추가적인 조치가 고려되어야 한다.

독성에 따른 용량 조절

만성 림프구성 백혈병

독성으로 인한 복용 중단 및/또는 용량 감소가 필요할 수 있다. 이 약과 관련된 독성에 따라 권고되는 용량 조절에 대하여, 표 4와 표 5를 참조한다. 첫 5주 동안의 용량 증량 기간 중 1주 이상 복용 중단했거나, 용량 증량 기간 완료 후 2주 이상 복용 중단한 환자의 경우, TLS 위험을 재평가하여 감소된 용량으로 투여를 다시 시작해야 할 필요가 있는지 평가해야 한다(용량 증량 일정의 모든 또는 일부 단계).

표 4. 만성 림프구성 백혈병에서 독성^a으로 인한 이 약의 용량 조절

사례	발생	조치 사항
중양 용해 증후군		
혈액화학 수치 변화 또는 TLS를 암시하는 증상	매번	다음날의 이 약 투여를 중단한다. 마지막 투여 이후 24-48시간 이내에 해결이 될 경우에는, 동일한 용량으로 이 약의 치료를 다시 시작한다.
		해결에 48시간 이상이 필요한 혈액화학 수치 변화가 발생한 경우, 감소된 용량으로 치료를 시작한다(표 5 참조).
		임상적 TLS ^b 가 발생한 경우, 해결 후 감소된 용량으로 치료를 시작한다(표 5 참조).
비혈액학적 독성		
3 또는 4등급의 비혈액학적 독성	1번째 발생	이 약을 일시 중단한다. 독성이 1등급 또는 베이스라인 수치로 해결되면, 동일한 용량으로 이 약의 치료를 재개할 수 있다. 용량 조절은 필요하지 않다.
	2번째 또는 추가 발생	이 약을 일시 중단한다. 독성을 해결한 후 이 약의 치료를 재개할 때, 표 5에 제시된 용량 감소 가이드라인을 따른다. 의사의 재량에 따라 용량이 더 많이 감소될 수 있다.
혈액학적 독성		
감염이나 발열이 있는 3등급의 중성구 감소증, 또는 4등급의 혈액학적 독성(림프구 감소증 제외)	1번째 발생	이 약을 일시 중단한다. 중성구 감소증과 연관된 감염 위험을 낮추기 위해 임상적으로 필요한 경우 과립구집락자극인자(G-CSF)를 이 약과 병용 투여할 수 있다. 독성이 1등급 또는 베이스라인 수치로 해결되면, 동일한 용량으로 이 약의 치료를 재개할 수 있다.
	2번째 또는 추가 발생	이 약을 일시 중단한다. 임상적으로 지시된대로 G-CSF 사용을 고려한다. 독성을 해결한 후 이 약의 치료를 재개할 때, 표 5에 제시된 용량 감소 가이드라인을 따른다. 의사의 재량에 따라 용량이 더 많이 감소될 수 있다.
2주 이상 100mg 미만으로의 감량이 필요한 환자의 경우 이 약의 중단을 고려한다.		
^a 이상반응은 NCI CTCAE version 4.0 을 사용하여 분류됨.		
^b 임상적 TLS 는 급성 신부전, 심부정맥, 또는 급사 및/또는 발작과 같은 임상적 예후가 있는 실험실 검사 수치상 TLS 로 정의됨 [이상반응 항 참조].		

표 5. 이 약으로 만성 림프구성 백혈병 치료 도중 독성으로 인한 용량 감소

중단 시 용량, mg	재시작 용량, mg ^a
400	300
300	200
200	100

100	50
50	20
20	10
^a 용량을 증가시키기 전에 감소된 용량으로 1주일간 지속한다.	

급성 골수성 백혈병

다른 독성으로 인한 용량 조절

1 주기 종료 시 관해를 평가한다. 그 후 및 치료하는 동안 필요에 따라 골수 평가를 권고하고, 혈구 감소증의 해결을 위해 혈구 수를 자주 모니터링한다.

필요한 경우 이상반응 관리 또는 혈구수 회복을 위해 이 약을 일시 중단하거나[경고 및 이상반응 항 참조], 이 약을 영구 중단한다. 열 또는 감염을 동반하거나 동반하지 않은 4 등급 중성구 감소증(절대 중성구 수[ANC] <500/microliter); 또는 4 등급 혈소판 감소증(혈소판 수 <25,000/microliter)에 대한 용량 조절은 표6을 참조한다[경고 항 참조].

표 6. 이 약으로 급성 골수성 백혈병 치료 도중 독성^a으로 인한 용량 조절

열 또는 감염을 동반하거나 동반하지 않은 4등급 중성구 감소증, 또는 4등급 혈소판 감소증의 혈액학적 독성 ^a		
관해 ^b 도달 전 발생	관해 ^b 도달 후(7일 이상 지속)	
임상적 지시대로, 혈액 제제 수혈, 예방약 투여 및 항-감염약 치료	이 약과 아자시티딘, 데시타빈의 다음 투여 주기를 연기하고 혈구 수를 모니터링 한다. 중성구 감소증에 대하여 임상적으로 지시된 경우, 과립구-집락자극인자(G-CSF)를 투여할 수 있다.	
대부분의 경우, 관해 도달 전에는 이 약과 아자시티딘, 데시타빈 주기를 혈구 감소증으로 인해 일시 중단해서는 안 된다.	처음 발생	차후 발생
	독성이 1 또는 2등급 수준으로 해결되면, 이 약은 동일한 용량으로 아자시티딘, 데시타빈과의 병용 투여를 재개한다.	독성이 1 또는 2등급 수준으로 해결되면, 이 약은 동일한 용량으로 아자시티딘, 데시타빈과의 병용 투여를 재개하고, 각 후속 주기 동안 이 약의 투여기간을 7일씩 단축한다(즉, 28일 대신 21일).
^a 이상반응의 등급은 NCI CTCAE version 4.0 을 사용하여 분류되었다.		
^b 골수에서 모세포 5% 미만의 혈구 감소증 확인.		

3등급 또는 4등급 비혈액학적 독성은 보조치료로 해결되지 않을 경우 이 약을 일시 중단하고 독성이 1등급 또는 베이스라인 수치로 해결되면 동일한 용량으로 이 약 투여를 재개한다.

CYP3A 저해제 또는 P-gp 저해제와 병용 시 용량 조절

이 약을 강력한 또는 중등도의 CYP3A 저해제, 또는 P-gp 저해제와 병용 시 이 약의 노출(즉, C_{max} 및 AUC)이 증가하므로 치료 시작 시와 용량 증량 기간 동안 TLS 위험이 증가할 수 있다.

만성 림프구성 백혈병 환자들은, 치료 시작 시와 용량 증량 기간 동안에는 이 약과 강력한 CYP3A 저해제를 병용투여해서는 안 된다.

모든 환자들은, CYP3A 저해제 또는 P-gp 저해제를 반드시 사용해야 할 경우, 약물 상호작용을 관리하기 위하여 표 7을 따른다. 독성의 징후가 있는지 환자를 면밀하게 모니터링 한다.

CYP3A 저해제 또는 P-gp 저해제 중단 후 2-3일 후부터 CYP3A 저해제 또는 P-gp 저해제와 병용투여 시작 이전의 용량으로 이 약의 투여를 재개한다.

표 7. 이 약의 CYP3A 저해제 및 P-gp 저해제와의 잠재적인 상호작용 관리

저해제	시작 및 용량 증량 기간		일일 용량 (용량 증량 기간 이후) ^a
강력한 CYP3A 저해제	만성 림프구성 백혈병	금기	이 약의 용량을 100mg 이하로 줄임
	급성 골수성 백혈병	1일차 - 10mg 2일차 - 20mg 3일차 - 50mg 4일차 - 100mg 이하	
중등도의 CYP3A 저해제	이 약의 용량을 적어도 50% 줄임		
P-gp 저해제			

^a 만성 림프구성 백혈병 환자들은, 이 약과 강력한 또는 중등도의 CYP3A 저해제, 또는 P-gp 저해제와의 병용을 피한다. 대체제를 고려하거나 표 7에 기술된대로 이 약의 용량을 감량한다.