

미팩트 주 4밀리그램



【원료의약품 및 분량】

주성분: 마이파머티드(별규) 4 mg
 · 첨가제(운반제): OOPS(별규) 300mg
 · 첨가제(운반제): POPC(별규) 700mg

【성상】

50ml의 유리바이알에 백색 내지 거의 백색의 균질한 분말 또는 덩어리가 들어있는 동결건조 주사제

【효능·효과】

어린이, 청소년 (만 15세 이하)의 절제가능한 고악성, 비전이성 골육종에 대해 완전절제 후 다른 항암화학요법제와 병용하는 보조요법

【용법·용량】

이 약은 절제술 후 다른 항암화학요법제와 병용하는 보조요법제이다.

처음 12주간은 적어도 3일 간격을 두고 주 2회 투여하고, 이후 연속되는 24주간은 주1회 투여한다.

(총 36주간, 48회)

권장투여량인 2mg/m²을 1시간 이상 동안 정맥 적적 투여 한다.

이 약은 정맥일시 (bolus) 주사로 투여하지 않는다.

【사용상의 주의사항】

1. 경고

1) **호흡곤란:** 천식 또는 다른 만성 폐쇄성 폐질환 (COPD) 병력이 있는 환자의 경우는 예방적 차원에서 기관지확장제의 투여를 고려해야 한다. 천식의 병력이 있었던 2명의 환자에게서 이 약의 투여와 연관된 경증~중등도의 호흡곤란이 나타났다. 만약 이 약의 투여로 인한 심각한 호흡기 반응이 나타나는 경우는 이 약의 투여를 중단하고 적절한 치료를 하여야 한다.

2) **호중구감소증:** 이 약을 항암화학요법제와 병용하는 경우에는 일반적으로 일시적인 호중구감소증이 있을 수 있다. 호중구 감소성 발열에 대하여 모니터링하고 관련하여 적절한 조치를 취해야 한다. 이 약은 호중구감소증 기간에도 투여될 수 있으나 이후 이 약의 투여로 인한 발열증상에 대하여는 긴밀히 모니터링 하여야 한다. 이 약의 투여 후 발열이나 오한이 8시간 이상 지속되는 경우에는 패혈증 가능성에 대하여 검사하여야 한다.

3) **염증성 반응:** 심막염, 늑막염과 같은 확실한 염증성 반응 증세와 이 약의 연관성은 드문편이다. 자가면역, 염증성 혹은 기타 다른 교원성 질환의 병력이 있는 환자에게는 신중히 투여해야 한다. 이 약의 투여중 관절염, 윤활막염, 조절되지 않는 염증성 반응과 같은 비정상적인 증상이나 징후에 대하여 모니터링 하여야 한다.

4) **심혈관질환:** 정맥혈전증, 혈관염 혹은 불안정형 심혈관 질환의 병력이 있는 환자의 경우 이 약의 투여중 긴밀한 모니터링을 하여야 한다. 만약 증상이 지속되거나 악화되는 경우에는 이 약의 투여를 늦추거나 중단하여야 한다. 동물에게 매우 높은 용량을 투여한 경우 출혈이 관찰되었다. 이러한 출혈은 권장투여량에서는 나타나지 않지만, 초회 투여시와 이후 연속투여 후 응고인자에 대하여 모니터링 하는 것이 권장된 다.

5) **알러지 반응:** 이 약의 치료와 연관된 발진, 숨가쁨, Grade4 고혈압과 같은 알러지 반응이 때때로 보고되었다. 이러한 알러지 반응과 과도한 염증성 반응은 구분하기 어려울 수 있지만, 환자들에 대한 알러지 반응의 증세는 모니터링 해야 한다.

6) **위장관계 독성:** 오심, 구토, 식욕부진은 이 약의 일반적인 이상반응이다. 이러한 위장관계 독성은 이 약을 고용량의 여러 항암화학요법제와 병용하는 경우에 더 악화될 수 있으며, 비경구영양법의 증가와도 연관성이 있었다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 이 약 및 이 약의 구성성분에 과민반응이 있는 환자
- 사이클로스포린이나 기타 다른 칼시뉴린억제제 (CNI)를 동시에 복용하는 환자
- 고용량의 비스테로이드성 항염증제 (NSAIDs)를 동시에 복용하는 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.

- 천식 또는 다른 만성 폐쇄성 폐질환 (COPD) 병력이 있는 환자
- 호중구감소증 환자
- 자가면역, 염증성 혹은 기타 다른 교원성 질환의 병력이 있는 환자
- 정맥혈전증, 혈관염 혹은 불안정형 심혈관 질환의 병력이 있는 환자

5) 과민증 또는 알러지 병력이 있는 환자

6) 신장에 환자: 신장에 환자를 대상으로 약물동태학적 연구가 정식으로 수행되지 않았으므로, 이 약의 용량조절에 대한 정보가 없다. 그러므로 이들 환자에게는 신중히 투여한다. 또한 이 약을 모든 치료가 완료될 때까지 다른 항암화학요법제 치료기간 이상으로 투여하는 경우 지속적인 신기능 검사가 권고 된다.

7) 간장에 환자: 간장에 환자를 대상으로 약물동태학적 연구가 정식으로 수행되지 않았으므로, 이 약의 용량조절에 대한 정보가 없다. 그러므로 이들 환자에게는 신중히 투여한다. 또한 이 약을 모든 치료가 완료될 때까지 다른 항화학요법제 치료기간 이상으로 투여하는 경우 지속적인 간기능 검사가 권고된다.

4. 이상반응

진행된 악성종양 환자들을 대상으로 하는 임상 초기단계의 단일군 연구들에서, 이 약을 투여한 모든 248명의 환자들은 적어도 1개 이상의 이상반응을 경험했다. 아래 표에서 가장 빈번하게 보고된 이상반응의 대부분은 이 약의 작용기전과 연관이 있을 것이라고 추측된다. 이러한 부작용의 대부분은 경증~중등등으로 보고되었다. 이러한 프로파일은 모든 환자들로부터의 결과에서나(n=248), 골육종 환자들만을 대상으로 하는 연구의 결과에서나 (n=51) 모두 일치하였는데, 이는 아마도 대규모 무작위 연구에서의 이상반응은 심각하거나 혹은 생명을 위협하는 정도가 아닌 경우에는 기록되지 않기 때문인 것으로 보인다.

이후의 기관계 분류에 따른 이상반응 발생빈도는 다음과 같이 분류하였다.

매우 흔함 (Very common) (≥1/10)

흔함 (Common) (≥1/100, 1/10)

각 그룹 내에서의 이상반응은 정도가 심각한 것부터 기재한다.

【표 1】 ≥1/100에서 보고된 미팩트주와 연관된 이상반응

구분	이상반응
감염	흔함: 패혈증, 봉양직염, 비인두염, 카테터 부위 감염, 상기도감염, 요로감염, 인두염, 단순포진감염
양성, 악성 및 상세포불형의 신생물	흔함: 양성 통증
혈액 및 림프계통 이상	매우 흔함: 빈혈 흔함: 백혈구감소증, 혈소판감소증, 과립구감소증, 열성 호중구 감소증
대사계 및 영양계 이상	매우 흔함: 식욕부진 흔함: 탈수, 저칼륨혈증, 식욕감소
정신계 이상	흔함: 착란(혼돈)상태, 우울증, 불면증, 불안
신경계 이상	매우 흔함: 두통, 현기증 흔함: 지각이상, 지각감퇴, 수전증, 경면, 기면
안질환	흔함: 흐릿한 시야
귀 및 미로 이상	흔함: 현훈, 이명, 청력 손실
심장 이상	매우 흔함: 빈맥 흔함: 청색증, 심계항진
혈관계 이상	매우 흔함: 고혈압, 저혈압 흔함: 정맥염, 홍조, 창백
호흡기계, 흉부, 종격 (가슴막) 부위 이상	매우 흔함: 호흡곤란, 빈호흡, 기침 흔함: 흉막삼출, 악화된 호흡곤란, 삼출성 기침, 객혈, 천명, 비출혈, 운동성 호흡곤란, 코막힘, 비출혈, 인두후두통증
위장관계 이상	매우 흔함: 구토, 설사, 변비, 복통, 오심 흔함: 상복부 통증, 소화불량, 복부 팽만, 하복부 통증
간 담도계 이상	흔함: 간성 통증
피부, 피하조직 이상	매우 흔함: 다한증 흔함: 발진, 소양증, 홍반, 탈모, 피부건조
근골격계, 결합조직 이상	매우 흔함: 근육통, 관절통, 요통, 사지통 흔함: 근육경련, 경부통, 서혜부 통증, 골통, 어깨통증, 흉벽통증, 근골격계 강직
신장 및 비뇨기 이상	흔함: 혈뇨, 배뇨통, 빈뇨
생식계 및 유방 이상	흔함: 생리통
일반적인 이상과 주사부위 반응	매우 흔함: 발열, 오한, 피로감, 저체온증, 통증, 불편감, 무력증, 가슴통증 흔함: 말초 부종, 부종, 점막 염증, 주사부위 홍반, 주사부위 반응, 카테터 부위 통증, 흉부 불편감, 냉증
관찰된 이상	흔함: 체중 감소
수술 및 의료 절차 관련 이상	흔함: 절차 후 통증

1) **혈액 및 림프계통 이상:** 이 약과 다른 항암화학요법제를 병용할 때, 빈혈이 가장 흔하게 보고되었다. 무작위 대조군 연구에서, 이 약과 항암화학요법제를 병용하는 환자들의 골수계 종양 (급성 골수성 백혈병, 골수이형성증후군) 발현율은 항암화학요법제만을 투여받은 환자와 동일했다 (약 2.5%).
 2) **대사계 및 영양계 이상:** 말기암 환자를 대상으로하는 이 약의 임상연구에서 식욕부진이 매우 흔하게 보고되었다 (21%).

3) **신경계 이상:** 다른 일반적인 증상들과 동일했으며, 가장 흔한 신경계 이상은 두통 (50%) 과 현기증 (17%) 이었다.

4) **귀 및 미로 이상:** 시스플라틴과 같은 이독성 항암화학요법제로 인하여 청력 손실이 있을 수 있지만, 이 약을 다약제 항암화학요법과 병용투여 하였을 때 청력 손실을 유발하는지에 대하여는 확실하지 않다. 3상 임상 연구에서 이 약과 항암화학요법을 병용한 환자들에게서 객관적/주관적 청력 손실이 12% 및 7%로 각각 보고되었는데, 이는 항암화학요법만으로 치료한 환자들의 비율인 7% 및 1% 보다는 일반적으로 높은 편이었다. 이때 모든 환자들은 수술전 항암화학요법 (유도기) 및 수술후 항암화학요법 (유지기)에 시스플라틴을 총 480mg/m² 투여받았다.

5) **심장, 혈관계 이상:** 경증~중등도의 빈맥 (50%), 고혈압 (26%), 저혈압 (29%)이 이 약의 비대조군 연구에서 흔하게 보고되었다. 임상 초기 연구에서 한건의 심각한 이급성 혈전증 사례가 있었는데, 대규모 무작위 대조군 연구에서는 이 약 관련한 심각한 심장 이상 사례가 한 건도 없었다.

6) **호흡계 이상:** 호흡곤란 (21%), 기침 (18%), 빈호흡 (13%)을 포함한 호흡계 이상이 매우 흔하게 보고되었고, 2상 임상 연구에서 이 약을 투여받은 천식 병력이 있었던 2명의 환자는 경증~중등도의 호흡 곤란 증세를 보였다.

7) **위장관계 이상:** 이 약의 투여와 관련하여 위장관계 이상이 빈번하였는데, 이는 환자의 반수정도에서 보고된 오심 (57%) 및 구토 (44%), 변비 (17%), 설사 (13%) 그리고 복통 등이었다.

8) **피부, 피하조직 이상:** 비대조군 연구에서 이 약을 투여받은 환자들에게 다한증 (11%)이 매우 흔하였다.

9) **근골격계, 결합조직 이상:** 이 약을 투여받은 환자들에게 근육통 (31%), 요통 (15%), 사지통 (12%), 관절통 (10%)을 포함한 낮은 수준의 통증이 흔하게 보고되었다.

10) **일반적인 이상과 주사부위 반응:** 대부분의 환자들은 오한 (89%), 발열 (85%), 피로감 (53%)을 경험한다. 이러한 증상들은 전형적으로 경증~중등도로 나타나고, 일시적이며, 일례로 발열증상에 파라세타몰을 처방하는 등의 완화요법으로 치료된다. 경증~중등도로, 매우 흔하게 나타나는 다른 일반적인 증상으로는 저체온증 (23%), 불편감 (13%), 통증 (15%), 무력증 (13%), 가슴통증 (11%)이 있다. 부종, 흉부 불편감, 국소적인 주사부위 혹은 카테터 부위 반응, 냉감 (feeling cold)의 사례는 대부분의 말기 암 상태 환자들에게서 비교적 흔하지 않게 보고되었다.

11) **관찰된 이상:** 이 약을 투여한 한 명의 골육종 환자에게서 혈중 요소 및 크레아티닌의 상승이 있었다.

5. 일반적 주의

이 약은 골육종의 진단과 치료 경험이 있는 의사의 감독 하에 투여되어야 한다.

6. 상호작용

1) 이 약과 항암화학요법제의 상호작용에 대한 연구는 제한적으로 실시되었다. 관련 연구들에서, 이 약이 다른 항암화학요법제의 항종양효과를 저해하지 않았고 그리고 그 빈반대의 경우에서도 마찬가지였음이 결정적이지는 않지만 입증된 바 있다.

2) 같은 항암화학요법에 이 약과 독소루비신 혹은 다른 지용성 의약품이 처방된 경우에는 이들의 투여시간을 별도로 구분하는 것이 권고된다.

3) 사이클로스포린이나 기타 다른 칼시뉴린억제제 (CNI)는 비장 대식세포와 단핵성 탐식 작용에 미치는 가설화된 효과로 인하여 이 약과의 동시투여가 금지되고 있다.

4) 고용량의 비스테로이드성 항염증제 (NSAIDs)가 이 약의 대식세포 활성화 효과를 차단할 수 있음이 시험관내 연구에서 입증되었으므로, 고용량의 NSAIDs의 사용은 금지된다.

5) 이 약은 면역계의 자극을 통해 효과를 나타내므로, 이 약으로 치료하는 동안 코르티코스테로이드 (Corticosteroids)의 장기간 혹은 상용적인 사용은 피해야 한다.

6) 혼합 인체 간 microsomes에서의 시험관내 상호작용 연구에서, 마이파머티드의 리포좀제형과 비-리포좀제형은 cytochrome P450의 대사활성을 저해하지 않는다. 또한 마이파머티드의 리포좀제형과 비-리포좀제형은 신선히게 분리된 인간 간세포의 초대배양에서 cytochrome P450의 대사활성이나 혹은 이의 전사를 유도하지 않는다. 그러므로 이 약은 간의 cytochrome P450 기질 물질과 상호작용이 없는 것으로 보인다.

7) 대규모 대조군 연구에서, 이미 신기능장애를 가지는 것으로 알려진 시스플라틴, 이포스파미드, 그리고 간기능장애의 위험이 있는 고용량메토트렉세이트, 이포스파미드와 이 약물을 권장 투여량으로, 정해진 투여 스케줄에 따라 병용투여 하였을 때 관련 독성들을 악화시키지 않음이 입증되었다. 그러므로 이 약의 투여량 조정은 필요하지 않았다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부: 임부에 대한 임상연구는 없다.

2) 수유부: 이 약물이 모유 중으로 이행되는지 여부는 알 수 없고, 이는 동물실험에서도 연구된 바가 없다.

8. 소아에 대한 투여

이 약은 만 2세 미만의 소아에 대한 안전성·유효성이 확립되어 있지 않아 투여를 권장하지 않는다.

9. 고령자에 대한 투여

이 약은 만 65세 이상의 고령 환자들에 대한 임상연구가 없다.

10. 과량 투여시의 처치

이 약의 과량투여 사례는 보고되지 않았다. 1상 임상 연구에서 이 약물의 최대내약용량 (MTD)은 4~6mg/m² 이었고, 이때 매우 다양한 이상반응이 관찰되었다. 고용량 투여나 용량제한으로 인한 증상과 징후는 발열, 오한, 피로감, 오심, 구토, 두통 그리고 저/고혈압 등이 있었고, 이들은 모두 생명을 위협하는 정도는 아니었다.

과량 투여 시 의료기관의 지침과 환자의 임상 증상에 따라 적절한 지지요법을 실시한다.

11. 운전 및 기계조작 능력에 미치는 영향

어지럼증, 현훈, 피로감 및 시야의 흐릿함과 같은 이 약의 부작용으로 인하여 운전이나 기계조작의 능력에 영향을 미칠 수 있으므로 주의한다.

12. 적용, 보관 및 취급상의 주의사항

1) 이 약과 다른 약물을 절대 혼합하지 않는다.

2) 빛으로부터 보호하기 위하여 바이알을 원래의 포장박스에 넣어 2℃~8℃에 보관하고, 냉동하지 않는다.

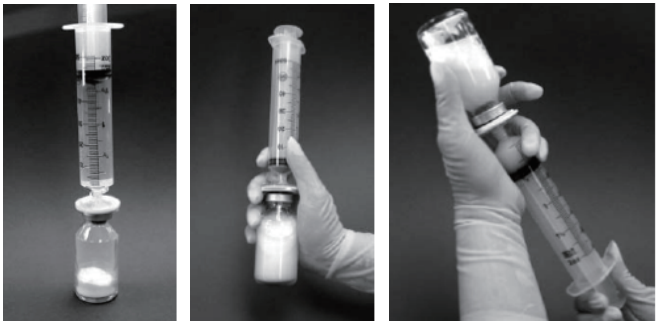
3) 이 약은 용액 상태 후 25℃에서 6시간동안 화학적, 물리적으로 안정함이 입증된 바 있으나, 즉각적인 사용이 권고된다.

4) 이 약을 용액 상태로 만든 후 즉시 사용하지 않을 경우, 이 용액의 사용 전 보관시간 및 조건은 사용자의 책임이며, 25℃에서 6시간 이내에 사용해야 한다. 또한 이를 냉장고에 보관하거나 냉동하지 않는다.

5) 이 약은 0.9% 염화나트륨 주사액 50mL으로 용해하여야 하며, 이렇게 조제한 주사액은 0.08mg/mL의 마이파머티드를 함유한다. 환자에게 투여되는 용량을 계산한 후 이에 맞추어 조제한 주사액을 포장박스에 같이 공급되는 필터로 여과해 주고, 이를 아래의 지침에 따라 0.9% 염화나트륨 주사액 50mL을 더하여 희석하여 준다. 이 과정은 대략 30분이 소요된다.

【정맥주사액의 준비】

리포솜화 현탁액의 용해는 라미나 플로우 캐비닛 (laminar flow cabinet)에서 멸균장갑을 착용한 채 무균조작 (aseptic technique)으로 진행하는 것이 권장된다.



(그림1)

(그림2)

(그림3)



(그림4)

- 먼저 동결건조분말은 용해 전 약 20~25℃의 온도로 맞추어 준다.
- 바이알의 캡 (cap)을 제거하고, 알콜패드로 마개 (stopper)를 닦아준다.
- 필터의 불리스터 포장을 뜯고, 삽입침 (filter spike)의 보호뚜껑을 연다. 이 삽입침을 바이알 마개의 격막 (septum)에 끼워 단단히 고정하고, 이때 필터의 루어 커넥터 캡 (luer connector cap)은 제거하지 않는다.
- 0.9% 염화나트륨 주사액 100mL 백 (bag), 바늘 및 주사기의 포장을 뜯는다 (본 제품의 포장박스에는 포함되어있지 않다).
- 0.9% 염화나트륨 주사액 100mL 백 (bag)의 주사기 삽입 부분을 알콜패드로 닦아준다.
- 바늘과 시린지를 사용하여 0.9% 염화나트륨 주사액 50mL을 취한다.

7. 시린지에서 바늘을 제거하고, 필터의 루어 커넥터 캡 (luer connector cap)을 열어 시린지를 부착시킨다 (그림1).

8. 시린지 플런저를 세게 밀어주면서 바이알에 0.9% 염화나트륨 주사액을 서서히 주입한다. 이때 필터와 시린지는 제거하지 않는다.

9. 주입이 완료되면, 동결 건조된 내용물이 적절한 습기를 확보하도록 1분동안 바이알을 정지한다.

10. 필터와 시린지가 부착된 상태에서 바이알을 1분간 흔들어준다. 이 단계에서 리포솜이 자연스럽게 형성된다 (그림2).

11. 바이알을 거꾸로 뒤집고 시린지 플런저를 뒤로 천천히 당기면서 필요한 만큼의 투여량을 취한다 (그림3). 이렇게 조제한 주사액 (현탁액)은 0.08mg/mL의 마이파머티드를 함유한다. 환자에게 투여되는 0.08mg/mL 용액의 정확한 총용량은 다음과 같이 계산한다:

총 투여용량 (mL) = [12.5 × 필요한 투여량 (mg)] mL

용량 (mg)	투여용량 (mL)
1.0mg	12.5mL
2.0mg	25mL
3.0mg	37.5mL
4.0mg	50mL

12. 시린지를 필터에서 분리한 후, 여기에 새로운 바늘을 부착시킨다. 6번 과정에서 50mL을 취한 후 50mL 용량이 남아있는 0.9% 염화나트륨 주사액 100mL 의 주사기 삽입 부분을 알콜패드로 닦아준 후, 여기를 통해 시린지 내의 주사액을 다시 원래의 백(bag)에 주입해 준다(그림4).

13. 조제한 주사액이 담긴 백 (bag)을 천천히 흔들면서 잘 섞어준다.

14. 환자 식별 정보 (patient identification), 시간, 날짜를 해당 최종 주사액이 담긴 백의 라벨에 추가한다.

이렇게 조제한 주사액은 실온에서 (약 20~25℃) 6시간동안 화학적, 물리적으로 안정함이 입증되었다.

주사액의 준비에서 필요한 미팩트주 (바이알)와 필터는 제품 포장박스에 포함되어 공급되나, 그 외 0.9% 염화나트륨 주사액 100mL (bag), 1회용 60 혹은 100mL 루어락 (luer lock) 멸균시린지 및 18 게이지 멸균 주사 바늘 2개는 포함되어 있지 않다.

【포장단위】 바이알 (50mL)X1

【저장방법】 차광보관, 2~8℃에 보관

【수입판매원】

한국다케다제약주, 서울특별시 강남구 테헤란로 98길 8 (대치동, 12층) Tel)02-3484-0800

전공정위탁제조 (제조회자)

Takeda France SAS, Immeuple Pacific, 11-13 Cours Valmy, 92800 Puteaux, France

일부공정위탁제조 (제조자)

【주사액생산, 1차포장】 BSP PHARMACEUTICALS S.R.L, Via Appia Km 65,561 (loc. Latina Scalo), 04013 Latina (LT), Italy

일부공정위탁제조 (제조자)

【2차포장 및 라벨링】 TAKEDA ITALIA FARMACEUTICI S.P.A, Via Crosa, 86, 28065 Cerand(No), Italy

※ 본 의약품은 엄격한 품질관리를 필한 제품입니다. 구입시 사용 (유효)기한이 경과되거나 변질, 또는 오소된 제품은 구입한 약국 등 의약품 판매업소에 한하여 본사 또는 영업소를 통하여 교환하여 드립니다.
 ※ 이 제품설명서 작성 (개정일자) 이후 변경된 내용은 제품정보 또는 제품문의처 전화 (02-3484-0800)을 통해 확인 하실 수 있습니다.

※ 본 설명서의 개정일 이후의 최신자가사항은 식품의약품안전처 온라인약도서관(http://drug.mfds.go.kr) 또는 한국다케다제약 홈페이지(http://www.takeda.co.kr)의 제품정보를 참고하시기 바랍니다.

※ 첨부문서에 기재되지 않은 부작용이 나타날 경우 의사나 약사 또는 한국의약품안전관리원 (02-2172-6700)에 알리거나 한국 다케다제약(02-3484-0800)으로 연락 바랍니다.

작성(개정)연월일: 2013. 12. 10