

사용상 주의사항

1. 경고

1) 심장독성 : 특히, 안트라사이클린(독소루비신이나 에피루비신)을 포함한 화학요법후, 이 약 단독 또는 파클리탁셀이나 도세탁셀과 병용투여 받은 환자에서 심부전[뉴욕심장학회(NYHA)등급 2-4등급]이 나타났다. 그 정도는 중등도-중증이었으며 사망과 관련이 있었다. 이 약물의 치료대상환자, 특히 이전에 안트라사이클린 및 사이클로포스파미드를 투여 받은 환자는 치료개시 전에 병력 및 신체검사와 ECG, 심초음파도, MUGA scan 또는 MRI등의 심기능을 평가해야 한다. 이 약 투여를 결정하기 전에 주의 깊게 위험-유익성에 대한 평가를 내려야 한다.

잘 통제된 임상시험에서 심장 모니터링을 하는 경우를 제외하고는 이 약과 안트라사이클린을 병용투여하지 않는다. 기존에 안트라사이클린을 투여 받았던 환자의 경우에도 병용투여했을 때 보다는 그 위험도가 낮으나 이 약의 투여로 인한 심장독성의 위험이 있다. 이 약의 반감기는 약 4-5주이므로, 이 약 투여 중단후 20-25주까지 이 약이 순환계에 존재할 수 있다. 이 약 투여 중단 후 안트라사이클린을 투여 받은 환자에서 심장독성이 증가될 수 있다. 가능하다면 전문의는 이 약 투여 중단일로부터 25주까지 안트라사이클린이 포함된 치료요법을 피하도록 해야 하며, 안트라사이클린을 투여하는 경우 심장기능을 주의 깊게 모니터해야 한다

조기 유방암 환자에서 도세탁셀과 카보플라틴의 비-안트라사이클린 요법과 이 약 투여시에 비해 안트라사이클린 포함 요법후 이 약 투여시 증후성 및 무증상성 심장 이상반응의 발생률 증가가 관찰되었으며 이러한 증가는 탁산계 약물에 이어 순차적으로 투여시보다 탁산계 약물과 병용투여시 더욱 현저했다. 사용된 요법에 상관없이, 대부분의 증후성 심장 이상반응은 첫18개월이내에 발생하였다. 중앙 추적조사기간인 5.5년이었던 3개 주요 임상시험 중 하나(BCIRG006)에서 증후성 심장 이상반응이나 LVEF 이상반응의 누적 발생률의 지속적인 증가가 나머지 2 대조군(안트라사이클린+ 사이클로포스파미드투여후 탁산투여, 탁산+ 카보플라틴+ 허셉틴)에서 약 1%에 비해 안트라사이클린투여후 탁산과 이 약을 병용한 군에서 최대 2.37%로 관찰되었다.

조기 유방암환자를 대상으로 한 임상시험에서, 입증된 울혈성 심부전 병력이 있는 환자, 조절되지 않은 고위험 부정맥환자, 약물치료가 필요한 협심증환자, 임상적으로 유의한 판막질환환자, ECG상 경벽성 경색증의 증거가 있는 환자, 조절이 어려운 고혈압환자들은 제외되었기 때문에 이 환자들에 대한 유익성/위험비율에 대한 자료가 없다. 따라서 이러한 환자에 이 약 투여는 권장되지 않는다.

치료 전 검사시 심혈관계 문제가 있는 환자의 경우 일반적인 심장 평가가 고려되어야 하며, 치료 중에는 심장기능을 모니터해야 한다(예, 매 3개월마다). 모니터링을 통해 심기능장애를 나타내는 환자를 발견할 수 있다. 조기유방암 환자의 경우 치료 전, 치료 중 매 3개월마다, 치료 종료 후 6, 12, 24개월째에 심장평가를 실시해야 한다. 무증후성 심기능장애를 더 빈번한 모니터링을 통해 알아낼 수 있다(예, 매 6-8주마다). 좌심박출률(LVEF)이 지속적으로 감소된 환자가 계속 무증후성일 경우 이 약의 임상적 이점이 없다면 전문의는 이

약의 투여 중지를 고려해야 한다. 증후성 심부전, 고혈압 병력 또는 입증된 관상동맥질환, 조기유방암 환자에서 LVEF가 55% 이하인 경우 치료시 주의를 기울여야 한다. LVEF가 치료 전 수치에서 10 ejection point 및 50%미만으로 떨어졌을 때, 이 약 투여를 중단하고 약 3주 이내에 LVEF를 다시 평가해야한다. LVEF가 개선되지 않을 경우 또는 감소할 경우 치료상 유익성이 위험을 상회하지 않는 한 이 약의 투여 중단을 심각하게 고려해야 한다. 이러한 환자의 경우 심장 전문의에 진료를 의뢰해야 하며 계속 관리되어야 한다.

이 약 투여 중 증후성 심부전이 발생할 경우, 표준 요법으로 치료되어야 한다. 임상적으로 유의한 심부전이 발생한 환자에서 유익성이 위험을 상회하지 않는 한 이 약의 투여 중단을 심각하게 고려해야 한다.

심장독성을 경험한 환자에서 이 약 투여의 지속 또는 재투여에 대한 안전성은 전향적으로 연구되지 않았다. 그러나 임상시험에서 심부전을 겪은 대부분의 환자는 표준 요법으로 개선되었다. 표준요법은 이뇨제, 강심배당체, 베타 차단제 및/또는 ACE 저해제를 포함하였다. 심장 증상과 이 약 치료의 임상적 유익성을 나타낸 환자의 대부분은 추가 심장 증상 없이 이 약 투여를 계속 실시하였다.

- 2) 주입관련 반응, 알러지양 반응 및 과민반응 : 이 약 주입에 따라 드물게 보고된 중대한 이상반응으로 호흡곤란, 저혈압, 천명, 고혈압, 기관지연축, 심실위부정빈맥, 산소 포화도 감소, 아나필락시스, 호흡곤란증후군, 두드러기, 혈관부종이 있다. 이러한 이상반응의 대부분은 초회 주입 중 또는 초회 주입 시작으로부터 2.5시간 이내에 발생하였다. 주입관련 반응이 나타나면 이 약의 주입을 중단시키거나 주입속도를 감소시키고 증상이 소실될 때까지 환자를 모니터링해야 한다. 대부분의 환자에서 증상이 소실되었고 이후 이 약의 주입을 재개하였다. 중대한 이상반응은 산소, 베타작용제, 코르티코스테로이드와 같은 보조 치료를 통해 성공적으로 치료되었다. 드물게 이러한 반응은 치명적인 결과를 초래하는 임상 경과와 관련이 있었다. 진행성 종양의 합병증 및 동반질환으로 인해 안정시 호흡곤란인 환자는 치명적인 주입관련 반응의 위험이 증가될 수 있으므로 이러한 환자들에게는 이 약을 투여하지 않는다. 초기 개선 후 임상적 악화 및 급격한 임상적 악화를 동반한 지연 반응이 보고되었다. 주입 후 수시간에서 일주일 이내에 사망이 발생하기도 했다. 매우 드물게 이 약 주입 시작으로부터 6시간 이상 지난 후 주입반응 또는 폐 증상이 발생하기도 했다. 환자에게 이러한 지연성 반응의 가능성을 경고해야 하며 증상이 발생되었을 경우 전문의에게 연락하도록 해야 한다.
- 3) 폐이상반응 : 드물게 중증 폐 이상반응이 시판후조사에서 보고되었으며 이는 때때로 치명적일 수도 있다. 이러한 이상반응으로 폐침윤을 포함한 간질성 폐질환, 급성 호흡곤란 증후군, 폐렴, 간질성 폐렴, 흉막 삼출, 호흡곤란, 급성 폐부종 및 호흡부전 등이 보고되었다. 이는 주입관련 이상반응의 일부분이거나 지연형 이상반응과 함께 나타날 수 있다. 증후성 내재 폐질환 또는 폐에 종양이 광범위하게 전이되어 안정시 호흡곤란을 나타내는 환자는 이러한 중증 이상반응의 위험이 더욱 클 수 있다. 따라서, 이러한 환자에 이 약을 투여하지 않는다. 특히 탁산계 약물을 병용투여 받았던 환자의 경우 간질성 폐렴에 대해 주의가 필요하다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것.

- 1) 트라스투주맙, 설치류 유래 단백질 또는 이 약의 구성성분에 과민반응 병력이 있는 환자
- 2) 진행성 악성종양에 의한 중증 안정시 호흡곤란 또는 산소보충이 필요한 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 1) 안트라사이클린계 약물을 투여 중인 환자 또는 이전에 치료경험이 있는 환자(심부전 등의 심장장애가 나타나기 쉽다)
- 2) 흉부로 방사능을 조사 중인 환자(심부전 등의 심장장애가 나타나기 쉽다)
- 3) 심부전증상이 있는 환자(증상이 악화될 우려가 있다)
- 4) 관상동맥질환(심근경색, 협심증 등)환자 또는 그 병력이 있는 환자(증상이 악화될 우려가 있다. 또는 심부전 등의 심장장애가 나타나기 쉽다)
- 5) 고혈압환자 또는 그 병력이 있는 환자(심부전 등의 심장장애가 나타나기 쉽다)
- 6) 안정시 호흡곤란(폐전이, 순환계질환 등에 의한)이 있는 환자 또는 그 병력이 있는 환자(점적주입관련 반응이 중증화 되기 쉽다)

4. 이상반응

- 1) 최근까지 이 약의 사용과 관련하여 보고된 가장 심각하고/또는 흔한 이상반응으로는 심장독성, 주입관련 반응, 혈액독성(특히, 호중구감소증) 및 폐이상반응이 있다.

이상반응들은 다음의 빈도를 근거로 분류되었다:매우 흔함($\geq 1/10$), 흔함($\geq 1/100 \sim < 1/10$), 흔하지 않음($\geq 1/1,000 \sim < 1/100$), 드문($\geq 1/10,000 \sim < 1/1,000$), 매우 드물게($< 1/10,000$), 알려지지 않음(현재의 데이터로는 추정할 수 없음). 각 빈도 그룹내에서는 그 정도가 감소하는 순으로 이상반응을 제시하였다.

다음 표에 제시된 이상반응은 전이성 유방암, 조기유방암, 전이성 위암에서 실시된 주요(pivotal)임상시험 및 시판후 환경에서 이약과 화학요법과 병용 또는 이약 단독요법시 보고된 이상반응들이다. 포함된 이상반응은 주요 임상시험에서 나타난 가장 높은 비율을 근거로 하고 있다.

| 신체기관 | 이상반응 | 빈도 |
|------|------------|---------|
| 감염 | + 폐렴 | 흔함(<1%) |
| | 호중구감소성 패혈증 | 흔함 |
| | 방광염 | 흔함 |
| | 대상포진 | 흔함 |
| | 감염 | 흔함 |
| | 인플루엔자 | 흔함 |
| | 비인두염 | 흔함 |
| | 부비동염 | 흔함 |
| | 피부 감염 | 흔함 |

| | | |
|---------------------------------|-------------------------|---------|
| | 비염 | 흔함 |
| | 상기도감염 | 흔함 |
| | 요로감염 | 흔함 |
| | 단독 | 흔함 |
| | 봉와직염 | 흔함 |
| | 패혈증 | 흔하지 않음 |
| 양성, 악성 및 상세불명 종양 (낭 및 용종 포함) | 악성 종양 진행 | 알려지지 않음 |
| | 종양 진행 | 알려지지 않음 |
| 혈액 및 림프계 | 열성 호중구감소증 | 매우 흔함 |
| | 빈혈 | 흔함 |
| | 호중구감소증 | 흔함 |
| | 혈소판감소증 | 흔함 |
| | 백혈구수 감소/백혈구감소증 | 흔함 |
| | 저프로트롬빈혈증 | 알려지지 않음 |
| 면역계 | 과민증 | 흔함 |
| | ⁺ 아나필락시스성 반응 | 알려지지 않음 |
| | ⁺ 아나피락시스성 쇼크 | 알려지지 않음 |
| 대사 및 영양 | 체중감소 | 흔함 |
| | 식욕부진 | 흔함 |
| | 과칼륨혈증 | 알려지지 않음 |
| 정신계 | 불안 | 흔함 |
| | 우울 | 흔함 |
| | 불면 | 흔함 |
| | 비정상적 사고 | 흔함 |
| 신경계 | ¹ 진전 | 매우 흔함 |
| | 어지러움 | 매우 흔함 |
| | 두통 | 매우 흔함 |
| | 말초 신경병증 | 흔함 |
| | 지각이상 | 흔함 |
| | 근육긴장항진 | 흔함 |
| | 졸음 | 흔함 |
| | 미각이상 | 흔함 |
| | 운동실조 | 흔함 |
| | 마비 | 드문 |
| | 뇌부종 | 알려지지 않음 |
| 눈의 이상 | 안건조 | 흔함 |
| | 눈물증가 | 흔함 |
| | 유두부종 | 알려지지 않음 |
| | 망막출혈 | 알려지지 않음 |
| 귀 및 미로 장애 | 난청 | 흔하지 않음 |
| 심장 | ¹ 혈압감소 | 매우 흔함 |
| | ¹ 혈압상승 | 매우 흔함 |
| | ¹ 불규칙한 심장박동 | 매우 흔함 |
| | ¹ 심계항진 | 매우 흔함 |
| | ¹ 심장조동 | 매우 흔함 |
| | ⁺ 심부전(울혈성) | 흔함(2%) |

| | | |
|---------------|--------------------------|------------|
| | ⁺¹ 상심실성빈맥 | 흔함 |
| | 심근병증 | 흔함 |
| | 박출계수 감소 | 흔함 |
| | 심낭삼출 | 흔하지 않음 |
| | 심인성 쇼크 | 알려지지 않음 |
| | 심낭염 | 알려지지 않음 |
| | 서맥 | 알려지지 않음 |
| | 분마음(Gallop rhythm)이 나타남 | 알려지지 않음 |
| 혈관계 | ⁺¹ 저혈압 | 흔함 |
| | 혈관확장 | 흔함 |
| 호흡기, 흉곽 및 종격동 | ⁺¹ 천명 | 매우 흔함 |
| | ⁺ 호흡곤란 | 매우 흔함(14%) |
| | 천식 | 흔함 |
| | 기침 | 흔함 |
| | 코피 | 흔함 |
| | 폐이상 | 흔함 |
| | 인두염 | 흔함 |
| | 콧물 | 흔함 |
| | *흉막 삼출 | 흔하지 않음 |
| | 간질성 폐렴 | 드문 |
| | ⁺ 폐섬유증 | 알려지지 않음 |
| | ⁺ 호흡부진 | 알려지지 않음 |
| | ⁺ 호흡기능상실 | 알려지지 않음 |
| | ⁺ 폐침윤 | 알려지지 않음 |
| | ⁺ 급성 폐부종 | 알려지지 않음 |
| | ⁺ 급성 호흡곤란 증후군 | 알려지지 않음 |
| | ⁺ 기관지연축 | 알려지지 않음 |
| | ⁺ 저산소증 | 알려지지 않음 |
| | ⁺ 산소포화도 감소 | 알려지지 않음 |
| | 후두부종 | 알려지지 않음 |
| | 기좌호흡 | 알려지지 않음 |
| | 폐부종 | 알려지지 않음 |
| 위장관계 | 설사 | 매우 흔함 |
| | 구토 | 매우 흔함 |
| | 오심 | 매우 흔함 |
| | ¹ 입술 부종 | 매우 흔함 |
| | 복통 | 매우 흔함 |
| | 체장염 | 흔함 |
| | 소화불량 | 흔함 |
| | 치질 | 흔함 |
| | 변비 | 흔함 |
| | 입건조 | 흔함 |
| 간담도 | 간염 | 흔함 |
| | 간압통 | 흔함 |
| | 황달 | 드문 |

| | | |
|----------------------|-------------------|---------|
| | 간부전 | 알려지지 않음 |
| | 간세포 손상 | 알려지지 않음 |
| 피부 및 피하조직 | 홍반 | 매우 흔함 |
| | 발진 | 매우 흔함 |
| | ¹ 안면부종 | 매우 흔함 |
| | 여드름 | 흔함 |
| | 탈모증 | 흔함 |
| | 피부건조 | 흔함 |
| | 반상출혈 | 흔함 |
| | 다한증 | 흔함 |
| | 반구진성 발진 | 흔함 |
| | 손발톱 이상 | 흔함 |
| | 소양증 | 흔함 |
| | 혈관부종 | 알려지지 않음 |
| | 피부염 | 알려지지 않음 |
| | 두드러기 | 알려지지 않음 |
| | 근골격계 및 연결조직 | 관절통 |
| ¹ 근긴장 | | 매우 흔함 |
| 근육통 | | 매우 흔함 |
| 관절염 | | 흔함 |
| 요통 | | 흔함 |
| 뼈통증 | | 흔함 |
| 근육경련 | | 흔함 |
| 경부통 | | 흔함 |
| 비뇨기계 | 신장애 | 흔함 |
| | 막성 사구체신염 | 알려지지 않음 |
| | 사구체신병증 | 알려지지 않음 |
| | 신부전 | 알려지지 않음 |
| 임신, 산욕기 및 주산기 이상 | 양수과소증 | 알려지지 않음 |
| 생식기 및 유방 | 유방염증/유방염 | 흔함 |
| 전신 및 투여부위 | 무력증 | 매우 흔함 |
| | 흉통 | 매우 흔함 |
| | 오한 | 매우 흔함 |
| | 피로 | 매우 흔함 |
| | 인플루엔자 유사 증상 | 매우 흔함 |
| | 점적주입관련 반응 | 매우 흔함 |
| | 통증 | 매우 흔함 |
| | 발열 | 매우 흔함 |
| | 말초부종 | 흔함 |
| | 권태감 | 흔함 |
| | 점막염증 | 흔함 |
| | 부종 | 흔함 |
| 상처, 중독 및 처치와 관련된 합병증 | 타박상 | 흔함 |

+ 표시는 치명적 결과와 연관되어 보고된 이상반응들이다

1표시는 대개 주입관련 반응과 연관되어 보고된 이상반응들이다. 이들에 대한 구체적인 %는 유용하지 않다.

주의 : “흔함” 또는 “매우 흔함”으로 분류된 것중 치명적 결과와 연관되어 보고된 이상반응에 대해서 구체적인 빈도 %를 괄호로 표시하여 제공하였다. 구체적인 빈도 %는 치명적인 것과 치명적이지 않은 이상반응의 전체 수를 나타

낸다.

2) 다음의 이상반응은 주요 임상 시험(HERA, BO16348)에서 $\geq 1/10$ 의 빈도로 보고되었으며, 이 약 투여군과 대조군간에 유의한 차이가 없는 것들이다; 졸음증, 감각저하, 사지통증, 입인두 통증, 결막염, 림프부종, 체중 증가, 손발톱독성, 근골격 통증, 인두염, 기관지염, 가슴 불편감, 상복부 통증, 위염, 구내염, 어지러움, 홍조, 고혈압, 딸꾹질, 수족 증후군, 유방 통증, 손발톱세로갈림, 운동성 호흡곤란, 배뇨곤란.

3) 기타 선택된 이상반응에 대한 설명은 다음과 같다

심장독성

뉴욕심장학회(NYHA) 2-4등급 심장독성(심부전)은 이 약 투여와 연관된 흔한 이상반응이며, 이는 치명적일 수 있다. 심장독성을 경험한 환자에게 이 약 투여의 지속 또는 재투여에 대한 안전성은 전향적으로 연구되지 않았다. 그러나 임상 시험(H0648g, H0649g, M77001, BO16216, BO16348, BO18255)에서 심부전이 나타난 대부분 환자들이 표준 요법으로 증상이 개선되었다. 표준 요법은 이노제, 강심배당체, 베타-차단제 그리고/또는 ACE 억제제를 포함 하였다. 심장 증상과 이 약 치료의 임상적 유의성을 나타낸 환자의 대부분은 추가적인 임상적 심장 증상 없이 이 약 투여를 계속하였다.

주입관련, 알러지양 반응 및 과민반응

이 약 투여한 환자의 약 40%가 주입 관련 이상반응을 경험한 것으로 추정된다. 그러나, 주입 관련 이상 반응의 대부분이 경증-중등증(NCI-CTC등급체계)이었으며 투여 초기에 발생하였다. 즉 1,2,3번째 투여중에 발생 하였고, 그 다음 투여에는 감소되었다. 이상반응은 오한, 열, 발진 구역 구토, 호흡곤란, 두통을 포함하였으며, 이에 국한되지 않는다. 즉각적인 처치가 필요한 중증 아나필락시스 반응은 대개 이 약 초회 주입 또는 두번째 주입 중에 발생할 수 있으며, 이는 치명적인 결과와 연관될 수 있다.

혈액 독성

열성 호중구 감소증이 매우 흔하게 발생 하였다. 흔하게 발생한 이상반응은 빈혈, 백혈구감소증, 혈소판 감소증과 호중구 감소증 이었다. 저트롬빈혈증의 발생 빈도는 알려지지 않았다.

폐 이상 반응

이 약 투여와 관련 있는 중증의 폐 이상반응이 발생할 수 있으며 이는 치명인 결과와 연관될 수 있다. 폐침윤, 급성 호흡 곤란 증후군, 폐렴, 간질성 폐렴, 흉막 삼출, 호흡 곤란, 급성 폐부종과 호흡 부전을 포함하였으며, 이에 국한되지는 않는다.

4) 국내 시판 후 조사결과

국내에서 679명을 대상으로 실시한 시판 후 사용성적조사결과, 유해사례 발현증례율은

37.7%(259명/679명, 701례)로 보고되었다.

본 제와 인과관계가 있는 것으로 조사된 약물유해반응의 발현증례율은 27.0%(183명/679명, 444건)이며, 구역 31명(4.6%), 근육통 29명(4.3%), 호중구감소증 23명(3.4%), 신경병증 19명(2.8%), 발열 17명(2.5%), 감각이상 14명(2.1%), 오한, 식욕부진, 말초신경병증 각 13명(1.9%), 구토, 무력증 각 12명(1.8%), 호흡곤란 10명(1.5%), 두통 9명(1.3%), 관절통, 탈모증 각 8명(1.2%), 소양증 7명(1.0%), 백혈구감소증, 소화불량, 피로 각 6명(0.9%), 변비, 통증, 흉통, 발진 각 5명(0.7%), 등통증 4명(0.6%), 뼈통증, 말초부종, 열성호중구감소증, 박출계수 감소, 설사, 점막염, 전신 쇠약, 발적 각 3명(0.4%), 간부전, 빈맥, 심계항진, 안면부종, 묽은변, 상복부통증, 부종, 안면홍조, 불면, 무감각, 감기유사증상 각 2명(0.3%), ALP증가, 간염, 상세불명의 간기능검사이상, 고콜레스테롤혈증, 단순포진, 심부전, 심혈관질환, 방광염, 고창, 질출혈, 복부불쾌감, 복통, 장폐색증, 토혈, 과민반응, 등불편, 사지통증, 실신, 수면장애, 발작, 어지러움, 주입부위반응, 두드러기, 손발톱이상, 손발톱주위염, 여드름, 홍반, 상세불명의 출혈, 객담, 상기도감염, 인후통, 코건조, 코피 각 1명(0.1%) 순으로 나타났다.

이 중 중대한 유해사례는 총 5명(0.7%, 6건)이었으며 열성호중구감소증 2명(0.3%), 심부전 1명(0.1%), 장폐색증 1명(0.1%), 토혈 1명(0.1%)이었다.

중대하고 예상하지 못했던 약물유해반응은 없었으며, 중대하지 않았으나 예상하지 못했던 약물유해반응은 신경병증 19명(2.8%), 전신쇠약, 발적 각 3명(0.4%), 안면홍조, 무감각, 안면부종, 묽은 변 각 2명(0.3%), ALP 증가, 간염, 상세불명의 간기능검사이상, 고콜레스테롤혈증, 단순포진, 질출혈, 고창, 복부불쾌감, 장폐색증, 토혈, 등불편, 신체불편, 실신, 수면장애, 발작, 손발톱주위염, 상세불명의 출혈, 객담, 코건조 각 1명(0.1%)이 나타났다.

5. 일반적 주의

- 1) 이 약물의 치료는 중앙환자의 치료에 경험이 있는 전문의의 감독하에서 실시해야 한다.
- 2) 이 약 투여가 운전이나 기계조작 능력에 미치는 영향에 대한 연구는 실시되지 않았다. 주입 관련 증상을 경험한 환자들은 증상이 감소될 때까지 운전이나 기계조작을 하지 않도록 해야 한다.
- 3) HER2 발현여부검사는 시험절차가 검증될 수 있는 실험실에서 숙련된 병리전문의에 의해 정확하게 실시되어야 한다.
- 4) 전이성 위암에서 이 약은 정확하고 검증된 방법으로 측정된 IHC2+ 및 확증적 SISH나 FISH 결과, 또는 IHC3+로 정의된 HER2 과발현 전이성 위암 환자에게 사용해야 한다.

6. 상호작용

인체에서 이 약을 가지고 실시한 약물상호작용 시험자료는 없다. 임상시험에서 투여한 병용투여약물과의 유의한 상호작용은 나타나지 않았다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

- 1) 생식독성시험은 이 약의 사람 유지용량인 주 2mg/kg에 25배 용량을 암컷 cyn omolgus

monkeys에 투여하여 실시하였으며 수태능력의 손상 또는 태자에 대한 악영향은 나타나지 않았다. 태자발달 초기(임신 20-50일째) 및 말기(임신 120-150일째) 중 트라스투주맙의 태반이행이 나타났다. 임신 여성에 투여시 이 약이 태아독성을 유발하거나 수태능력에 영향을 미치는지는 알려진 바 없다. 동물생식시험에서 사람의 반응을 항상 예측할 수는 없지만, 이 약 투여의 유익성이 태아에 대한 위험성을 상회할 때만 이 약을 투여해야 한다.

시판 후 조사에서 이 약을 투여 받은 임부에서 태아의 치명적인 폐형성저하증과 관련 있는 양수과소증이 보고되었다. 임신할 가능성이 있는 여성은 이 약 치료기간 중 및 치료 종료 후 6개월 동안 효과적인 피임이 요구된다. 임신한 여성에게는 태아에 대한 유해한 영향의 가능성을 알려야 한다. 만약 임부가 이 약으로 치료 받았을 시에는 다학제적 팀에 의한 주의 깊은 모니터링이 필요하다.

- 2) 수유기 cynomolgus 원숭이를 대상으로 이 약의 사람유지용량인 주 2mg/kg의 25배 용량을 투여하여 실시한 시험에서 이 약은 모유중으로 이행되는 것으로 입증되었다. 신생원숭이의 혈청 중 트라스투주맙의 존재가 출생에서 1개월령에 이르기까지 이들의 성장 및 발생에 어떠한 부정적 영향을 미치지 않았다. 이 약이 사람의 모유에 분비되는지는 알려져 있지 않다. 사람 IgG는 사람 모유중으로 이행되며, 신생아에 대한 위해 가능성은 알려져 있지 않기 때문에 이 약 치료기간 중 및 치료종료 후 6개월 동안은 수유를 피해야 한다.

8. 소아에 대한 투여

18세 이하의 소아환자에서 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

9. 고령자 및 신장에 환자에 대한 투여

임상자료에서 이 약의 분포는 연령 또는 혈청 크레아티닌에 따라 변하지 않는 것으로 나타났다. 임상시험에서 고령환자에게 이 약을 감량투여하지 않았다. 고령자 및 신, 간장애 환자만을 대상으로 한 약물동태 연구는 실시되지 않았으나, 이 환자군에 대한 약물동태 분석에 따르면 연령 및 신장해는 트라스투주맙의 분포에 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다.

10. 과량투여시의 처치

임상시험에서 과량투여 예는 없었으며 임상시험에서 이 약 단독으로 1회 10mg/kg를 초과하여 투여된 적은 없다. 이 용량까지는 내약성이 좋았다.

11. 적용상의 주의

1) 복원 용액 조제(Reconstitution)

적절한 무균조건하에 조제해야 한다. 이 약 1 바이알에 멸균 주사용수(다른 복원 용매를 사용해서는 안된다.) 7.2 mL을 가하여 복원시킨 용액의 용적은 7.4 mL, pH는 6.0이며 농도는 약 21mg/mL가 된다. 이 약 1 바이알에는 정확한 조제를 위해 표시 용량 150mg보다 약 4%가 더 충전되어 있다. 복원 중 이 약 취급 시 주의를 기울여야 한다. 복원 중 과다하게 거품을 발생시키거나 복원된 용액을 흔들게 되면 바이알에서 적량을 취할 수 없다.

복원 용액 조제방법

- 멸균된 시린지를 사용하여 7.2mL의 멸균 주사용수를 바이알 내의 동결건조분말에 직접 당도록 서서히 주입한다.
- 복원이 잘 되도록 바이알을 서서히 회전시킨다(흔들지 말 것). 복원 시 제품에 미세한 거품이 생길 수 있으므로 복원 후 바이알을 약 5분간 정치한다. 복원된 용액은 무색~미황색 투명한 용액이며 육안으로 검출되는 입자가 없어야 한다.

2) 4mg/kg의 부하용량과 2mg/kg의 유지용량을 근거로 하여 투여용량은 다음과 같이 산출한다.:

$$\text{용량}(ml) = \frac{\text{체중}(kg) \times \text{부하용량 또는 유지용량}}{21mg/ml(\text{복원용액의 농도})}$$

3) 점적주입용 희석액 조제

무균조건하에서 복원용액 적당량을 바이알로부터 취해 0.9% 생리식염액 250ml 함유 주입백에 넣는다. 포도당 주사액은 단백질 응집을 유발하기 때문에 사용해서는 안된다. 거품이 생기는 것을 막기 위하여 이 백을 서서히 거꾸로 하여 혼합한다. 주사제는 투여 전 이물질 유무 및 변색여부를 육안으로 검사해야 한다. 점적주입희석액은 조제 후 즉시 사용해야 한다. 무균조건하에서 조제하였다면 24시간동안 2-8℃에서 냉장 보관할 수 있다. 이 약과 폴리염화비닐(polyvinylchloride)백, 폴리에틸렌(polyethyl ene)백 또는 폴리프로필렌(polypropylene)백간의 부적합성은 나타나지 않았다. 이 약은 다른 약물과 혼합하거나 희석해서는 안된다.

4) 이 약의 점적주입용 희석액 조제시 폴리염화비닐(polyvinylchloride)백, 폴리에틸렌(polyethylene)백 또는 폴리프로필렌(polypropylene)백에 든 0.9%생리식염주사액 만을 사용해야 하며 다른 재질의 용기를 사용해서는 안된다 (국내에서 유리용기 및 다른 재질의 백 사용시 침전발생 사례가 보고된 바 있다).

5) 복원용액 및 점적주입용 희석액의 보관시 주의사항

- ◆ 복원용액 : 멸균 주사용수로 복원하였을 때 이 복원용액은 2-8℃에서 48시간동안 물리화학적으로 안정하다. 투여후 남은 복원용액은 버려야 하며 복원용액을 동결해서는 안 된다.
- ◆ 점적주입용액 : 9%염화나트륨 용액이 들어있는 폴리염화비닐(polyvinyl chloride)백, 폴리에틸렌(polyethylene)백 또는 폴리프로필렌(polypropylene)백내에서 주입용 희석액은 2-8℃에서 24시간까지 보관할 수 있다.
- ◆ 이 약의 복원용액이나 점적주입용 희석액은 미생물학적인 측면을 고려하여 즉시 사용하는 것이 바람직하다. 통제되고 검증된 무균조건하에서 복원 및 희석하지 않은 경우 보관해서는 안된다. 즉시 사용하지 않을 경우, 사용전 대기시간 및 보관조건에 대한 책임은 사용자에게 있다.