



Falz

onivyde® Inj. (Nanoliposomal Irinotecan)

정맥주사용

전문의약품

오니바이드® 주 (나노리포좀이리노테칸) 43.3mg / 10 mL (이리노테칸무수물로서)

■ 원료약품 및 그 분량

1 밀리리터 중

유효성분 : 이리노테칸염산염(미국약전) 5mg
(이리노테칸무수물로서 4.33mg)

안정제 : 디스테아로일글리세로포스포콜린(별규) 6.81 mg, 콜레스테롤(미국약전) 2.22 mg, 카르보닐메톡시폴리에틸렌글리콜-2000-디스테로일글리세로포스포에탄올라민(별규) 0.12 mg
완충(화)제 : 하이드록시에틸피페라진에탄술포산(별규) 4.05 mg
등장화제 : 염화나트륨(미국약전) 8.42 mg
용제 : 주사용수(미국약전) 적량

■ **성상** : 흰색 내지 미황색의 불투명한 액이 무색 투명한 바이알에 든 주사제

■ 효능 및 효과

젬시타빈을 기반으로 하는 항암요법 이후 진행된 환자에 대한 플루오로우라실 및 류코보린과 병용한 전이성 췌장암의 치료. 이 약을 전이성 췌장암 환자의 치료에 단독으로 사용해서는 안 된다.

■ 용법 및 용량

이 약을 이리노테칸염산염을 포함한 제제의 대체제로 사용해서는 안 된다.

1. 권장용량

- 플루오로우라실 및 류코보린을 투여하기 전에 이 약을 투여한다.
- 이 약의 권장용량은 무수물로서 70 mg/m²이며, 매 2주마다 90분에 걸쳐 점적 정맥주사한다.
- 병용투여하는 플루오로우라실과 류코보린의 용법용량은 각 제품의 허가사항에 따른 것을 권장한다. 이 약의 임상시험에서, 매 2주마다 이 약을 투여한 다음 류코보린 400 mg/m²을 30분에 걸쳐 정맥투여하였고, 그 다음 플루오로우라실 2400 mg/m²을 46시간에 걸쳐 정맥투여하였다.
- UGT1A1*28 대립유전자에 동형접합체인 환자에 대한 권장 시작용량은 무수물로서 50 mg/m²으로 90분에 걸쳐 점적 정맥주사한다. 약물 관련 독성이 없을 경우 다음 주기부터 이 약을 70 mg/m²로 증량할 수 있다.
- 혈청 빌리루빈이 정상 상한치 이상인 환자에 대한 권장용량은 없다.
- 전처치: 이 약 투여 30분 전 코르티코스테로이드 및 항구토제를 투여한다.

2. 이상반응 발생 시의 용량조정

- 이상반응이 나타날 경우 추천되는 용량조정은 다음과 같다 (이리노테칸 무수물 기준).

독성 NCI CTCAE v4.0 ¹⁾	발생 차수	이 약 70 mg/m ² 투여 중인 환자에서의 용량조정	이전에 70 mg/m ² 로 증량한 적이 없는 UGT1A1*28 대립유전자에 동형접합체인 환자에서의 용량조정
3등급 또는 4등급의 이상반응		- 투여를 보류한다. - 중증도와 상관없이 자연 발현 설사 ²⁾ 에는 로페라마이드 투여를 시작한다. - 임상적으로 급기가 아닌 이상, 중증도와 상관없이 조기 발현 설사 ³⁾ 의 경우, 아트로핀 0.25 mg ~ 1 mg을 정맥 또는 피하 투여한다. - 이상반응 1등급 이하로 회복되면 아래의 용량으로 투여를 재개한다.	
	1차	50 mg/m ²	43 mg/m ²
	2차	43 mg/m ²	35 mg/m ²
	3차	이 약 투여 중단	이 약 투여 중단
간질성 폐질환	1차	이 약 투여 중단	이 약 투여 중단
아나필락시스 반응	1차	이 약 투여 중단	이 약 투여 중단

¹⁾ NCI CTCAE v4.0 : NCI 이상반응 공통용어 기준 버전 4.0

²⁾ 자연 발현 설사 : 이 약 투여 1일 후 발현

³⁾ 조기 발현 설사 : 이 약 투여 24 시간 이내 발현

■ 사용상의 주의사항

- 경고
 - 1) 이 약을 투여 받은 환자의 0.8%에서 치명적인 호중구감소성 패혈증이 발생하였다. 플루오로우라실 및 류코보린과 병용하여 이 약을 투여 받은 환자의 3%에서 중증 내지 생명을 위협하는 발열성 호중구감소증 또는 호중구감소성 패혈증이 발생하였고, 20%의 환자에서 중증 내지 생명을 위협하는 호중구감소증이 발생하였다. 절대 호중구수가 1500/mm³ 이하 또는 발열성 호중구감소증이 있으면 이 약의 투여를 보류한다. 치료 중에는 혈구수를 주기적으로 모니터링하도록 한다.
 - 2) 플루오로우라실 및 류코보린과 병용하여 이 약을 투여 받은 환자의 13%에서 중증 설사가 발생하였다. 장폐색이 있는 환자에게는 이 약을 투여해서는 안 된다. 이상반응 2-4등급의 설사가 발생하면 이 약의 투여를 보류한다. 자연 발현 설사가 발생한 경우에는 중증도와 상관없이 로페라마이드를 투여한다. 조기 발현 설사가 발생한 경우, 사용이 금지되어 있지 않은 경우에만 하하여 아트로핀을 투여한다.
 - 3) 이리노테칸염산염은 중증 및 치명적인 간질성 폐질환을 일으킬 수 있으므로 신구 또는 진행성 호흡곤란, 기침, 발열이 있거나, 간질성 폐질환 진단 대기 중인 환자에게는 이 약의 투여를 보류한다. 간질성 폐질환의 진단이 확정된 환자는 이 약의 투여를 중단한다.
 - 4) 이 약은 폐색전증, 정맥 혈전증 및 동맥성 혈전증과 같은 혈전색전증과 관련이 있다. 기저 중앙뿐만 아니라 여러 위험인자가 있는 환자를 확인하기 위하여 병력을 철저히 확인해야 한다. 환자에게 혈전색전증의 징후와 증상에 대하여 알려주어야 하며, 이러한 징후와 증상이 발생할 경우, 즉시 전문의 또는 간호사에게 알려도록 권고해야 한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

이 약의 주성분이나 부형제에 대해 과민증이 있는 환자

3. 이상반응

NAPOLI-1 임상시험(젬시타빈을 투여 받은 적이 있는 전이성 췌장암 환자 대상 치료적확증 임상시험)에서 노출시간의 중앙값은 ONIVYDE/5-FU/LV 시험군이 9주, ONIVYDE군이 9주, 5-FU/LV군이 6주였다.

이 약의 가장 흔한 이상반응(20% 이상)은 설사, 피로/무력증, 구토, 오심, 식욕감소, 구내염, 발열이었다. 가장 흔하고 중증 비정상 수치로 보인 실험실 검사 항목(이상반응 3 또는 4등급에서 10% 이상)은 림프구감소증과 호중구감소증이었다. 가장 흔한 중대한 이상반응(2% 이상)은 설사, 구토, 발열성 호중구감소증 또는 호중구감소성 패혈증, 오심, 발열, 패혈증, 탈수, 패혈성 쇼크, 폐렴, 급성 신부전, 혈소판감소증이었다.

임상시험에서 이 약을 투여받은 환자의 11%는 이상반응으로 인해 이 약의 투여를 영구적으로 중단하였다. 이 약의 투여 중단을 초래한 이상반응 중 발생 빈도가 가장 높은 이상반응은 설사, 구토, 패혈증이었다. 33%의 환자가 용량감량을 경험하였는데 감량의 원인이 된 빈발하는 이상반응은 호중구감소증, 설사, 오심, 빈혈이었다. 시험군의 62%는 이상반응으로 인해 이 약의 투여를 보류하거나 투여를 지연시켰다. 투여 중단이나 지연을 요하는 이상반응 중 발생 빈도가 높은 가장 이상반응은 호중구감소증, 설사, 피로, 구토, 혈소판감소증이었다.

NAPOLI-1에서 5-FU/LV군과 비교하여 ONIVYDE/5-FU/LV 시험군에서 발생률이 더 높았던 이상반응(이상반응 1-4등급에서 5% 이상 또는 이상반응 3-4등급에서 2% 이상 차이)의 빈도 및 중증도는 표 1과 같다.

표 1: ONIVYDE/5-FU/LV 시험군에서 더 높은 발생률을 나타낸 이상반응(이상반응 1-4등급에서 5% 이상 또는 이상반응 3-4등급에서 2% 이상 차이)

이상반응	ONIVYDE/5-FU/LV (N=117)		5-FU/LV (N=134)	
	1-4등급 (%)	3-4등급 (%)	1-4등급 (%)	3-4등급 (%)
위장관계				
설사	59	13	26	4
조기 발현 설사 ^{b)}	30	3	15	0
지연 발현 설사 ^{c)}	43	9	17	4
구토	52	11	26	3
오심	51	8	34	4
구내염 ^{d)}	32	4	12	1
감염	38	17	15	10
패혈증	4	3	2	1
발열성 호중구감소증/ 호중구감소성 패혈증 ^{e)}	3	3	1	0
위장염	3	3	0	0
정맥 카테터 관련 감염	3	3	0	0
전신 및 투여부위 상태				
피로/무력증	56	21	43	10
발열	23	2	11	1
대사 및 영양				
식욕감소	44	4	32	2
체중감소	17	2	7	0
탈수	8	4	7	2
피부 및 피하조직				
탈모	14	1	5	0

^{a)} NCI 이상반응 공통용어 기준(CTCAE) 버전 4.0에 따른

^{b)} 조기 발현 설사 : 이 약 투여 24 시간 이내 발현

^{c)} 지연 발현 설사 : 이 약 투여 1일 후 발현

^{d)} 구내염, 아프타 구내염, 구강궤양 형성, 점막염증 포함

^{e)} 발열성 호중구감소증 포함

콜린성 반응: 이 약은 비명, 침분비 증가, 홍조, 서맥, 동공수축, 눈물분비, 발한, 복부경련을 수반한 장 연동항진, 조기 발현 설사 증상을 보이는 콜린성 반응을 일으킬 수 있다. NAPOLI-1에서 조기 발현 설사 외 이상반응 1 또는 2등급의 콜린성 증상은 이 약을 투여 받은 환자 12명(4.5%)에서 발생하였다. 이들 12명 중 6명은 아트로핀을 투여 받았고, 이 6명 중 1명은 설사 이외의 콜린성 증상으로 인해 아트로핀을 투여 받았다.

주입반응: 이 약의 투여 당일에 발생한 발진, 두드러기, 눈주위 부종 또는 가려움증과 같은 주입반응은 이 약을 단독투여한 환자 또는 이 약과 5-FU/LV를 병용투여한 환자의 3%에서 보고되었다.

호흡기, 흉부 및 종격동 장애: 이 약 투여 중 흔한 빈도로 폐색전증이 보고되었다. (≥1/100 ~ <1/10)

혈관 질환: 이 약 투여 중 흔한 빈도로 색전증, 심정맥 혈전증이 보고되었다. (≥1/100 ~ <1/10)

5-FU/LV 투여군과 비교하여 ONIVYDE/5-FU/LV 시험군에서 5% 이상 발생률이 더 높게 나타난 실험실 검사 수치 비정상 항목은 아래 표와 같다.

표 2: ONIVYDE/5-FU/LV 시험군에서 5% 이상 발생률이 더 높게 나타난 실험실 검사 비정상 수치 항목^{a, b)}

실험실검사 비정상 수치	ONIVYDE/5-FU/LV (N=117)		5-FU/LV (N=134)	
	1-4등급 (%)	3-4등급 (%)	1-4등급 (%)	3-4등급 (%)
혈액검사				
빈혈	97	6	86	5
림프구감소증	81	27	75	17
호중구감소증	52	20	6	2
혈소판감소증	41	2	33	0
간				
ALT 증가	51	6	37	1
저알부민혈증	43	2	30	0
대사				
저마그네슘혈증	35	0	21	0
저칼륨혈증	32	2	19	2
저칼슘혈증	32	1	20	0
저인산혈증	29	4	18	1
저나트륨혈증	27	5	12	3
신장				
크레아티닌 증가	18	0	13	0

^{a)} NCI 이상반응 공통용어 기준(CTCAE) 버전 4.0에 따른, 최저 등급 표시.

^{b)} 베이스트라인과 베이스라인 이후 측정치가 최소 1개 이상 있는 환자의 수를 근거로 한 %.

4. 일반적 주의

1) 호중구감소증

이 약은 중증 내지 생명을 위협하는 호중구감소증 및 치명적인 호중구감소성 패혈증을 일으킬 수 있다. NAPOLI-1에서 이 약을 투여 받은 환자 중 치명적인 호중구감소성 패혈증의 발생률은 0.8%로, ONIVYDE/5-FU/LV 시험군 117명 중 1명과 ONIVYDE군 147명 중 1명에서 발생하였다. 중증 내지 생명을 위협하는 호중구감소증은 5-FU/LV군의 2%에서 발생한 것에 비해 ONIVYDE/5-FU/LV 시험군의 20%에서 발생하였다. 이상반응 3 또는 4등급의 발열성 호중구감소증 또는 호중구감소성 패혈증은 ONIVYDE/5-FU/LV 시험군의 3%에서 발생하였고, 5-FU/LV군에서는 발생하지 않았다.

ONIVYDE/5-FU/LV 시험군에서 이상반응 3 또는 4등급의 호중구감소증의 발생률은 백인 환자(73명 중 13명 (18%))에 비해 아시아인 환자(33명 중 18명 (55%))에서 더 높았다. 발열성 호중구감소증 및 호중구감소성 패혈증은 백인 환자의 1%에서 보고된 것에 비해 아시아인 환자의 6%에서 보고되었다.

매 투여주기의 1일차와 8일차에 전혈구수를 모니터링하고, 만약 임상적으로 필요할 경우, 더 자주 모니터링한다. 절대 호중구수(ANC)가 1500/mm³ 미만이거나, 발열성 호중구감소증이 발생한 경우, 이 약의 투여를 보류한다. 절대 호중구수가 1500/mm³ 이상이 되면 이 약 투여를 재개한다. 이상반응 3-4등급의 호중구감소증 또는 발열성 호중구감소증이 발생한 경우, 회복 후 투여 시 용법용량의 용량조정 표에 따라 감량한다.

2) 중증 설사

이 약은 중증 및 생명을 위협하는 설사를 일으킬 수 있다. 장폐색이 있는 환자에게는 이 약을 투여해서는 안 된다.

중증 내지 생명을 위협하는 설사는 자연 발현 설사(항암화학요법 후 24시간 이후 발현)와 조기 발현 설사(항암화학요법 24시간 이내 발현, 때때로 콜린성 반응을 다른 증상과 함께 발생) 중 하나를 나타낸다. 한 환자가 조기 및 자연 발현 설사를 모두 경험할 수도 있다.

NAPOLI-1에서 이상반응 3 내지 4등급의 설사는 5-FU/LV군의 4%에서 발생한 것에 비해, ONIVYDE/5-FU/LV 시험군의 13%에서 발생하였다. 이상반응 3 내지 4등급의 자연 발현 설사의 발생률은 ONIVYDE/5-FU/LV 시험군에서는 9%였으며, 5-FU/LV군에서는 4%였다. 이상반응 3 내지 4등급의 조기 발현 설사의 발생률은 ONIVYDE/5-FU/LV 시험군에서 3%였으며, 5-FU/LV군에서는 없었다. 구토, 오심 또는 중증의 설사로 인해 수분이 손실된 환자에서 급성신부전증이 보고되었다(ONIVYDE/5-FU/LV 시험군의 5.1%).

NAPOLI-1에서 ONIVYDE/5-FU/LV 시험군 중 34%는 자연 발현 설사로 로페라마이드를 투여 받았고, 26%는 조기 발현 설사로 아트로핀을 투여 받았다. 이상반응 2-4등급의 설사가 발생하면 이 약의 투여를 보류한다. 모든 중증도의 조기 발현 설사는 임상적으로 사용이 금지되지 않은 경우, 아트로핀 0.25 mg ~ 1 mg을 정맥 또는 피하 투여한다. 이상반응 1등급의 설사로 회복된 후에는 용법용량의 용량조정 표에 따라 감량한다.

5. 상호작용

1) 비리포좀화 이리노테칸의 투여 시, 항경련제 페니토인과 같은 강력한 CYP3A4 유도제를 병용하여 투여한 성인환자와 소아환자에서 이리노테칸이나 그 활성 대사산물인 SN-38에 대한

노출이 상당히 감소하였다. 가능하다면 강력한 CYP3A4 유도제(예, 리팜핀, 페니토인, 카르바마제핀, 리파부틴, 리파펜틴, 페노바르비탈, St. John's wort 함유제제)의 병용을 피한다. 이 약 치료를 시작하기 최소 2주 전에 효소를 유도하지 않는 치료법으로 대체한다.

2) 비리포좀화 이리노테칸의 투여 시, CYP3A4 및 UGT1A1 저해제인 케토코나졸을 병용하여 투여 받은 환자는 이리노테칸과 그 활성대사물인 SN-38에 대한 노출이 증가하였다. 이 약을 다른 CYP3A4 저해제 (예, 클라리트로마이신, 인디나비어, 이트라코나졸, 로피나비어, 네파조돈, 넬피나비어, 리토나비어, 사퀴나비어, 텔라프리비어, 보리코나졸) 또는 UGT1A1 저해제(예, 아타자나비어, 겐피프로질, 인디나비어, 레고라페닙)와 병용 투여하면 이리노테칸이나 그 활성대사물인 SN-38에 대한 전신노출이 증가될 수 있다. 가능하다면 강력한 CYP3A4 또는 UGT1A1 저해제의 사용을 피한다. 이 약 치료를 시작하기 최소 1주 전에 강력한 CYP3A4 저해제 투여를 중단한다.

6. 임부, 수유부에 대한 투여

1) 남성 및 여성에서의 피임

이 약을 가임기 여성에게 투여 시, 이 약 투여 중 및 마지막 투여 후 1개월 동안 효과적인 피임을 해야 한다. 이 약은 유전 독성의 가능성이 있기 때문에, 남성이 가임기 여성과 성관계를 가질 경우, 이 약 투여 중 및 마지막 투여 후 4개월 동안 적절한 피임법을 사용해야 한다.

2) 임부: 이 약이 명백히 필요하지 않는 한 임부에게 투여하지 않는다. 만약, 임신 중에 사용하거나 치료 중, 임신되는 경우, 태아에 미치는 잠재적 위험성에 대해 알려주어야 한다.

이리노테칸염산염의 동물실험 자료와 이 약의 작용기전에 따르면, 이 약을 임부에게 투여 시 태아에게 위험을 초래할 수 있다. 임부에게 투여한 정보는 없지만, 사람에게 이 약 무수물로서 70 mg/m²을 투여 시의 이리노테칸 노출보다 더 낮은 이리노테칸 노출용량에서 기관 형성이 진행 중인 임신한 랫드 및 토끼에서 배태자독성 및 최기형성이 관찰되었다.

나노리포좀이리노테칸이 생식 및 태아 발달에 미치는 영향을 평가한 동물 연구는 실시된 바 없지만, 이리노테칸염산염으로 실시한 연구는 있다. 이리노테칸은 정맥 투여 후 랫드의 태반을 통과한다.

기관형성기 동안 이리노테칸을 랫드와 토끼에게 1일 6 mg/kg 용량으로 정맥 투여한 결과, 착상 후 손실이 증가하였고, 생존 태자수가 감소하였다. 랫드에 대한 다른 연구에서 이 용량은 이 약을 70 mg/m² 용량으로 투여 받은 환자에서 곡선하면적(AUC)에 근거한 이리노테칸 노출의 약 0.002배의 이리노테칸 노출이었다.

이리노테칸염산염을 1일 1.2 mg/kg(이 약 투여 시, AUC에 근거한 이리노테칸에 대한 임상 노출의 약 0.0002배)보다 높은 용량으로 투여한 결과, 랫드에서 구조 이상과 성장 지연이 발생하였다. 기형발생 효과는 외표이상, 내장기형 및 골격기형을 포함하였다. 기관형성기부터 이유기까지 이리노테칸염산염을 랫드 어미에게 1일 6 mg/kg 용량으로 투여한 결과, 차세대에서 학습능력 저하 및 암컷 체중감소가 나타났다.

3) 수유부: 이 약을 수유부에게 투여 시 모유수유 중인 유아에게 중대한 이상반응이 발생할 가능성이 있기 때문에, 이 약을 투여 중 및 마지막 투여 후 1개월 동안 모유수유를 중단하도록 한다.

이 약, 이리노테칸 또는 그 활성대사물인 SN-38이 모유에 존재하는지, 또는 수유 중인 유아나 모유의 생산에 영향을 미치는지에 관한 정보는 없지만 동물실험에서 이리노테칸이 랫드의 유즙에 존재하는 것이 보고되었다 (방사성표지된 이리노테칸염산염을 정맥 투여한지 5분 이내에 랫드 유즙에서 방사능이 나타났으며, 투여 4시간 후 혈장 농도 대비 최대 65배 농축되었다).

7. 소아에 대한 투여

이 약의 소아에 대한 안전성·유효성이 확립되어 있지 않다.

8. 고령자에 대한 투여

임상시험(NAPOLI-1)에서 이 약을 단독으로 투여 받거나, 5-FU/LV과 병용하여 투여 받은 환자 264명 중 49%가 65세 이상이었고, 13%가 75세 이상이었다. 고령자에서 전반적인 안전성 및 유효성의 차이가 관찰되지 않았다.

9. 간장애 및 신장애 환자에 대한 투여

간장애 및 신장애 환자에서 이 약의 안전성·유효성은 확립되지 않았다.

10. 과량투여시의 처치

이 약 과량투여 시 효과적인 치료방법으로 알려진 치료는 없다.

11. 적응상의 주의

1) 조제

- 바이알에서 이 약의 계산된 용량을 취한다. 이 약은 5% 포도당 주사액이나 0.9% 염화나트륨 주사액 500mL에 희석한 후, 위아래로 부드럽게 뒤집으며 혼합한다.

- 희석 용액은 차광하여 보관한다.

- 희석 용액은 실온에서 보관 시 조제 4시간 이내에 투여하거나, 냉장조건(2°C - 8°C)에서 보관 시 조제 24시간 이내에 투여한다. 투여 시에는 희석 용액이 실온이 되도록 한 다음 투여한다.

- 얼리지 않는다.

2) 투여

- 희석 용액은 90분에 걸쳐 점적 정맥주사한다. 인라인 필터를 사용해서는 안 된다. 사용 후 남은 약은 폐기한다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항

이 약은 세포독성이 있기 때문에 규정에 따라 취급하고 임부는 이 약을 취급해서는 안된다.

■ 포장단위 : 43.3mg / 10 mL X 1 Vial

■ 저장방법 : 차광밀봉 냉장보관 (2°C - 8°C), 얼리지 말 것

■ 제조자

일부공정위탁제조 : Ipsen Bioscience, One Kendall Square Campus, 1 Kendall Square Suite B7401, Cambridge, MA02139, 미국

일부공정위탁제조 : Ajinomoto Althea, Inc., 11040 Roselle Street, San Diego, CA 92121, 미국

일부공정위탁제조 : Baxter Oncology GmbH, Kantstrasse 2, 33790 Halle / Westfalen, 독일

■ 수입자: 한국세르비에(주) 서울시 영등포구 여의대로 24, 23층

※ 사용기한이 경과되었거나 변질, 부패, 오염되었거나 손상된 의약품은 구입처 및 의약품 판매업자를 통해 교환 받으실 수 있습니다.

※ 본 의약품을 사용하기 전에 첨부문서를 주의 깊게 읽고, 첨부 문서를 의약품과 함께 보관하십시오.

※ 의약품을 어린이 손에 닿지 않게 보관하여야 합니다.

※ 의약품 사용 후 부작용 발생 시 한국 의약품안전관리원에 피해구제 신청을 할 수 있습니다.

(피해구제 상담: 14-3330, 의약품 부작용신고·피해구제 상담: 1644-6223)

※ 이 첨부 문서 작성일자 (2021년 6월 9일) 이후에 변경된 내용은 식품의약품안전처 의약품통합정보시스템(nedrug.mfds.go.kr) 또는 수입자 웹사이트(www.servier.co.kr)를 참조하시기 바랍니다.

※ 소비자상담 또는 제품문의 : 02-3415-8500