

이 첨부문서는 2024년 1월 23일
(사용기한 2026년 1월 21일, 용
기·포장에서 확인 가능)에 제조한
의약품부터 적용되는 최신의 허가
사항이 반영된 내용으로, 이전 제
조된 제품의 내용은 다음 링크를
통해 확인할 수 있습니다.

이전 첨부문서 :

[http://www.donga-st.com/
QR/maintasol_e-label_old.
pdf](http://www.donga-st.com/QR/maintasol_e-label_old.pdf)

메인타[®] 주사액

페메트렉시드이나트륨2.5수화물

100mg/2mL,

800mg/16mL

전문의약품
정 주 용

cc[®]
소비자중심
공정거래위원회

[제품명]

메인타주사액100밀리그램(페메트렉시드이나트륨2.5수화물),
메인타주사액800밀리그램(페메트렉시드이나트륨2.5수화물)

[원료약품 및 분량] 1mL 중

메인타주사액 100mg/2mL

- 유효성분 : 페메트렉시드이나트륨2.5수화물(EP) … 60.41mg
(페메트렉시드로서 50mg)
- 첨가제(부형제) : D-만니톨 50mg
- 첨가제(용제) : 주사용수
- 기타 첨가제 : 건조아황산나트륨, 수산화나트륨, 아세틸시스테인, 염산

메인타주사액 800mg/16mL

- 유효성분 : 페메트렉시드이나트륨2.5수화물(EP) … 60.41mg
(페메트렉시드로서 50mg)
- 첨가제(부형제) : D-만니톨 50mg
- 첨가제(용제) : 주사용수
- 기타 첨가제 : 건조아황산나트륨, 수산화나트륨, 아세틸시스테인, 염산

[성상]

무색 내지 미황색의 투명한 액이 무색투명한 바이알에 든 주사제

[효능·효과]

흉막 중피종

- 화학 요법을 받은 적이 없는 수술 불가능한 악성 흉막 중피종 환자에게 시스플라틴과 병용하여 사용
- 비소세포폐암
- 편평상피세포 조직을 갖는 경우를 제외한 국소 진행성 혹은 전

이성 비소세포폐암 환자에게 일차치료제로서 시스플라틴과 병용하여 사용

- 이전 화학요법 실시 후, 편평상피세포 조직을 갖는 경우를 제외한 국소 진행성 혹은 전이성 비소세포폐암 환자에게 단독요법으로 사용
- 백금계 약물을 기본으로 하는 1차 화학요법의 4주기 이후 질병 진행이 없는, 편평상피세포 조직을 갖는 경우를 제외한 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암 환자의 유지요법
- EGFR 또는 ALK 변이가 없는 전이성 비편평 비소세포폐암 환자에서의 1차 치료로서 펜브롤리주맙 및 백금 화학요법과의 병용 요법

[용법·용량]

이 약은 항암 화학 요법에 대한 자격을 갖춘 의사의 감독 하에 투여되어야 합니다. 이 약은 사용상의 주의사항의 8. 적용상의 주의 항에 따라 준비하여야 합니다.

1. 시스플라틴과 병용요법

비소세포폐암 및 악성 흉막 중피종 : 이 약의 권장 용량은 $500 \text{ mg}/\text{m}^2$ (체표면적)으로 각 21일 주기 중 제1일에 10분 동안 정맥내 주입으로 투여합니다. 시스플라틴의 권장 용량은 $75 \text{ mg}/\text{m}^2$ (체표면적)으로 각 21일 주기중 제1일에 이 약의 주입을 완료하고, 약 30분 후 2시간에 걸쳐 정맥내 주입으로 투여합니다. 환자들은 시스플라틴 투여 전 및/또는 후에 적절한 항구토 치료와 수액 보충(hydration)을 받아야 합니다.

2. 단독요법

비소세포폐암 : 이 약의 권장 용량은 $500 \text{ mg}/\text{m}^2$ (체표면적)으로 각 21일 주기중 제1일에 10분 동안 정맥내 주입으로 투여합니다.

3. 펜브롤리주맙 및 백금 화학요법제와의 병용요법

병용요법으로 투여하기 위해서는 해당 병용 약제의 허가사항을 참고합니다. 이 약을 펜브롤리주맙 및 백금 화학요법제와 병용하여 투여하는 경우 펜브롤리주맙이 먼저 투여되어야 합니다.

4. 투여전 주의사항 (premedication regimen)

1) 피부 반응의 발생과 중증도를 줄이기 위해, 이 약 투여 전일, 당일, 다음 날 코르티코스테로이드를 투여합니다. 코르티코스테로이드는 1일 2회 경구투여 하는 덱사메타손 4 mg 과 동등해야 합니다.

2) 독성을 줄이기 위해, 이 약으로 치료를 받는 환자는 비타민 보충제도 투여 받아야 합니다. 경구용 엽산 또는 엽산(350-1000 마이크로그램)을 함유한 종합 비타민을 매일 투여해야

합니다. 이 약 초회 투여 전 7일 동안 최소한 5회 엽산을 복용해야 하며, 치료 전체 기간과 이 약 최종 투여 후 21일 동안 복용을 지속해야 합니다.

- 3) 이 약 초회 투여 전 1주 이내에 1회, 그 후로는 매 3주기마다 1회씩, 비타민 B12(1000 마이크로그램) 근육 주사를 맞아야 합니다. 3주기마다 맞는 비타민 B12 주사는 이 약 투여와 같은 날 주사할 수 있습니다.

5. 모니터링

이 약을 투여하는 환자는 투여 전에 differential white cell count (WCC)와 혈소판 수치를 포함하여 전혈구 수(complete blood count)를 모니터링해야 합니다. 각각의 화학요법을 투여하기 전에 혈액 화학 검사를 수집하여 신기능과 간 기능을 평가해야 합니다. 어떤 화학 요법 주기든지 시작하기 전에는 환자는 다음 조건을 만족해야 합니다.

절대 호중구 수 (Absolute Neutrophil Count (ANC))	$\geq 1500 \text{ cells/mm}^3$
혈소판	$\geq 100,000 \text{ cells/mm}^3$
크레아티닌 클리어런스	$\geq 45 \text{ ml/min}$
총빌리루빈	$\leq \text{정상 상한의 } 1.5\text{배}$
Alkaline phosphatase (AP), aspartate transaminase (AST 혹은 SGOT), alanine transaminase (ALT 혹은 SGPT)	$\leq \text{정상 상한의 } 3\text{배}$ $\leq \text{정상 상한의 } 5\text{배}^*$ (* 간종양이 있는 경우)

6. 용량 조절

그 다음 주기를 시작할 때, 용량 조절은 이전 주기의 최저 혈액학 수치 또는 최대 비혈액학 독성에 기초해야 합니다. 충분한 회복 시간을 갖기 위해 치료를 연장할 수 있습니다. 환자가 회복되면 이 약 단독 요법 혹은 시스플라틴과 병용요법에 적용할 수 있는 표 1, 2, 3 지침을 사용하여 치료를 다시 시작합니다.

표 1. 이 약(단독 요법 혹은 병용요법)과 시스플라틴을 위한 용량 조절표 – 혈액 독성

최저 ANC < 500 / mm^3 및 최저 혈소판 $\geq 50,000 / \text{mm}^3$	이전 용량의 75 % (이 약과 시스플라틴 모두)
최저 ANC와 상관 없이 최저 혈소판 < 50,000 / mm^3	이전 용량의 75 % (이 약과 시스플라틴 모두)

최저 ANC와 상관 없이 최저 혈소판 < 50,000 /mm ³ 및 출혈 ^a	이전 용량의 50 % (이 약과 시스플라틴 모두)
--	--------------------------------

^a 이러한 기준은 CTC 2등급 이상의 출혈에 대한 National Cancer Institute Common Toxicity Criteria, CTC v2.0 을 만족하는 것입니다.

환자가 3등급 이상의 비혈액학 독성(신경 독성 제외)을 나타낼 경우 해당 환자의 치료 전 수치 또는 그 이하로 떨어져 회복될 때까지 이 약 투여를 보류해야 합니다. 치료는 표 2 지침에 따라 재개해야 합니다.

표 2. 이 약(단독 요법 혹은 병용 요법)과
시스플라틴 용량 조절표 – 비혈액학 독성 ^{a, b}

	이 약 용량 (mg/m ²)	시스플라틴 용량 (mg/m ²)
점막염을 제외한 모든 3, 4 등급 독성	이전 용량의 75 %	이전 용량의 75 %
(등급과 상관 없이) 입원을 요하는 모든 설사 또는 3, 4 등급의 설사	이전 용량의 75 %	이전 용량의 75 %
3, 4 등급 점막염	이전 용량의 50 %	이전 용량의 100 %

^a National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (CTC)

^b 신경 독성 제외

신경 독성의 경우, 이 약과 시스플라틴의 권장 용량 조절 방법이 표3에 나와 있습니다. 3, 4 등급 신경 독성이 관찰된 경우 환자는 치료를 중단해야 합니다.

표 3. 이 약(단독 요법 혹은 병용 요법)과
시스플라틴의 용량 조절 – 신경 독성

CTC* 등급	이 약 용량 (mg/m ²)	시스플라틴 용량 (mg/m ²)
0-1	이전 용량의 100%	이전 용량의 100%
2	이전 용량의 100%	이전 용량의 50%

* Common Toxicity Criteria (CTC)

2회 감량 후 3, 4 등급의 혈액학 또는 비혈액학 독성을 경험하거나 3, 4 등급 신경 독성이 관찰될 경우 즉시 이 약 치료를 중단해야 합니다.

- 고령자에 대한 투여

임상 시험에서 65세 이상 환자가 65세 미만 환자에 비해 이상 반응 위험이 증가하지는 않았습니다. 전체 환자에 대해 권장되는 감량 이외의 용량조절은 필요하지 않습니다.

- 소아와 청소년에 대한 투여

이 약은 18세 미만 환자에 대한 안전성과 유효성이 확립되어 있지 않으므로 해당 환자군에 대해서는 권장되지 않습니다.

- 신장애 환자에 대한 투여 (Standard Cockcroft and Gault formula or Glomerular Filtration Rate measured Tc99m-DPTA serum clearance method)

이 약은 주로 신배설에 의해 대사되지 않은 채 배설됩니다. 임상 시험에서 크레아티닌 클리어런스가 45 ml/min 이상인 환자는 전체 환자에 대해 권장되는 감량 이외의 용량 조절이 필요하지 않았습니다. 크레아티닌 클리어런스가 45 ml/min 미만인 환자에서의 사용자료는 충분하지 않으므로 사용이 권장되지 않습니다.

- 간장애 환자에 대한 투여

AST (SGOT), ALT (SGPT), 총 빌리루빈과 이 약의 약동학 사이에는 어떠한 관계도 없는 것으로 확인되었습니다. 그러나 빌리루빈치가 정상 상한의 1.5배 이상 및/또는 transaminase치가 정상 상한의 3.0배 이상(간 전이 없음) 또는 정상 상한의 5.0배 이상(간 전이 있음)인 간장애 환자에 대해서는 특별히 연구된 적이 없습니다.

[사용상의 주의사항]

1. 다음 경우에는 투여하지 마십시오.

- 1) 이 약 또는 부형제 성분에 대해 과민증 환자
- 2) 황열병(yellow fever) 백신의 동시 접종

2. 경고 및 다음 환자에는 신중히 투여하십시오.

- 1) 이 약은 호중구감소증, 혈소판감소증, 빈혈 등에서 입증되듯이 골수기능을 억제할 수 있습니다. 골수 억제는 일반적으로 용량 제한적인 독성(dose-limiting toxicity)입니다. 치료기간 동안 환자에게 골수 억제에 대하여 모니터링해야 하고, 절대 호중구수가 (absolute neutrophil count (ANC))가 1500 cells/mm³ 이상으로 돌아가고 혈소판 수치가 100,000 cells/mm³ 이상으로 회복될 때까지 이 약을 투여해서는 안됩니다. 다음 주기에서, 감량은 이전 주기에 나타난 최저 ANC와 혈소판 수치, 그리고 최대 비혈액학 독성을 바탕으로 합니다.

- 2) 3상 중피종 시험에서 엽산과 비타민 B12를 전투여했을 경우 전반적으로 독성이 감소했고, 호중구 감소증, 발열성 호중구 감소증, 3/4 등급 호중구 감소증으로 인한 감염과 같은 3/4 등급 혈액학, 비혈액학 독성이 감소했습니다. 따라서, 치료 관련 독성을 줄이기 위한 예방 조치로서 엽산과 비타민 B12를 복용하도록 지도해야 합니다.
- 3) 코르티코스테로이드를 전투여하지 않은 환자에서 피부 반응이 보고되었습니다. 덱사메타손(혹은 그와 동등한)으로 전투여할 경우 피부 반응의 발생과 중증도가 감소될 수 있습니다.
- 4) 크레아티닌 클리어런스가 45 ml/min 미만인 환자에 대하여 충분한 환자수로 연구가 되지 않았습니다. 따라서 크레아티닌 클리어런스가 45 ml/min 미만인 환자에게는 이 약의 사용이 권장되지 않습니다.
- 5) 경증에서 중등도의 신부전 환자(크레아티닌 클리어런스가 45 - 79 ml/min)는 이부프로펜과 같은 비스테로이드 성 항염증제(non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs))와 아스피린(매일 1.3g 이상) 투여를 이 약의 투여 2일 전부터 투여 후 2일 동안 피해야 합니다. 경증에서 중등도의 신부전 환자는, 이 약을 투여하기 최소한 5일 전부터 투여 후 최소한 2일 동안은 반감기가 긴 NSAIDs의 투여를 중단해야 합니다.
- 6) 페메트렉시드 단독 요법 또는 다른 화학 요법 제제와 함께 사용시 급성 신부전을 포함하여, 중증의 신장애 발생이 보고되었습니다. 이러한 증상이 발생한 환자는 대부분 이전에 탈수 또는 기존에 존재하는 고혈압 또는 당뇨병 등 신장애 발생에 대한 위험 요인을 갖고 있었습니다. 신성 요붕증과 세뇨관 괴사는 페메트렉시드 단독 요법 또는 다른 화학 요법 제제와 사용 시 시판 후 설정에서도 보고되었습니다. 이러한 반응 대부분은 페메트렉시드 투여 중단 후 해결되었습니다. 이 약을 투여 받는 환자에 대해 급성 세뇨관 괴사, 신장 기능 저하 및 신성 요붕증의 징후 및 증상(예 : 고나트륨 혈증)을 정기적으로 모니터링 해야 합니다.
- 7) 흉막 삼출이나 또는 복수와 같은 3차 공간 체액(third space fluid)이 이 약에 미치는 영향에 대해 완전히 밝혀지지 않았습니다. 안정된 3차 공간 체액 저류가 있는 31명의 고형암 환자를 대상으로 한 페메트렉시드의 제 2상 시험에서 3차 공간의 체액 저류가 없는 환자와 비교할 때 이 약의 용량-정상화 혈장 농도 또는 청소율에서 차이가 없는 것으로 나타났습니다. 따라서 이 약 투여 전에 3차 공간 체액을 배액하는 것

을 고려해야 하지만, 필수적은 아닙니다.

- 8) 시스플라틴과 병용 투여로 인해 위장관계 독성이 나타나 심각한 탈수가 관찰되었습니다. 따라서 치료 전 및/혹은 치료 후 적당한 항구토 치료와 적절한 수분 공급을 실시해야 합니다.
- 9) 심근 경색과 뇌혈관 증상을 포함한 심각한 심혈관계 증상이 이 약 임상시험 기간 동안 드물게 보고되었으며, 주로 다른 세포 독성 제제와 병용투여하였을 때 나타났습니다. 이러한 증상이 관찰된 환자는 대부분 이전에 이미 심혈관계 위험 요인을 갖고 있었습니다.
- 10) 암 환자는 면역 억제 상태가 되기 쉽습니다. 따라서 약독화 생균 백신(황열병 제외)을 동시에 사용하는 것은 권장되지 않습니다.
- 11) 이 약은 유전적 손상을 입힐 수 있습니다. 성적으로 성숙한 남성은 치료 기간과 치료 후 6개월까지 아이를 만들지 않도록 권장됩니다. 피임 조치 혹은 절제가 권장됩니다. 이 약의 치료는 비가역적 불임을 유발할 수 있으므로 남성은 치료를 시작하기 전 정자 저장에 대한 상담을 구하도록 권장됩니다. 가임 여성은 이 약을 투여하기 전에 임신 진단 검사를 통해 임신 여부를 확인합니다. 가임 여성은 이 약 치료 기간과 치료 종료 후 6개월 까지의 기간 동안 효과적으로 피임해야 합니다.
- 12) 페메트렉시드 치료 전, 치료 동안 또는 치료 후에 방사선 치료를 받은 환자에서 방사선 폐렴 (radiation pneumonitis)의 증례들이 보고되었습니다. 이러한 환자들에게 특별히 주의를 기울여야 하며 다른 방사선 민감 제제들을 이용할 때 주의를 기울여야 합니다. 수 주 또는 몇 년 전에 방사선 요법을 받은 적이 있는 환자에서 방사선 리콜(radiation recall)이 보고되었습니다.
- 13) 이 약은 건조아황산나트륨이 함유되어 있어 아나필락시와 같은 알레르기를 일으킬 수 있으며 일부 감수성 환자에서는 생명을 위협할 정도 또는 이보다 약한 천식발작을 일으킬 수 있습니다. 일반 사람에서의 아황산감수성에 대한 총괄적인 빈도는 알려지지 않았으나 낮은 것으로 보이며 아황산감수성은 비천식환자보다 천식환자에서 빈번한 것으로 나타났습니다.

3. 이상 반응

<흉막 중피종>

아래 표는 시스플라틴과 이 약을 투여하도록 무작위 배정된 중

피종 환자 168명과 시스플라틴 단독 요법을 받도록 무작위 배정된 중피종 환자 163명 중 5% 초과에서 보고된 이상 반응의 빈도와 중증도를 나타낸 것입니다. 두 군 모두, 이전에 화학 요법을 받은 적이 없는 환자들이었고 엽산과 비타민 B12를 충분히 공급하였습니다.

기관 조직 분류	빈도	이상 반응*	Pemetrexed/cisplatin (N=168)		Cisplatin (N=163)	
			모든 등급의 독성 (%)	Grade 3-4의 독성 (%)	모든 등급의 독성 (%)	Grade 3-4의 독성 (%)
혈액 및 림프계 이상	매우 흔함	호중구/과립구 감소	56.0	23.2	13.5	3.1
		백혈구 감소	53.0	14.9	16.6	0.6
		헤모글로빈 감소	26.2	4.2	10.4	0.0
		혈소판 감소	23.2	5.4	8.6	0.0
눈의 이상	흔함	결막염	5.4	0.0	0.6	0.0
위장 관계 이상	매우 흔함	오심	82.1	11.9	76.7	5.5
		구토	56.5	10.7	49.7	4.3
		구내염/인두염	23.2	3.0	6.1	0.0
		식욕 부진	20.2	1.2	14.1	0.6
		설사	16.7	3.6	8.0	0.0
		변비	11.9	0.6	7.4	0.6
	흔함	소화 불량	5.4	0.6	0.6	0.0
전신 이상	매우 흔함	피로	47.6	10.1	42.3	9.2

대사 및 영양 이상	흔함	탈수	6.5	4.2	0.6	0.6
신경계 이상	매우 흔함	감각 신경 장애	10.1	0.0	9.8	0.6
	흔함	미각 장애	7.7	0.0***	6.1	0.0***
신장 및 뇌 이상	매우 흔함	크레아티닌 상승	10.7	0.6	9.8	1.2
		크레아티닌 클리어런스 감소**	16.1	0.6	17.8	1.8
피부 및 피하 조직 이상	매우 흔함	발진	16.1	0.6	4.9	0.0
		탈모	11.3	0.0***	5.5	0.0***

* 각 독성 등급은 National Cancer Institute CTC version 2를 참고함 ('크레아티닌 클리어런스 감소'라는 용어는 제외)

** 이 용어는 '신장/비뇨생식기 기타'에서 나온 용어임.

*** National Cancer Institute CTC v2.0에 따르면, 미각장애 및 탈모는 1 또는 2등급으로만 보고되어야 합니다.

'매우 흔함'은 10 % 이상; '흔함'은 1 % 이상, 10 % 미만으로 정의됨. 이 표에서는 이 약 및 시스플라틴과 관련이 있을 것으로 생각되는 모든 증상의 포함 기준을 5%로 하였습니다.

무작위 배정되어 시스플라틴과 이 약을 투여받은 환자의 1 % 이상, 5 % 이하 (흔한 이상반응)에서 보고된 임상적으로 관련 있는 CTC 독성으로는 AST, ALT, GGT의 증가, 감염, 발열, 발열성 호중구감소증, 신부전, 흉통, 담마진이 있습니다.

무작위 배정되어 시스플라틴과 이 약을 투여받은 환자의 1 % 미만(흔하지 않은 이상반응)에서 보고된 임상적으로 관련 있는 CTC 독성으로는 부정맥과 운동 신경 장애가 있습니다.

<이전 화학요법 실시 후, 국소 진행성 혹은 전이성 비소세포 폐암>

아래 표는 무작위 배정되어 이 약 단독 제제와 엽산 및 비타민 B₁₂ 보충제를 투여 받은 환자 265명과 무작위 배정되어 도세탁셀 단독 요법으로 치료한 환자 276명의 5% 초과에서 보고된

이상 반응의 빈도와 중증도를 나타낸 것입니다. 모든 환자는 국소 진행성 혹은 전이성 비소세포폐암으로 진단되었고 이전에 화학 요법을 받은 적이 있습니다.

기관 조직 분류	빈도	이상 반응*	Pemetrexed (N=265)		Docetaxel (N=276)	
			모든 등급의 독성 (%)	Grade 3-4의 독성 (%)	모든 등급의 독성 (%)	Grade 3-4의 독성 (%)
혈액 및 림프계 이상	매우 흔함	헤모 글로빈 감소	19.2	4.2	22.1	4.3
		백혈구 감소	12.1	4.2	34.1	27.2
		호중구/ 과립구 감소	10.9	5.3	45.3	40.2
	흔함	혈소판 감소	8.3	1.9	1.1	0.4
위장 관계 이상	매우 흔함	오심	30.9	2.6	16.7	1.8
		식욕 부진	21.9	1.9	23.9	2.5
		구토	16.2	1.5	12.0	1.1
		구내염/ 인두염	14.7	1.1	17.4	1.1
		설사	12.8	0.4	24.3	2.5
	흔함	변비	5.7	0.0	4.0	0.0
전신 이상	매우 흔함	피로	34.0	5.3	35.9	5.4
	흔함	발열	8.3	0.0	7.6	0.0
간담 관계 이상	흔함	SGPT (ALT) 상승	7.9	1.9	1.4	0.0
		SGOT (AST) 상승	6.8	1.1	0.7	0.0

피부 및 피하 조직 이상	매우 흔함	발진/ 표피탈락	14.0	0.0	6.2	0.0
	흔함	소양증	6.8	0.4	1.8	0.0
피부 및 피하 조직 이상	흔함	탈모	6.4	0.4**	37.7	2.2**

* 각 독성 등급은 National Cancer Institute CTC version 2를 참고함.

** National Cancer Institute CTC v2.0에 따르면, 탈모는 1 또는 2등급으로만 보고되어야 합니다.

'매우 흔함'은 10 % 이상; '흔함'은 1% 이상, 10% 미만으로 정의됨. 이 표에서는 이 약과 관련이 있을 것으로 생각되는 모든 증상의 포함 기준을 5%로 하였습니다.

이 약군에 무작위 배정된 환자의 1% 이상, 5% 이하 (흔한 이상반응)에서 보고된 임상적으로 관련있는 CTC 독성으로는 감각 신경 장애, 운동 신경 장애, 복통, 크레아티닌 증가, 발열성 호중구감소증, 호중구감소증을 동반하지 않은 감염, 알러지 반응/과민 반응, 다형 홍반이 있습니다. 이 약군에 무작위 배정된 환자의 1% 미만(흔하지 않은 이상반응)에서 보고된 임상적으로 관련있는 CTC 독성으로는 심실상(supraventricular) 부정맥이 있습니다.

임상적으로 관련있는 3, 4 등급의 실험실적 독성은, 3개의 이 약 단독 투여군 시험($n = 164$)에서 얻은 통합 2상 시험결과와 위에서 설명한 이 약의 단독 투여 3상 시험 사이에서 유사했습니다. 단, 호중구감소증(각각 12.8 % 대 5.3 %)과 알라닌 트랜스 아미나제 상승(각각 15.2 % 대 1.9 %)은 예외였습니다. 이러한 차이는 환자군의 차이에 기인할 가능성이 크며, 이는 2상 시험에는 화학 요법을 받은 적이 없는 환자와 기존 간 전이 및/또는 간 기능 검사 결과 비정상이었으며 이전에 많은 치료를 받았던 유방암 환자가 모두 포함되었기 때문입니다.

<국소 진행성 혹은 전이성 비소세포폐암>

아래의 표에서는 시스플라틴과 이 약을 투여하도록 무작위배정된 비소세포폐암 환자 839명 및 시스플라틴과 젠시타빈을 투여하도록 무작위배정된 비소세포폐암 환자 830명 중 5% 초과에서 보고된, 시험약과 관련되어 있을 가능성이 있는 것으로 사료되는 이상반응의 빈도 및 중증도를 보여주고 있습니다. 모든 환자들은 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암에 대한 초기

치료로서 시험 치료를 받았으며, 두 치료 집단 모두의 환자들은 엽산 및 비타민 B₁₂ 보충을 충분히 받았습니다.

기관 조직 분류	빈도	이상 반응**	Pemetrexed/ Cisplatin (N=839)		Gemcitabine/ Cisplatin (N=830)	
			모든 등급의 독성 (%)	Grade 3-4의 독성 (%)	모든 등급의 독성 (%)	Grade 3-4의 독성 (%)
혈액 및 림프계 이상	매우 흔함	헤모글로빈 감소	33.0*	5.6*	45.7*	9.9*
		백혈구 감소	17.8	4.8*	20.6	7.6*
		혈소판 감소	10.1*	4.1*	26.6*	12.7*
		호중구/과립구 감소	29.0*	15.1*	38.4*	26.7*
위장 관계 이상	매우 흔함	오심	56.1	7.2*	53.4	3.9*
		구토	39.7	6.1	35.5	6.1
		식욕 부진	26.6	2.4*	24.2	0.7
		변비	21.0	0.8	19.5	0.4
		구내염/인두염	13.5	0.8	12.4	0.1
		결장 루가 없는 설사	12.4	1.3	12.8	1.6
	흔함	소화 불량/ 속쓰림	5.2	0.1	5.9	0.0
전신 및 투여 부위 이상	매우 흔함	피로	42.7	6.7	44.9	4.9

신경계 이상	흔함	감각 신경 장애	8.5*	0.0*	12.4*	0.6*
		미각 장애	8.1	0.0***	8.9	0.0***
신장 및 뇨 이상	매우 흔함	크레 아티닌 증가	10.1*	0.8	6.9*	0.5
피부 및 피하 조직 이상	매우 흔함	탈모	11.9*	0.0***	21.4*	0.5***
	흔함	발진/ 표피 탈락	6.6	0.1	8.0	0.5

* Fisher의 정확도 검정을 이용하여 페메트렉시드/시스플라틴을 젠시타빈/시스플라틴과 비교하였을 때 P 값 < 0.05.

** 독성의 각 등급에 대해서는 National Cancer Institute CTC v2.0을 참조합니다.

*** National Cancer Institute CTC v2.0에 따르면, 미각 장애 및 탈모는 1 또는 2등급으로만 보고되어야 합니다.

‘매우 흔함’은 10 % 이상; ‘흔함’은 1 % 이상, 10 %미만으로 정의됨. 이 표에서는 이 약 및 시스플라틴과 관련이 있을 것으로 생각되는 모든 증상의 포함 기준을 5%로 하였습니다.

무작위 배정되어 시스플라틴과 이 약을 투여받은 환자의 1 % 이상, 5 % 이하 (흔한 이상반응)에서 보고된 임상적으로 관련 있는 CTC 독성으로는 AST 증가, ALT 증가, 감염, 열성 호중구 감소증, 신부전, 발열, 탈수, 결막염, 및 크레아티닌 청소율 감소가 있습니다.

무작위 배정되어 시스플라틴과 이 약을 투여받은 환자의 1 % 미만(흔하지 않은 이상반응)에서 보고된 임상적으로 관련 있는 CTC 독성으로는 GGT 증가, 흉통, 부정맥, 및 운동 신경병증이 있습니다.

성별에 대한 임상적으로 의미 있는 독성은 여성(16%)과 비교해서 남성(24%)에게 발현되는 발진을 제외하고는, 이 약과 시스플라틴을 투여하는 환자에서 전반적 집단과 비교하여 유사하였습니다.

아래의 표는 임상시험 189에 참여해 이 약과 펨브롤리주맙 및 백금 화학요법제와의 병용 요법으로 치료받은 환자 중 10% 이상에서 보고된 이상사례를 정리한 것입니다.

	이 약 + 펨브롤리주맙 + 백금 화학요법제 n=405		이 약 + 위약 + 백금 화학요법제 n=202	
이상사례	모든 등급* (%)	3-4 등급 (%)	모든 등급 (%)	3-4 등급 (%)
위장관 장애				
오심	56	3.5	52	3.5
변비	35	1.0	32	0.5
설사	31	5	21	3.0
구토	24	3.7	23	3.0
전신 장애				
피로 †	56	12	58	6
발열	20	0.2	15	0
전신 부종	19	0.2	13	0
대사 및 영양장애				
식욕감퇴	28	1.5	30	0.5
피부 및 피하조직 장애				
발진 ‡	25	2.0	17	2.5
소양증	11	0	10	0
호흡기, 흉부 및 종격동 장애				
기침	21	0	28	0
호흡 곤란	21	3.7	26	5
눈 장애				
눈물분비 증가	17	0	11	0
근골격계 및 결합조직 장애				
등 통증	13	1.2	11	1.5
신경계 장애				
어지러움	12	0.7	9	0
두통	12	0	9	0
미각 이상	11	0.2	9	0

감염 및 감염증				
상기도감염	10	1.2	7	1.0

* NCI CTCAE v4.03에 따라 등급을 매겼습니다.

† 무력증 및 피로를 포함합니다.

‡ 생식기 발진, 발진, 전신발진, 황반성 발진, 반구진성 발진, 구진성 발진, 소양성 발진, 농포성 발진을 포함합니다.

※ 이 약과 펨브롤리주맙 200 mg 및 백금 화학요법제를 병용하여 투여받은 비편평 비소세포폐암 환자(n=405)에서 신장염의 발생률은 1.7%(모든 등급)였으며, 3등급의 발생률은 1.0%, 4등급의 발생률은 0.5%였습니다.

아래의 표는 임상시험 189에 참여해 이 약과 펨브롤리주맙 및 백금 화학요법제와의 병용 요법으로 치료받은 환자 중 20% 이상에서 발생한 기저치보다 악화된 임상검사치 이상을 정리한 것입니다.

	이 약 + 펨브롤리주맙 + 백금 화학요법제		이 약 + 백금 화학요법제	
임상검사*	모든 등급 (%) †	3-4 등급 (%)	모든 등급 (%)	3-4 등급 (%)

화학적 검사

고혈당증	63	9	60	7
ALT 증가	47	3.8	42	2.6
AST 증가	47	2.8	40	1.0
저알부민혈증	39	2.8	39	1.1
크레아티닌 증가	37	4.2	25	1.0
저나트륨혈증	32	7	23	6
저인산혈증	30	10	28	14
ALP 증가	26	1.8	29	2.1
저칼슘혈증	24	2.8	17	0.5
고칼륨혈증	24	2.8	19	3.1
저칼륨혈증	21	5	20	5

혈액학적 검사

빈혈	85	17	81	18
----	----	----	----	----

림프구 감소	64	22	64	25
호중구 감소	48	20	41	19
혈소판 감소	30	12	29	8

* 시험 기저치가 확인되고 최소 1회 이상 임상검사치 측정이 가능했던 환자에 대해 각 시험별 발생률을 계산하였습니다: 이 약+펨브롤리주맙+백금 화학요법제(381-401명) 및 이 약+백금 화학요법제(184-197명).

† NCI CTCAE v4.03에 따라 등급을 매겼습니다.

<백금계 약물을 기본으로 하는 1차 화학요법 4주기 후 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암 유지요법>

아래 표는 단일 성분 페메트렉시드 유지 시험(JMEN:N=663) 및 연속 페메트렉시드 유지 시험(PARAMOUNT: N=539)에서 단일 성분 페메트렉시드를 투여하도록 무작위 배정된 800명의 환자와 위약을 투여하도록 무작위 배정된 402명의 환자들의 >5%에서 보고된 시험약과 관련 가능성이 있는 것으로 판단된 유해 사례의 빈도 및 중증도를 나타낸 것입니다. 모든 환자들은 Stage IIIB 또는 IV NSCLC로 진단을 받았고, 이전에 백금에 기반한 항암화학요법을 받은 적이 있었습니다. 이 두 시험군에 속한 환자들은 엽산과 비타민 B₁₂를 충분히 보충하였습니다.

신체 계통 기관	빈도*	이상 반응**	페메트렉시드*** (N=800)		위약*** (N=402)	
			전체 등급 독성 (%)	Grade 3-4 독성 (%)	전체 등급 독성 (%)	Grade 3-4 독성 (%)
혈액 및 림프계 이상	매우 흔함	헤모 글로빈 감소	18.0	4.5	5.2	0.5
	흔함	백혈구 감소	5.8	1.9	0.7	0.2
		호중구 감소	8.4	4.4	0.2	0.0
신경계 이상	흔함	신경병증- 감각	7.4	0.6	5.0	0.2

위장관 이상	매우 흔함	오심	17.3	0.8	4.0	0.2
		식욕 부진	12.8	1.1	3.2	0.0
간담 도계 이상	흔함	구토	8.4	0.3	1.5	0.0
		점막염/ 구내염	6.8	0.8	1.7	0.0
피부 및 피하 조직 이상	흔함	ALT (SGPT) 상승	6.5	0.1	2.2	0.0
		AST (SGOT) 상승	5.9	0.0	1.7	0.0
전신 이상 및 투여 부위 이상	매우 흔함	발진/ 피부낙설	8.1	0.1	3.7	0.0
신장애	흔함	피로	24.1	5.3	10.9	0.7
		통증	7.6	0.9	4.5	0.0
		부종	5.6	0.0	1.5	0.0
신장애	흔함	신장 애****	7.6	0.9	1.7	0.0

약어: ALT = alanine transaminase; AST = aspartate transaminase; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Event; NCI = National Cancer Institute; SGOT = serum glutamic oxaloacetic transaminase; SGPT = serum glutamic pyruvic transaminase.

* 빈도 용어의 정의: 매우 흔함 - ≥ 10%; 흔함 - > 5% 내지 < 10%. 이 표에서, 보고자가 페메트렉시드와의 관련 가능성을 고려하는 모든 이상 반응을 포함시킬 때 5%의 기준을 사용하였습니다.

** 각 등급의 독성에 대해서는 NCI CTCAE 기준 참고 (Version 3.0; NCI 2003). 이 표에 보고된 비율은 CTCAE version 3.0에 따름.

*** 통합된 이상 반응 표는 JMEN 페메트렉시드 유지 시험 (N=663) 및 PARAMOUNT 연속 페메트렉시드 유지 (N=539) 시험의 결과를 합한 것입니다.

***** 통칭하는 용어는 혈청/혈액 크레아티닌 증가, 사구체 여과율 감소, 신부전, 신장/비뇨 생식기-기타를 포함합니다. 이 약에 무작위 배정된 환자의 1% 이상 5% 이하에서 보고된 전체 등급의 임상적으로 관련된 CTC 독성은 다음을 포함합니다: 열성 호중구 감소증, 감염, 혈소판 감소, 설사, 변비, 탈모, 가려움증, 발열(호중구 감소증 없음), 안구 표면 이상(결막염 포함), 눈물분비 증가, 현기증 및 운동 신경병증.

이 약에 무작위 배정된 환자의 1% 미만에서 보고된 임상적으로 관련된 CTC 독성은 다음을 포함합니다: 알러지 반응/과민증, 다형 홍반, 상심실성 부정맥 및 폐색전증.

이 약을 투여하도록 무작위 배정된 환자에 대하여 안전성을 평가하였습니다(N=800). 6 주기 이하의 페메트렉시드 유지 요법을 받은 환자에 대하여 이상 반응의 발생을 평가하고(N=519), 6주기 넘게 페메트렉시드를 투여한 환자와(N=281) 비교하였습니다. 더 장기간 노출하였을 때 이상 반응 증가(전체 등급)가 관찰되었습니다; 약물 관련 Grade 3/4 호중구 감소증의 발생률의 현저한 증가가 관찰되었습니다(6 주기 이하: 3.3 %, 6 주기 초과: 6.4 %: p = 0.046). 하지만, 개별적인 Grade 3/4/5 이상 반응에서 통계적으로 유의한 차이는 없었습니다.

<기타 이상반응>

심근 경색, 협심증, 뇌혈관 증상, 일시적 허혈성 발작을 포함한 심각한 심혈관과 뇌혈관 증상이 이 약의 임상 시험 기간에 드물게 보고되었고, 보통은 다른 세포 독성 제제와 복합 투여한 경우였습니다. 이러한 증상이 관찰된 환자는 대부분 기존 심혈관계 위험 인자가 있었습니다. 이 약의 임상 시험에서 심각할 가능성이 있는 간염이 드물게 보고되었습니다.

이 약의 임상 시험에서 동안 범혈구 감소증이 흔하지 않게 보고되었습니다.

이 약의 임상 시험에서 대장염의 증례들이 (가끔은 치명적이기도 한 장 및 직장 출혈, 장 천공, 장 괴사 및 맹장염 포함) 흔하지 않게 보고되었습니다.

이 약의 임상 시험에서 가끔은 치명적이기도 한 호흡 부전이 나타나는 간질성 폐렴이 페메트렉시드 치료를 받은 환자에서 흔하지 않게 보고되었습니다.

이 약 치료를 받은 환자에서 부종의 증례가 흔하지 않게 보고되었습니다.

이 약을 사용한 임상시험 도중 식도염은 흔하지 않게 보고되었습니다.

이 약의 임상시험에서 몇몇에서 치명적인 패혈증이 약 1% 환자에게서 보고되었습니다.

<국외 시판 후 조사>

시판후 조사 기간 동안, 다음의 이상반응이 페메트렉시드 치료를 받은 환자에서 보고되었습니다.

- 과다색소침착이 흔하게 보고되었습니다.
- 페메트렉시드 단독 또는 다른 화학요법 제제와 병용하였을 때 급성 신부전이 보고되었습니다.
- 페메트렉시드 치료 전, 중 또는 이후에 방사선 치료를 받은 환자에서 방사선 폐렴(radiation pneumonitis)의 증례가 보고되었습니다.
- 이전에 방사선 요법을 받은 적이 있는 환자에서 방사선 리콜(radiation recall)의 증례가 보고되었습니다.
- 때때로 사지 고사에 이르게 되는 말초성 허혈의 증례가 보고되었습니다.
- 스티븐슨 존슨 증후군(Stevens-Johnson syndrome)과 독성표피 고사 융해증(Toxic epidermal necrolysis)과 같은 몇몇 예에서 치명적인 수포성 상태가 드물게 보고되었습니다.
- 페메트렉시드 치료 환자에서 면역 매개성 용혈성 빈혈(Immune-mediated haemolytic anaemia)이 드물게 보고되었습니다.
- 아나필락시스성 쇼크(anaphylactic shock)가 드물게 보고되었습니다.
- 주로 하지의 홍반 부종이 빈도불명으로 보고되었습니다.
- 진피, 피하 조직의 감염성 및 비감염성 질환이 빈도불명으로 보고되었습니다.(예, 급성 박테리아 피부-피하염, 가성 봉와직염 및 피부염)

<국내 시판 후 조사>

1) 악성흉막중피종

국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 56명을 대상으로 실시한 사용성적조사 결과, 유해사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 64.29%(36/56명, 117건)로 보고되었습니다. 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 유해사례 발현율은 51.79%(29/56명, 75건)로 빈혈이 16.07%로 가장 많았고, 그 다음은 오심 12.50%, 식욕부진 10.71%, 구토 8.93%, 백혈구감소증, 무력증 각 7.14%, 혈소판감소증, 호중구감소증 각 5.36%, 설사, 피로, 점막염, 헤모글로빈 감소, 근육통 각 3.57%, 변비, 상복부통, 발열, 부종, 백혈구증가증, 미각 이상, 혈중크레아티닌증가, 탈모, 요통, 불면증, 신증후군 각 1.79%로 보고되었습니다.

또한 중대한 유해사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 10.71%(6/56명, 11건)로 폐렴 3.57%, 복통, 혈변, 호흡곤

란, 빈혈, 백혈구감소증, 혈소판감소증, 백혈구증가증, 뇌출혈, 신증후군 각 1.79%로 보고되었으며, 예상하지 못한 유해사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 23.21%(13/56명, 15건)로 호흡곤란 5.36%, 백혈구증가증, 불면증 각 3.57%, 혈변, 콧물, 저산소증, 다한증, 불안, 신증후군, 시술통증 각 1.79%로 보고되었습니다.

2) 비소세포폐암

가. 일차요법

국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 194명을 대상으로 실시한 사용성적조사 결과, 유해사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 45.88%(89/194명, 303건)로 보고되었습니다. 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 유해사례 발현율은 31.44%(61/194명, 169건)로 오심이 8.76%로 가장 많았고, 그 다음은 호중구감소증, 빈혈 각 6.70%, 식욕부진 4.64%, 무력증 4.12%, 피로 3.09%, 설사, 헤모글로빈 감소 각 3.09%, 혈소판감소증 2.06%, 구토, 복통, 호흡곤란, 상기도감염 각 1.55%, 변비, 점막염, 가래증가, 콧물, 저나트륨혈증, 저알부민혈증, 두통, 구강칸디다증, ALT 상승 각 1.03% 등의 순으로 나타났습니다.

또한 중대한 유해사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 5.15%(10/194명, 15건)로 폐렴 1.03%, 구토, 복통, 무력증, 발열, 다발기관부전, 호중구감소증, 혈소판감소증, 뇌경색, 운동이상, 대상포진, 구강칸디다증, 폐농양, 말초동맥폐쇄성질환 각 0.52%로 보고되었으며, 예상하지 못한 유해사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 14.43%(28/194명, 60건)로 호흡곤란 3.09%, 기침, 가래증가, 단핵구증가증 각 2.06%, 딸꾹질, 불면증 각 1.55%, 콧물, 혈소판증가증, 저나트륨혈증¹, 저알부민혈증, 혈중마그네슘감소 각 1.03% 등의 순으로 보고되었습니다.

나. 이차요법

국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 3,243명을 대상으로 실시한 사용성적조사 결과, 유해사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 47.49%(1,540/3,243명, 3,961건)로 보고되었습니다. 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 유해사례 발현율은 36.26%(1,176/3,243명, 2,761건)로 식욕부진이 6.97%로 가장 많았고, 그 다음은 오심 4.81%, 무력증 4.04%, 호중구감소증 3.95%, 빈혈 3.24%, 백혈구감소증 2.81%, 기침 2.41%, 피로 2.19%, 헤모글로빈 감소 2.07%, 구토 1.91%, 발진 1.79%, 소양증 1.76%, 변비 1.73%, ALT 상승 1.67%, 혈소판감소증

1.63%, AST 상승 1.39%, 설사 1.30%, 근육통 1.11%, 호흡곤란 1.02% 등의 순으로 나타났습니다.

또한 중대한 유해사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 4.63%(150/3,243명, 245건)로 폐렴 1.23%, 무력증 0.31%, 혈소판감소증 0.28%, 호중구감소증 0.25%, 오심 0.22% 등의 순으로 보고되었으며, 예상하지 못한 유해사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 16.28%(528/3,243명, 880건)로 기침 5.40%, 호흡곤란 3.18%, 가래 증가 1.88%, 불면증 1.30%, 객혈 0.99% 등의 순으로 보고되었습니다.

4. 상호작용

- 1) 이 약은 주로 세뇨관 분비와 일부는 사구체 여과에 의해 대사되지 않은 형태로 배설됩니다. *In vitro* 시험에서 이 약은 OAT3(유기음이온 운반체 3)에 의해 활발히 배설되었습니다. 신독성 약물(예. 아미노글라이코사이드, loop 이뇨제, platinum compounds, 사이클로스포린)의 병용 투여로 이 약의 클리어런스 지연이 나타날 수 있습니다. 이러한 병용요법은 주의하여 사용되어야 합니다. 필요하다면 크레아티닌 클리어런스를 주의 깊게 모니터링합니다.
- 2) 세뇨관으로 배설되는 물질(예. 프로베네시드, 페니실린)의 병용 투여로 이 약의 클리어런스 지연이 나타날 수 있습니다. 이러한 약물을 이 약과 함께 사용할 때는 주의해야 합니다. 필요하다면 크레아티닌 클리어런스를 주의 깊게 모니터링합니다.
- 3) 신기능이 정상인 환자(크레아티닌 클리어런스 80 ml/min 이상)에게는 고용량의 비스테로이드성 항염증제(non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs, 예를 들면 이부프로펜 1일 1600 mg 이상)와 고용량의 아스피린(매일 1.3 g 이상)이 이 약의 배설을 감소시켜 결과적으로 이 약의 이상 반응을 증가시킬 수 있습니다. 따라서 신기능이 정상인 환자(크레아티닌 클리어런스 80 ml/min 이상)에게 고용량의 NSAIDs 또는 고용량의 아스피린을 이 약과 동시에 투여 할 때는 주의해야 합니다.
- 4) 경증에서 중등도의 신부전 환자(크레아티닌 클리어런스가 45 - 79 ml/min)는 비스테로이드성 항염증제(예. 이부프로펜) 또는 고용량의 아스피린과 병용 투여를 이 약 투여 2일 전부터 투여 후 2일 동안 피해야 합니다.
- 5) 피록시캄이나 로페콕시브와 같은 반감기가 긴 NSAIDs와의 상호 작용에 대한 자료가 없으므로, 경증에서 중등도의 신부전 환자에게 이 약을 투여하기 최소한 5일 전부터 투여 후 최소한 2일 동안은 이러한 NSAIDs와 이 약의 병용 투여를 중

단해야 합니다.

만약, NSAID 제제와의 병용투여가 필요한 경우, 특히 골수 억제, 신독성, 위장관 독성을 포함하여, 환자의 독성을 면밀히 모니터링 해야 합니다.

- 6) 이 약은 제한적인 간 대사를 거칩니다. 인체 간의 마이크로 솜을 이용한 *In vitro* 시험 결과, 이 약은 CYP3A, CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2에 의해 대사되는 약물의 대사 클리어런스를 임상적으로 유의하게 저해하지 않는 것으로 나타났습니다.
- 7) 모든 세포독성 제제에 공통적인 상호작용 : 암 환자는 혈액 응고 위험이 증가하므로, 항응고제 치료의 사용이 빈번합니다. 질병 기간 동안 응고 상태가 한 환자에게서도 다양하게 변화하고, 경구 항응고제와 항암 화학 요법 사이에 상호 작용의 가능성성이 있으므로, 환자에게 경구 항응고 제제를 투여하기로 결정했다면 INR (International Normalised Ratio) 모니터링의 빈도를 높여야 합니다.
- 8) 병용 금기 제제 : 황열 백신 - 치명적인 전신 백신성 질환의 위험
- 9) 권장되지 않는 병용 제제 : 약독화 생균 백신 (황열 제외) - 치명적일 수도 있는 전신 질환의 위험. 기존 질환으로 인해 이미 면역 억제 상태인 환자의 경우에는 위험이 증가합니다. 비활성화 백신이 존재하면(척수성 소아마비) 해당 백신을 사용하도록 합니다.

5. 임부 및 수유부에 대한 투여

- 1) 임신부에게 이 약을 사용한 자료는 없지만, 다른 항 대사체와 마찬가지로 임신 기간 중 투여했을 때 심각한 선천성 결함을 유발할 수 있습니다. 동물 시험에서 생식 독성이 나타났습니다. 이 약은 모체의 요구와 태아에 미칠 위험을 주의 깊게 고려한 후 명확히 필요하다고 판단되지 않는 이상, 임신 중 사용할 수 없습니다.
- 2) 가임 여성은 이 약 치료 기간과 치료 종료 후 6개월 까지의 기간 동안 효과적으로 피임해야 합니다. 이 약은 유전적 손상을 입힐 수 있습니다. 성적으로 성숙한 남성은 치료 기간과 치료 후 6개월까지 아이를 만들지 않도록 권장됩니다. 피임 조치 혹은 절제가 권장됩니다. 이 약의 치료는 비가역적 불임을 유발할 수 있으므로 남성은 치료를 시작하기 전 정자 저장에 대한 상담을 구하도록 권장됩니다.
- 3) 이 약이 모유로 분비되는지는 알려져 있지 않으며, 모유를 먹는 아기에 대한 이상 반응을 배제할 수 없습니다. 이 약 치료 기간에는 모유 수유를 중단해야 합니다.

6. 운전 및 기계 사용 능력에 미치는 영향

운전과 기계 사용 능력에 미치는 영향에 대해서는 연구된 바 없습니다. 그러나 이 약이 피로를 유발할 수 있다는 보고가 있습니다. 따라서 이러한 증상이 나타날 경우, 운전이나 기계 조작 시 주의해야 한다는 사실을 환자에게 알려야 합니다.

7. 과량투여시의 처치

과용량 증상으로는 호중구감소증, 빈혈, 혈소판감소증, 점막염, 발진등이 보고되었습니다. 과용량으로 예측되는 합병증으로는 호중구감소증, 혈소판감소증, 빈혈에서 입증되듯이, 골수 억제가 포함됩니다. 또한 열을 동반하거나 동반하지 않는 감염, 설사, 및/혹은 점막염이 나타날 수 있습니다.

과용량이 의심되는 경우에는 환자의 혈구 수치를 모니터링하고 필요에 따라 보조적 치료를 실시해야합니다. 이 약의 과량 투여에 대한 치료시, calcium folinate / folinic acid의 사용을 고려해야 합니다.

8. 적용상의 주의

- 1) 정맥 주입 투여를 위한 이 약의 조제와 희석시, 무균 방법을 사용합니다.
- 2) 필요한 용량과 이 약의 바이알 수를 계산합니다. 각 바이알에는 라벨 용량의 공급을 용이하게 하기 위해 과량이 들어있습니다.
- 3) 이 약은 50 mg/mL pemetrexed를 함유한 용액으로 그 pH는 6.6에서 7.8 사이입니다. 이 약을 희석하여 투여합니다.
- 4) 이 약의 제조된 용액 적정량을 염화나트륨(sodium chloride) 9 mg/mL(0.9%) 주사액으로 다시 희석하여 보존제를 넣지 않고 100 ml로 만들고, 10분 동안 정맥 주입하여 투여합니다.
- 5) 위의 설명대로 조제한 이 약의 주입 용액은 polyvinyl chloride와 polyolefin 라인 투여 세트 및 주입 백과 사용할 수 있습니다.
- 6) 주사용 의약품은 투여 전에 입자 물질이나 변색이 없는지 눈으로 확인해야 합니다. 만일, 입자 물질이 관찰되면 투여하지 않습니다.
- 7) 이 약의 용액은 일회용입니다. 사용하지 않은 제품이나 폐기 물질은 각 기관의 지침에 따라 폐기하여야 합니다.
- 8) 이 약은 lactated Ringer's Injection과 Ringer's Injection을 포함하여 칼슘을 함유한 희석제와 물리적으로 배합 금기입니다. 기타 약물이나 희석제를 이용한 배합 금기에 대한 연구가 없으므로 이 약은 다른 의약품과 혼합할 수 없습니다.
- 9) 잠재적 독성이 있는 다른 항암 제제와 마찬가지로 이 약 주입 용액의 취급과 제조에는 주의가 필요합니다. 장갑의 사용이

권장됩니다. 만일 이 약의 용액이 피부에 닿을 경우 즉시 비누와 물로 피부를 완전히 씻어냅니다. 이 약의 용액이 점막에 닿을 경우, 물로 완전히 세척합니다. 이 약은 발포성이 아닙니다. 이 약의 혈관 외 유출에 대한 특정한 해독제는 없습니다. 이 약의 혈관 외 유출이 보고된 경우는 거의 없으며, 연구자에 의해 심각한 것으로 평가되지 않았습니다. 혈관 외 유출은 다른 비발포제와 마찬가지로 각 기관의 표준 관행에 따라 처리되어야 합니다.

9. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 개봉안한 바이알 : 이 약은 특별한 저장 조건을 필요로 하지 않습니다.
- 2) 희석한 주입 용액 : 지시사항대로 조제한 경우, 이 약의 희석 주입 용액은 항미생물 보존제를 함유하지 않습니다. 이 약의 희석 주입 용액의 사용시, 화학적 및 물리적 안정성은 냉장 온도나 25°C에서 24시간으로 입증되었습니다. 미생물학적 관점에서 보면, 이 약은 즉시 사용되어야 합니다. 즉시 사용하지 않은 경우, 사용 중 저장 시간과 사용 전 조건은 사용자의 책임이며, 관리되고 검증된 무균 상태에서 조제/희석이 이루어지지 않았을 경우라면 일반적으로 2 - 8°C에서 24시간을 넘지 않습니다.

10. 기타

(1) 약력학적 특성

약물치료군 : Folic acid analogues, ATC code: L01BA04
Pemetrexed는 다표적 항암 antifolate 제제로서 세포 복제에 필수적인 결정적 엽산 의존 대사 과정을 저해함으로써 효과를 발휘합니다. 생체 외 시험에서 pemetrexed는 티미딘과 퓨린 뉴클레오타이드의 de novo 생합성을 위한 주요 folate 의존 효소인 thymidylate synthase (TS), dihydrofolate reductase (DHFR), glycineamide ribonucleotide formyltransferase (GARFT)를 저해함으로써 다표적 antifolate로서의 역할을 합니다. Pemetrexed는 감소된 folate carrier 및 세포막 folate 결합 단백질 수송 체계를 통해 세포로 수송됩니다. 일단 세포 안으로 들어가면 pemetrexed는 folylpolyglutamate synthetase 효소에 의해 신속하고 효율적으로 polyglutamate 형태로 전환됩니다. polyglutamate 형태는 세포 내에 머무르며 더욱 강력하게 TS와 GARFT를 저해합니다. Polyglutamation은 시간 의존적, 농도 의존적 과정으로서 종양 세포 내에서 발생하고, 어느 정도는 정상 조직에서도 발생합니다. Polyglutamated metabolites

는 세포내 반감기가 증가하므로 종양 세포 내에서 약물 작용이 연장됩니다.

임상적 유효성 : EMPHACIS, 화학 요법을 받은 적이 없는 악성 흉막 중피종 환자를 대상으로 페메트렉시드주와 시스플라틴 대 시스플라틴을 비교하는 다기관, 무작위 배정, 단일 맹검, 3상 시험에서 페메트렉시드주와 시스플라틴 복합 투여 환자는 시스플라틴 단독 투여 환자에 비해 생존 기간 중앙값이 2.8 개월 길었으며 이는 임상적으로 유의한 수치입니다.

이 시험에서는 독성을 줄이기 위해 환자 치료에 저용량의 엽산과 비타민 B₁₂ 보충제를 도입하였습니다. 시험약을 투여하는 치료군에 무작위 배정된 모든 환자를 대상으로 1차 분석을 실시하였습니다. 전체 시험 기간 동안 엽산과 비타민 B₁₂ 보충제를 받은 환자를 대상으로 하위군 분석을 실시하였습니다. 이러한 유효성 분석 결과가 아래 표에 요약되어 있습니다.

[악성 흉막 중피종에서 페메트렉시드주와 시스플라틴 대 시스플라틴의 유효성]

유효성 파라미터	무작위 배정 및 투여 환자 수		완전 보충 요법 환자 수	
	Pemet rexed/ cisplatin (N=226)	Cisplatin (N=222)	Pemet rexed/ cisplatin (N=168)	Cisplatin (N=163)
전체 생존기간 중앙값 (개월) (95% CI)	12.1 (10.0- 14.4)	9.3 (7.8- 10.7)	13.3 (11.4- 14.9)	10.0 (8.4- 11.9)
Log Rank p-value*	0.020		0.051	
종양 진행에 이르는 시간 중앙값 (개월) (95% CI)	5.7 (4.9- 6.5)	3.9 (2.8- 4.4)	6.1 (5.3- 7.0)	3.9 (2.8- 4.5)

Log Rank p-value*	0.001		0.008	
치료 실패에 이르는 시간 (개월) (95% CI)	4.5 (3.9-4.9)	2.7 (2.1-2.9)	4.7 (4.3-5.6)	2.7 (2.2-3.1)
Log Rank p-value*	0.001		0.001	
전체 반응율** (95% CI)	41.3% (34.8-48.1)	16.7% (12.0-22.2)	45.5% (37.8-53.4)	19.6% (13.8-26.6)
Fisher's exact p-value*	<0.001		<0.001	

CI = 신뢰 구간

* p-value는 두 군 사이의 비교를 나타냅니다.

** 페메트렉시드/시스플라틴군에서 무작위 배정되어 치료를 받고(N = 225), 충분히 보충제를 투여한 환자(N = 167)

Lung Cancer Symptom Scale을 사용한 결과 페메트렉시드주/시스플라틴군(212명)에서 시스플라틴 단독 투여군(218명)에 비해 악성 흉막 중피종과 관련된 임상적인 증상(통증과 호흡 곤란)이 통계적으로 유의하게 개선되었습니다. 페 기능 시험에서도 통계적으로 유의한 차이가 관찰되었습니다. 페메트렉시드주/시스플라틴군에서 페 기능이 향상되고 대조군에서 시간이 지남에 따라 페 기능이 악화되어 두 군 사이에 차이가 나타났습니다.

악성 흉막 중피종 환자에게 페메트렉시드주를 단독 투여한 데이터는 제한적입니다. 악성 흉막 중피종 환자로서 화학요법을 받은 적이 없는 환자 64명에게 페메트렉시드주 500 mg/m²을 투여하는 시험이 실시되었습니다. 전체적인 반응율은 14.1%였습니다.

이전 화학 요법 후 국소 진행성 혹은 전이성 NSCLC인 환자를 대상으로 페메트렉시드주 대 도세탁셀을 비교한 다기관, 무작위 배정, 공개 3상 시험 결과 페메트렉시드주 투여 환자(Intent To Treat Population n = 283)의 생존 기간 중앙

값은 8.3 개월이었고, 도세탁셀 투여 환자(ITT n = 288)의 경우에는 7.9 개월이었습니다.

[NSCLC - ITT 환자군에서 페메트렉시드주 대 도세탁셀의 유효성]

	페메트렉시 드주	도세탁셀
전체 생존기간(개월)	(n=283)	(n=288)
- 중앙값(m)	8.3	7.9
- 중앙값에 대한 95% CI	(7.0-9.4)	(6.3-9.2)
- HR		0.99
- HR에 대한 95% CI		(.82-1.20)
- 비-열등성 p value(HR)		0.226
진행이 없는 생존 기간 (개월)	(n=283)	(n=288)
- 중앙값	2.9	2.9
- HR(95% CI)		0.97(.82-1.16)
치료 실패시까지의 기간 (TTTF-개월)	(n=283)	(n=288)
- 중앙값	2.3	2.1
- HR(95% CI)		0.84(.71-.997)
반응(n: 반응에 적합한 피 험자 수)	(n=264)	(n=274)
- 반응율(%)(95% CI)	9.1(5.9-13.2)	8.8(5.7-12.8)
- 안정적 질병(%)	45.8	46.4

CI : Confidence interval, HR : Hazard ratio, ITT : Intent to treat, n : total population size

(2) 약동학적 특성

다양한 고형 암을 가진 암 환자 426명을 대상으로 단일 요법 후 pemetrexed 0.2 - 838 mg/m²를 10분 동안 주입하여 pemetrexed 약동학을 평가하였습니다. Pemetrexed의 정상 상태 분포 용적은 9 L/m²이었습니다. 생체 외 시험에서 pemetrexed는 혈장 단백질에 약 81 % 결합하는 것으로 나타났습니다. 결합은 다양한 정도의 신장 장애에 의해 뚜렷한 영향을 받지 않았습니다. Pemetrexed는 제한적인 간 대사를 거칩니다. Pemetrexed는 주로 소변으로 배설되며 투여 용량의 70 % - 90 %가 투여 24 시간 이내에 대사되지 않은 상태로 소변에서 회수됩니다. Pemetrexed의 총 전신 클리어런스는 91.8 ml/min이며 혈장에서 배설 반감기는 신 기능이 정상인 환자(크레아티닌 클리어런스 90

ml/min)의 경우 3.5 시간입니다. 환자 사이의 클리어런스 변이는 적절하며 19.3 %입니다. Pemetrexed의 총 전신 노출(AUC)과 최대 혈장 농도는 용량에 비례하여 증가합니다. Pemetrexed의 약동학적 특성은 여러 치료 주기에 걸쳐서 일정합니다. Pemetrexed의 약동학적 특성은 병행 투여하는 시스플라틴에 의해 영향 받지 않습니다. 경구 엽산과 근육 주사로 투여하는 비타민 B₁₂ 보충제는 pemetrexed의 약동학에 영향을 미치지 않습니다.

(3) 전임상 안전성 자료

pemetrexed를 임신한 마우스에 투여한 결과 태아 생존율이 감소하고, 태아 체중이 감소했으며, 일부 골격 구조의 골화가 불완전했고, 구개열 (cleft palate)이 나타났습니다. Pemetrexed를 수컷 마우스에 투여한 생식 독성 시험에서 생식률이 감소하고 고환 위축이 나타났습니다. 이러한 결과는 pemetrexed가 남성의 생식력을 저해할 수 있음을 나타냅니다. 여성 생식력에 대해서는 연구된 바 없습니다. Pemetrexed는 차이니즈 햄스터 난소 세포를 이용한 생체 외 염색체 이상 시험 또는 Ames test에서 돌연변이원성을 나타내지 않았습니다. Pemetrexed는 마우스를 이용한 생체 내 소핵 시험에서 염색체 이상 유발성을 나타내었습니다. Pemetrexed의 발암성을 평가하는 시험은 실시되지 않았습니다.

[저장방법] 밀봉용기, 실온(1~30°C)보관

[포장단위]

메인타주사액100mg : 2mL/바이알 × 1바이알
메인타주사액800mg : 16mL/바이알 × 1바이알

[문의전화] 고객만족팀 : 080-920-1001

[부작용(이상반응) 보고 및 피해구제 신청]

피해구제 상담 : 14-3330

의약품 부작용 신고·피해구제 상담 : 1644-6223

⑧등록상표

- ※ 이 약을 사용하시기 전에 첨부문서를 주의깊게 읽으시고, 첨부 문서를 함께 보관하시기 바랍니다.
- ※ 오·남용을 피하고 품질을 보호·유지하기 위해 다른 용기에 넣

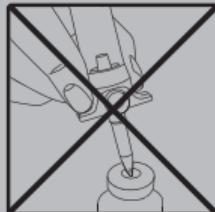
지 마십시오.

- ※ 사용(유효)기한이 지났거나 변질·변패·오염·손상된 의약품을 구입하였을 때에는 약국 개설자 및 의약품 판매업자에 한하여 구입처를 통해 교환하여 드립니다.
- ※ 본 제품은 공정거래위원회 고시 소비자분쟁해결기준에 의거 교환 또는 보상받을 수 있습니다.

MAI-4B012

첨부문서 작성 : 2015.07

첨부문서 개정 : 2024.02.01



※ 메인타주사액 바이알 사용시 주의사항

수액세트의 도입침을 메인타주사액 바이알에
삽입하지 마십시오.

 東亞ST  동아에스티

본사 : 서울특별시 동대문구 천호대로 64

공장 : 충청남도 천안시 서북구 백석공단1로 200-23 (2B, 3, 4B층)

제품상세정보 : www.donga-st.com