사용상의주의사항

1. 다음 경우에는 투여하지 말 것

1) 이 약 또는 부형제 성분에 대해 과민증 환자

2) 황열병(yellow fever) 백신의 동시 접종

2. 경고 및 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 이 약은 호중구감소증, 혈소판감소증, 빈혈 등에서 입증되듯이 골수기능을 억제할 수 있다. 골수 억제는 일반적으로 용량 제한적인 독성(dose-limiting toxicity)이다. 치료기간 동안 환자에게 골수 억제에 대하여 모니터링해야 하고, 절대 호중구수가 (absolute neutrophil count (ANC))가 1500 cells/mm^3이상으로 돌아가고 혈소판 수치가 100,000 cells/mm^3이상으로 회복될 때까지 이 약을 투여해서는 안된다. 다음 주기에서, 감량은 이전 주기에 나타난 최저 ANC와 혈소판 수치, 그리고 최대 비혈액학 독성을 바탕으로 한다.

2) 3상 중피종 시험에서 엽산과 비타민 B_{12} 를 전투여했을 경우 전반적으로 독성이 감소했고, 호중구감소증, 발열성 호중구감소증, 3/4 등급 호중구 감소증으로 인한 감염과 같은 3/4 등급 혈액학, 비혈액학 독성이 감소했다. 따라서, 치료 관련 독성을 줄이기 위한 예방 조치로서 엽산과 비타민 B_{12} 를 복용하도록 지도해야 한다.

3) 코르티코스테로이드를 전투여하지 않은 환자에서 피부 반응이 보고되었다. 덱사메타손(혹은 그와 동등한)으로 전투여할 경우 피부 반응의 발생과 중증도가 감소될 수 있다.

4) 크레아티닌 클리어런스가 45 ml/min 미만인 환자에 대하여 충분한 환자수로 연구가 되지 않았다. 따라서 크레아티닌 클리어런스가 45 ml/min 미만인 환자에게는 이 약의 사용이 권장되지 않는다.

5) 경증에서 중등도의 신부전 환자(크레아티닌 클리어런스가 45 - 79 ml/min)는 이부프로펜과 같은 비스테로이드성 항염증제(non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs))와 아스피린(매일 1.3g 이상) 투여를 이 약의 투여 2일 전부터 투여 후 2일 동안 피해야 한다. 경증에서 중등도의 신부전 환자는, 이 약을 투여하기 최소한 5일 전부터 투여 후 최소한 2일 동안은 반감기가 긴 NSAIDs의 투여를 중단해야 한다.

6) 페메트렉시드 단독 요법 또는 다른 화학 요법 제제와 함께 사용시 급성 신부전을 포함하여, 중증의 신장애 발생이 보고되었다. 이러한 증상이 발생한 환자는 대부분 이전에 탈수 또는 기존에 존재하는 고혈압 또는 당뇨병 등 신장애 발생에 대한 위험 요인을 갖고 있었다.

7) 흉막 삼출이나 또는 복수와 같은 3차 공간 체액(third space fluid)이 이 약에 미치는 영향에 대해 완전히 밝혀지지 않았다. 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 나타났다. 따라서 이 약 투여 전에 3차 공간 체액을 배액하는 것을 고려해야 하지만, 필수적은 아니다.

8)시스플라틴과 병용 투여로 인해 위장관계 독성이 나타나 심각한 탈수가 관찰되었다. 따라서 치료 전 및/혹은 치료 후 적당한 항구토 치료와 적절한 수분 공급을 실시해야한다.

9)심근 경색과 뇌혈관 증상을 포함한 심각한 심혈관계 증상이 이 약 임상시험 기간 동안 드물게 보고되었으며, 주로 다른 세포 독성 제제와 병용투여하였을 때 나타났다. 이러한 증상이 관찰된 환자는 대부분 이전에 이미 심혈관계 위험 요인을 갖고 있었다.

10) 암 환자는 면역 억제 상태가 되기 쉽다. 따라서 약독화 생균 백신(황열병 제외)을 동시에 사용하는 것은 권장되지 않는다.

11) 이 약은 유전적 손상을 입힐 수 있다. 성적으로 성숙한 남성은 치료 기간과 치료 후 6개월까지 아이를 만들지 않도록 권장된다. 피임 조치 혹은 절제가 권장된다. 이 약의 치료는 비가역적 불임을 유발할 수 있으므로 남성은 치료를 시작하기 전 정자 저장에 대한 상담을 구하도록 권장된다.

가임 여성은 이 약을 투여하기 전에 임신 진단 검사를 통해 임신 여부를 확인한다.

가임 여성은 이 약 치료 기간과 치료 종료 후 6개월 까지의 기간 동안 효과적으로 피임해야 한다.

12) 페메트렉시드 치료 전, 치료 동안 또는 치료 후에 방사선 치료를 받은 환자에서 방사선 폐렴 (radiation pneumonitis)의 증례들이 보고되었다. 이러한 환자들에게 특별히 주의를 기울여야 하며 다른 방사선 민감제제들을 이용할 때 주의를 기울여야 한다. 수 주 또는 몇 년 전에 방사선 요법을 받은 적이 있는 환자에서 방사선 리콜(radiation recall)이 보고되었다.

3. 이상 반응

〈흉막 중피종〉

아래 표는 시스플라틴과 이 약을 투여하도록 무작위 배정된 중피종 환자 168명과 시스플라틴 단독 요법을 받도록 무작위 배정된 중피종 환자 163명 중 5% 초과에서 보고된 이상 반응의 빈도와 중증도를 나타낸 것이다. 두 군 모두, 이전에 화학 요법을 받은 적이 없는 환자들이었고 엽산과 비타민 B_{12}를 충분히 공급하였다.

기관조직 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(%)
		호중구/과립구 감소	56.0	23.2	13.5	3.1
		백혈구 감소	53.0	14.9	16.6	0.6

혈액 및 림프계 이상	매우 흔함	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
위장관계 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
		식욕부진	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 신경장애	10.1	0.0	9.8	0.6
	흔함	미각 장애	7.7	0.0***	6.1	0.0***
신장 및 뇨 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, 미각 장애 및 탈모는 1 또는 2등급으로만 보고되어야 한다.

‘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 하였다.

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

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

〈이전 화학요법 실시 후, 국소 진행성 혹은 전이성 비소세포폐암〉

아래 표는 무작위 배정되어 이 약 단독 제제와 엽산 및 비타민 B_{12} 보충제를 투여 받은 환자 265명과 무작위 배정되어 도세탁셀 단독 요법으로 치료한 환자 276명의 5% 초과에서 보고된 이상 반응의 빈도와 중증도를 나타낸 것이다. 모든 환자는 국소 진행성 혹은 전이성 비소세포폐암으로 진단되었고 이전에 화학 요법을 받은 적이 있다.

기관조직 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	헤모글로빈 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
위장관계 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
간담관계 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 탈모	6.8 6.4	0.4 0.4**	1.8 37.7	0.0 2.2**

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

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

'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 하였다.

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 있다. 이 약군에 무작위 배정된 환자의 1% 미만(흔하지 않은 이상반응)에서 보고된 임상적으로 관련있는 CTC 독성으로는 심실상(supraventricular) 부정맥이 있다.

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 유사했다. 단, 호중구감소증(각각 12.8 % 대 5.3 %)과 알라닌 트랜스아미나제 상승(각각 15.2 % 대 1.9 %)은 예외였다. 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 때문이다.

〈국소 진행성 혹은 전이성 비소세포폐암〉

아래의 표에서는 시스플라틴과 이 약을 투여하도록 무작위배정된 비소세포폐암 환자 839명 및 시스플라틴과 젬시타빈을 투여하도록 무작위배정된 비소세포폐암 환자 830명 중 5% 초과에서 보고된, 시험약과 관련되어 있을 가능성이 있는 것으로 사료되는 이상반응의 빈도 및 중증도를 보여주고 있다. 모든 환자들은 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암에 대한 초기 치료로서 시험 치료를 받았으며, 두 치료 집단 모두의 환자들은 엽산 및 비타민 B_{12} 보충을 충분히 받았다.

기관조직 분류	빈도	이상반응**	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*
위장관계 이상	매우 흔함	오심	56.1	7.2*	53.4	3.9*
		구토	39.7	6.1	35.5	6.1
		식욕부진	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
		결장루가 없는 설사	12.4	1.3	12.8	1.6
	흔함	소화불량/ 속쓰림	5.2	0.1	5.9	0.0
전신 및 투여부위 이상	매우 흔함	피로	42.7	6.7	44.9	4.9
		감각신경장애	8.5*	0.0*	12.4*	0.6*

신경계 이상	흔함	미각 장애	8.1	0.0***	8.9	0.0***
신장 및 뇨 이상	매우 흔함	크레아티닌 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 젬시타빈/시스플라틴과 비교하였을 때 P 값 < 0.05.

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

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

'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 하였다.

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

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

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

<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 것이다. 모든 환자들은 Stage IIIB 또는 IV NSCLC로 진단을 받았고, 이전에 백금에 기반한 항암화학요법을 받은 적이 있었다. 이 두 시험군에 속한 환자들은 엽산과 비타민 B_{12}를 충분히 보충하였다.

신체계통기관	빈도*	이상반응**	페메트렉시드*** (N =800)		위약*** (N =402)	
			전체 등급 독성	Grade 3 - 4	전체 등급 독성	Grade 3 - 4

			(%)	독성 (%)	(%)	독성 (%)
혈액 및 림프계 이상	매우 흔함	헤모글로빈 감소	14.6	3.5	4.7	0.5
	흔함	백혈구 감소	4.9	1.6	0.7	0.2
		호중구 감소	6.9	3.3	0.2	0.0
신경계 이상	흔함	신경병증-감각	6.1	0.5	4.5	0.2
위장관 이상	매우 흔함	오심	15.1	0.6	4.0	0.2
		식욕부진	11.9	1.1	3.2	0.0
	흔함	구토	7.4	0.1	1.5	0.0
		점막염/구내염	6.0	0.5	1.7	0.0
간담도계 이상	흔함	ALT (SGPT) 상승	6.3	0.1	2.2	0.0
		AST (SGOT) 상승	5.4	0.0	1.7	0.0
피부 및 피하 조직 이상	흔함	발진/피부낙설	7.6	0.1	3.2	0.0
전신 이상 및 투여 부위 이상	매우 흔함	피로	20.8	4.6	10.4	0.5
	흔함	통증	6.6	0.6	4.2	0.0

약어: ALT = alanine transaminase; AST = aspartate transaminase; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Event; NCI = National Cancer Institute; SGOT = serum glutamic oxaloacectic 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 사용하였다.** 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 것이다.

이 약에 무작위 배정된 환자의 1% 이상 5% 이하에서 보고된 전체 등급의 임상적으로 관련된 CTC 독성은 다음을 포함한다: 열성 호중구 감소증, 감염, 혈소판 감소, 크레아티닌 클리어런스 감소, 설사, 변비, 부종, 탈모, 크레아티닌 상승, 가려움증, 발열(호중구 감소증 없음), 안구 표면 이상(결막염 포함), 눈물분비 증가, 사구체 여과율 감소, 현기증 및 운동 신경병증.

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

이 약을 투여하도록 무작위 배정된 환자에 대하여 안전성을 평가하였다(N=800). 6 주기 이하의 페메트렉시드 유지 요법을 받은 환자에 대하여 이상 반응의 발생을 평가하고(N=568), 6주기 넘게 페메트렉시드를 투여한 환자와(N=232) 비교하였다. 더 장기간 노출하였을 때 이상 반응 증가(전체 등급)가 관찰되었다; 하지만, 개별적인 Grade 3/4/5 이상 반응에서 통계적으로 유의한 차이는 없었다.

〈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 경우였다. 이러한 증상이 관찰된 환자는 대부분 기존 심혈관계 위험 인자가 있었다. 이 약의 임상 시험에서 심각할 가능성이 있는 간염이 드물게 보고되었다.

이 약의 임상 시험에서 동안 범혈구 감소증이 흔하지 않게 보고되었다.

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

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

이 약 치료를 받은 환자에서 부종의 증례가 흔하지 않게 보고되었다.

이 약을 사용한 임상 시험 도중 식도염은 흔하지 않게 보고되었다.

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

〈국외 시판 후 조사〉

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

-과다색소침착이 흔하게 보고되었다.

-페메트렉시드 단독 또는 다른 화학요법 제제와 병용하였을 때 급성 신부전이 보고되었다.

-페메트렉시드 치료 전, 중 또는 이후에 방사선 치료를 받은 환자에서 방사선 폐렴(radiation pneumonitis)의 증례가 보고되었다.

-이전에 방사선 요법을 받은 적이 있는 환자에서 방사선 리콜(radiation recall)의 증례가 보고되었다.

-때때로 사지 괴사에 이르게 되는 말초성 허혈의 증례가 보고되었다.

- 스티븐슨 존슨 증후군(Stevens-Johnson syndrome)과 독성표피 괴사 융해증(Toxic epidermal necrolysis)과 같은 몇몇 예에서 치명적인 수포성 상태가 드물게 보고되었다.

- 페메트렉시드 치료 환자에서 면역 매개성 용혈성 빈혈(Immune-mediated haemolytic anaemia)이 드물게 보고되었다.

-주로 하지의 홍반 부종이 빈도불명으로 보고되었다.

-진피, 피하 조직의 감염성 및 비감염성 질환이 빈도불명으로 보고되었다.(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 보고되었다. 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, 미각이상, 혈중크레아티닌증가, 탈모, 요통, 불면증, 신증후군 각 1.79%로 보고되었다.

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

2) 비소세포폐암

가. 일차요법

국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 194명을 대상으로 실시한 사용성적조사 결과, 유해사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 45.88%(89/194명, 303건)로 보고되었다. 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 나타났다.

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, 저나트륨혈증', 저알부민혈증, 혈중마그네슘감소 각 1.03% 등의 순으로 보고되었다.

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 보고되었다. 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 나타났다.

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 보고되었다.

4. 상호작용

1) 이 약은 주로 세뇨관 분비와 일부는 사구체 여과에 의해 대사되지 않은 형태로 배설된다. In vitro 시험에서 이 약은 OAT3(유기음이온 운반체 3)에 의해 활발히 배설되었다. 신독성 약물(예. 아미노글라이코사이드, loop 이뇨제, platinum compounds, 사이클로스포린)의 병용 투여로 이 약의 클리어런스 지연이 나타날 수 있다. 이러한 병용요법은 주의하여 사용되어야 한다. 필요하다면 크레아티닌 클리어런스를 주의 깊게 모니터링한다.

2) 세뇨관으로 배설되는 물질(예. 프로베네시드, 페니실린)의 병용 투여로 이 약의 클리어런스 지연이 나타날 수 있다. 이러한 약물을 이 약과 함께 사용할 때는 주의해야 한다. 필요하다면 크레아티닌 클리어런스를 주의 깊게 모니터링한다.

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 있다. 따라서 신기능이 정상인 환자(크레아티닌 클리어런스 80 ml/min 이상)에게 고용량의 NSAIDs 또는 고용량의 아스피린을 이 약과 동시에 투여할 때는 주의해야 한다.

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 한다.

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 중단해야 한다.

만약, NSAID 제제와의 병용투여가 필요한 경우, 특히 골수억제, 신독성, 위장관 독성을 포함하여, 환자의 독성을 면밀히 모니터링 해야 한다.

6)이 약은 제한적인 간 대사를 거친다. 인체 간의 마이크로솜을 이용한 In vitro 시험 결과, 이 약은 CYP3A, CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2에 의해 대사되는 약물의 대사 클리어런스를 임상적으로 유의하게 저해하지 않는 것으로 나타났다.

7)모든 세포독성 제제에 공통적인 상호작용 : 암 환자는 혈액 응고 위험이 증가하므로, 항응고제 치료의 사용이 빈번하다. 질병 기간 동안 응고 상태가 한 환자에게서도 다양하게 변화하고, 경구 항응고제와 항암 화학 요법 사이에 상호 작용의 가능성이 있으므로, 환자에게 경구 항응고 제제를 투여하기로 결정했다면 INR (International Normalised Ratio) 모니터링의 빈도를 높여야 한다.

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 증가한다. 비활성화 백신이 존재하면(척수성 소아마비) 해당 백신을 사용하도록 한다

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 있다. 동물 시험에서 생식 독성이 나타났다. 이 약은 모체의 요구와 태아에 미칠 위험을 주의 깊게 고려한 후 명확히 필요하다고 판단되지 않는 이상, 임신 중 사용할 수 없다.

2)가임 여성은 이 약 치료 기간과 치료 종료 후 6개월 까지의 기간 동안 효과적으로 피임해야 한다. 이 약은 유전적 손상을 입힐 수 있다. 성적으로 성숙한 남성은 치료 기간과 치료 후 6개월까지 아이를 만들지 않도록 권장된다. 피임 조치 혹은 절제가 권장된다. 이 약의 치료는 비가역적 불임을 유발할 수 있으므로 남성은 치료를 시작하기 전 정자 저장에 대한 상담을 구하도록 권장된다.

3)이 약이 모유로 분비되는지는 알려져 있지 않으며, 모유를 먹는 아기에 대한 이상 반응을 배제할 수 없다. 이 약 치료 기간에는 모유 수유를 중단해야 한다.

6. 운전 및 기계 사용 능력에 미치는 영향

운전과 기계 사용 능력에 미치는 영향에 대해서는 연구된 바 없다. 그러나 이 약이 피로를 유발할 수 있다는 보고가 있다. 따라서 이러한 증상이 나타날 경우, 운전이나 기계 조작시 주의해야 한다는 사실을 환자에게 알려야 한다.

7. 과량투여시의 처치

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

과용량이 의심되는 경우에는 환자의 혈구 수치를 모니터링하고 필요에 따라 보조적 치료를 실시해야한다. 이 약의 과량투여에 대한 치료시, calcium folinate / folinic acid 의 사용을 고려해야 한다.

8. 적용상의 주의

1)정맥 주입 투여를 위한 이 약의 조제와 희석시, 무균 방법을 사용한다.

2)필요한 용량과 이 약의 바이알 수를 계산한다. 각 바이알에는 라벨 용량의 공급을 용이하게 하기 위해 과량이 들어있다.

3) 다음의 조제법에 따라 해당 바이알을 염화나트륨 9mg/mL(0.9%) 용액과 혼합하여 보존제를 넣지 않고 주사 용액을 제조하면 25 mg/ml pemetrexed를 함유한 용액이 된다. 가볍게 흔들어 분말을 완전히 녹인다. 녹인 용액은 투명하고 색깔은 무색에서 노랑 혹은 초록 노랑 (green-yellow)이며 제품의 질에는 영향을 미치지 않는다. 제조된 용액의 pH는 6.6에서 7.8 사이다. 이 상태에서 다시 희석해야 한다.

바이알(페메트렉시드의 양)	염화나트륨 (sodium chloride) 9mg/mL(0.9%) 용액의 양	조제된 용액의 농도
1 바이알(100mg)	4.2mL	25mg/mL
1 바이알(300mg)	12mL	
1 바이알(500mg)	20mL	

4)이 약의 제조된 용액 적정량을 sodium chloride 9 mg/ml (0.9 %) 주사액으로 다시 희석하여 보존제를 넣지않고 100 ml로 만들고, 10분 동안 정맥 주입하여 투여한다.

5)위의 설명대로 조제한 이 약의 주입 용액은 polyvinyl chloride와 polyolefin 라인 투여 세트 및 주입 백과 사용할 수 있다.

6)주사용 의약품은 투여 전에 입자 물질이나 변색이 없는지 눈으로 확인해야 한다. 만일, 입자 물질이 관찰되면 투여하지 않는다.

7)이 약의 용액은 일회용이다. 사용하지 않은 제품이나 폐기 물질은 각 기관의 지침에 따라 폐기하여야 한다.

8)이 약은 lactated Ringer's Injection과 Ringer's Injection을 포함하여 칼슘을 함유한 희석제와 물리적으로 배합 금기다. 기타 약물이나 희석제를 이용한 배합 금기에 대한 연구가 없으므로 이 약은 다른 의약품과 혼합할 수 없다.

9)잠재적 독성이 있는 다른 항암 제제와 마찬가지로 이 약 주입 용액의 취급과 제조에는 주의가 필요하다. 장갑의 사용이 권장된다. 만일 이 약의 용액이 피부에 닿을 경우 즉시 비누와 물로 피부를 완전히 씻어낸다. 이 약의 용액이 점막에 닿을 경우, 물로 완전히 세척한다. 이 약은 발포성이 아니다. 이 약의 혈관 외 유출에 대한 특정한 해독제는 없다. 이 약의 혈관 외 유출이 보고된 경우는 거의 없으며, 연구자에 의해 심각한 것으로 평가되지 않았다. 혈관 외 유출은 다른 비발포제와 마찬가지로 각 기관의 표준 관행에 따라 처리되어야 한다.

9. 보관 및 취급상의 주의사항

1)개봉안한 바이알 : 이 약은 특별한 저장 조건을 필요로 하지 않는다.

2)희석한 주입 용액 : 지시사항대로 조제한 경우, 이 약의 희석 주입 용액은 항미생물 보존제를 함유하지 않는다. 이 약의 희석 주입 용액의 사용시, 화학적 및 물리적 안정성은 냉장 온도에서 24 시간으로 입증되었다. 미생물학적 관점에서 보면, 이 약은 즉시 사용되어야 한다. 즉시 사용하지 않은 경우, 사용 중 저장 시간과 사용 전 조건은 사용자의 책임이며, 2 - 8°C에서 24 시간을 넘지 않는다.

10. 기 타

(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 발휘한다. 생체 외 시험에서 pemetrexed는 티미딘과 퓨린 뉴클레오타이드의 de novo 생합성을 위한 주요 folate 의존 효소인 thymidylate synthase (TS), dihydrofolate reductase (DHFR),

glycinamide ribonucleotide formyltransferase (GARFT)를 저해함으로써 다표적 antifolate 로서의 역할을 한다. Pemetrexed는 감소된 folate carrier 및 세포막 folate 결합 단백질 수송 체계를 통해 세포로 수송된다. 일단 세포 안으로 들어가면 pemetrexed는 folylpolyglutamate synthetase 효소에 의해 신속하고 효율적으로 polyglutamate 형태로 전환된다. polyglutamate 형태는 세포 내에 머무르며 더욱 강력하게 TS와 GARFT를 저해한다. Polyglutamation은 시간 의존적, 농도 의존적 과정으로서 종양 세포 내에서 발생하고, 어느 정도는 정상 조직에서도 발생한다. Polyglutamated metabolites는 세포내 반감기가 증가하므로 종양 세포 내에서 약물 작용이 연장된다.

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

이 시험에서는 독성을 줄이기 위해 환자 치료에 저용량의 엽산과 비타민 B_{12} 보충제를 도입하였다. 시험약을 투여하는 치료군에 무작위 배정된 모든 환자를 대상으로 1차 분석을 실시하였다. 전체 시험 기간 동안 엽산과 비타민 B_{12} 보충제를 받은 환자를 대상으로 하위군 분석을 실시하였다. 이러한 유효성 분석 결과가 아래 표에 요약되어 있다.

[악성 흉막 중피종에서 알림타와 시스플라틴 대 시스플라틴의 유효성]

	무작위 배정 및 투여 환자 수		완전 보충 요법 환자 수	
유효성 파라미터	ALIMTA /cisplatin (N=226)	Cisplatin (N=222)	ALIMTA /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 나타낸다.

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

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

악성 흉막 중피종 환자에게 알림타를 단독 투여한 데이터는 제한적이다. 악성 흉막 중피종 환자로서 화학 요법을 받은 적이 없는 환자 64명에게 알림타 500 mg/m2 을 투여하는 시험이 실시되었다. 전체적인 반응율은 14.1 %였다.

이전 화학 요법 후 국소 진행성 혹은 전이성 NSCLC인 환자를 대상으로 알림타 대 도세탁셀을 비교한 다기관, 무작위 배정, 공개 3상 시험 결과 알림타 투여 환자(Intent To Treat Population n = 283)의 생존 기간 중앙값은 8.3 개월이었고, 도세탁셀 투여 환자(ITT n = 288)의 경우에는 7.9 개월이었다.

[NSCLC - ITT 환자군에서 알림타 대 도세탁셀의 유효성]

	알림타	도세탁셀
전체 생존기간(개월) - 중앙값(m) - 중앙값에 대한 95% CI - HR - HR에 대한 95% CI - 비-열등성 p value(HR)	(n=283) (n=288) 8.3 7.9 (7.0-9.4) (6.3 - 9.2) 0.99 (.82-1.20) .226	
진행이 없는 생존 기간(개월) - 중앙값 - HR(95% CI)	(n=283) (n=288) 2.9 2.9 0.97(.82 - 1.16)	
치료 실패시까지의 기간(TTTF-개월) - 중앙값 - HR(95% CI)	(n=283) (n=288) 2.3 2.1 0.84(.71 - .997)	
반응(n: 반응에 적합한 피험자 수) - 반응율(%)(95% CI) - 안정적 질병(%)	(n=264) 9.1(5.9 - 13.2) 45.8	(n=274) 8.8(5.7 - 12.8) 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/m^2 를 10분 동안 주입하여 pemetrexed 약동학을 평가하였다. Pemetrexed의 정상 상태 분포 용적은 9 L/m^2이었다. 생체 외 시험에서 pemetrexed는 혈장 단백질에 약 81 % 결합하는 것으로 나타났다. 결합은 다양한 정도의 신장 장애에 의해 뚜렷한 영향을 받지 않았다. Pemetrexed는 제한적인 간 대사를 거친다. Pemetrexed는 주로 소변으로 배설되며 투여 용량의 70 % - 90 %가 투여 24 시간 이내에 대사되지 않은 상태로 소변에서 회

수된다. Pemetrexed의 총 전신 클리어런스는 91.8 ml/min이며 혈장에서 배설 반감기는 신 기능이 정상인 환자(크레아티닌 클리어런스 90 ml/min)의 경우 3.5 시간이다. 환자 사이의 클리어런스 변이는 적절하며 19.3 %이다. Pemetrexed의 총 전신 노출(AUC)과 최대 혈장 농도는 용량에 비례하여 증가한다. Pemetrexed의 약동학적 특성은 여러 치료 주기에 걸쳐서 일정하다. Pemetrexed의 약동학적 특성은 병행 투여하는 시스플라틴에 의해 영향 받지 않는다. 경구 엽산과 근육 주사로 투여하는 비타민 B_{12} 보충제는 pemetrexed의 약동학에 영향을 미치지 않는다.

(3) 전임상 안전성 자료

pemetrexed를 임신한 마우스에 투여한 결과 태아 생존율이 감소하고, 태아 체중이 감소했으며, 일부 골격 구조의 골화가 불완전했고, 구개열 (cleft palate)이 나타났다.

Pemetrexed를 수컷 마우스에 투여한 생식 독성 시험에서 생식률이 감소하고 고환 위축이 나타났다. 이러한 결과는 pemetrexed가 남성의 생식력을 저해할 수 있음을 나타낸다. 여성 생식력에 대해서는 연구된 바 없다.

Pemetrexed는 차이니즈 햄스터 난소 세포를 이용한 생체 외 염색체 이상 시험 또는 Ames test에서 돌연변이원성을 나타내지 않았다. Pemetrexed는 마우스를 이용한 생체 내 소핵 시험에서 염색체 이상 유발성을 나타내었다.

Pemetrexed의 발암성을 평가하는 시험은 실시되지 않았다.