정맥주사용

전문의약품
분류번호 421

트룩시마® 주 100 mg / 10 mL

작성일: 2017년 12월 14일

(리툭시맙)(단클론항체, 유전자재조합)

Truxima®

정맥주사용, 전문의약품, 분류번호 421

【 원료약품 및 그 분량 】

1 바이알 (10 mL) 중

주성분: 리툭시맙(숙주: CHO DG44, 벡터: pCT107)	100 mg
부형제: 염화나트륨	90 mg
시트르산나트륨수화물	73.6 mg
폴리소르베이트80	7 mg
주사용수	적량

【 성상 】

무색 또는 미황색이고 투명에서 탁한 용액이 무색투명한 바이알에 든 주사제

【 효능 · 효과 】

1) 림프종

- 재발성 또는 화학요법 내성인 여포형 림프종(B세포 비호지킨 림프종 IWF분류중 B, C, D형)
- 이전에 치료받은 적이 없는 여포형 림프종에서 화학요법과 병용투여
- 여포형 림프종에서 유도요법 실시 후 유지요법
- CD20 양성의 미만형 대형 B세포 비호지킨 림프종(DLCL)[CHOP 화학요법 (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisolone 으로 구성, 8주기 투여)과 병용하여 투여해야한다.]

2) 만성 림프구성 백혈병

- 이전에 치료받은 적이 없거나 재발성/불응성인 만성 림프구성 백혈병에서 화학요법과 병용투여

3) 류마티스 관절염

- 1회 이상의 TNF길항제 요법에 대해 반응이 불충분한 중등도내지 중증 활성형 류마티스 관절염에서 메토트렉세이트와 병용요법
- 메토트렉세이트와 병용하여, 관절손상 진행속도 감소 (X-ray 측정) 및 신체 기능 개선

4) 베게너육아종증 및 현미경적 다발혈관염

- 성인의 베게너육아종증(WG) 및 현미경적 다발혈관염 (MPA)에서 글루코코르티코이드와 병용투여

【 용법 · 용량 】

주입방법

이 약은 희석하여 별도의 전용관을 써서 정맥 점적주입하며, 외래환자의 치료에 적합하다.
매회 이 약 점적투여 30~60분전에 해열제(아세트아미노펜 등) 및 항히스타민제(디펜히드라민 등)를 투여하여야 한다. 비호지킨 림프종 및 만성 림프구성 백혈병 환자의 치료계획 중 글루코코르티코이드가 포함되어 있지 않은 경우 전처치를 고려해 보아야 한다.

1차 주입

초기 주입 속도는 시간 당 50 mg이 권장되며 30분마다 50 mg/h씩 속도를 높여 최고 시간 당 400 mg까지 증가할 수 있다.
류마티스 관절염의 경우 이 주입 속도로 투여할 경우 4시간 15분이 소요된다.

이후 주입

이후 이 약의 주입 속도는 시간 당 100 mg에서 시작하여 30분마다 100 mg/h씩 증가시켜 최고 시간 당 400 mg까지 높일 수 있다.
류마티스 관절염의 경우 이 주입 속도로 투여할 경우 3시간 15분이 소요된다.
류마티스 관절염에 한하여 이전 주입에서 심각한 주입관련반응이 발생하지 않았다면 이후 주입에서 4mg/mL 농도로 이 약 250 mL를 120분간 주입할 수 있다. 처음 30분 동안 주입 속도는 시간 당 250 mg이고, 그 다음 90분 동안 주입 속도는 시간 당 600 mg이다. 120분 주입에 내약성을 보일 경우, 다음 주입 및 코스에 120분 주입을 적용할 수 있다.
부정맥을 포함하여 임상적으로 유의한 심혈관계 질환이 있는 환자 또는 이 약 또는 생물의약품 투여 후 심각한 주입관련반응이 발생한 경험이 있는 환자는 120분 주입을 해서는 안 된다.

1. 림프종

치료기간 중 용량조정

감량은 바람직하지 않다. 이 약을 표준 화학요법과 병용투여하는 경우 화학요법제의 감량지침을 적용하도록 한다.

① 여포형 비호지킨 림프종

병용요법

- 이전에 치료받은 적이 없거나 재발성/불응성인 여포형 비호지킨 림프종 환자에서 유도요법으로 화학요법과 병용할 경우 이 약의 권장용량은 체표면적 m^2 당 375 mg이며 8주기까지 투여한다.
- 이 약은 글루코코르티코이드 정맥 투여 후(해당되는 경우만), 매 화학요법 투여 주기 제1일에 투여한다.

유지요법

- 이전에 치료받은 적이 없는 여포형 림프종
  유도요법에 반응하는 환자에게 2개월에 한 번씩 체표면적 m^2 당 375 mg을 질환 진행시까지 또는 최대 2년간 유지요법으로 투여한다(유도요법 최종 투여로부터 2개월 후 유지요법 시작).
- 재발성/불응성 여포형 림프종 환자
  유도요법에 반응하는 환자에게 3개월에 한 번씩 체표면적 m^2 당 이 약 375 mg을 질환 진행시까지 또는 최대 2년간 유지요법으로 투여한다(유도요법 마지막 투여로부터 3개월 후 유지요법 시작).

단독요법

- 재발성/불응성 여포형 림프종
  - 화학요법 불응성 또는 화학요법 후 재발한 환자에서 유도요법으로 이 약을 단독 투여할 경우 성인 환자에 대한 이 약의 권장용량은 체표면적 m^2 당 375 mg이며 매주 1회씩 4주에 걸쳐 정맥 점적주입한다.
  - 재투여 : 1차 치료 시 이 약에 반응했던 환자가 재발한 경우 이 약을 재투여하였으며 이때 반응률은 처음과 유사하였다. 성인 환자에 대한 이 약의 권장용량은 체표면적 m^2 당 375 mg이며 매주 1회씩 4주에 걸쳐 정맥 점적주입한다.

② 미만형 대형 B세포 비호지킨 림프종

CHOP 화학요법과 병용하여 투여한다[다른 화학요법과의 병용투여에 대한 안전성 및 유효성은 확인된 바 없다]. 권장용량은 체표면적 m^2 당 375 mg이며 매 화학요법 투여 주기의 제1일에 투여한다. 화학요법 구성약물들은 이 약 주입 후에 투여해야 한다.

2. 만성 림프구성 백혈병

만성 림프구성 백혈병 환자에서 종양 용해 증후군의 위험을 감소시키기 위해 치료 시작 48시간 전 적절한 수분공급 및 요산생성억제제 투여를 통한 예방요법이 권장된다. 림프구수가 25x10^9/L 초과인 만성 림프구성 백혈병 환자의 경우 급성 주입반응 및/또는 사이토카인 분비 증후군의 발생률 및 그 정도를 감소시키기 위해 프레드니손/프레드니솔론 100 mg을 이 약 주입 직전에 투여하는 것이 권장된다.
이전에 치료받은 적이 없거나 재발성/불응성인 만성 림프구성 백혈병 환자에서 화학요법과 병용 시 체표면적 m^2 당 이 약 375 mg을 첫 번째 투여 주기의 0일에 투여하고 이 후 체표면적 m^2 당 500mg을 각 투여 주기 제1일에 총 6주기 동안 투여한다. 화학요법은 이 약 투여 후 실시해야 한다.

3. 류마티스 관절염

- 이 약은 1회 1000 mg 씩 2주 간격으로 2번 정맥 점적주입하며 이를 1코스로 한다.
- 이전 코스 후 24주에 추가 코스 필요성을 평가해야 한다. 재투여는 잔류 질병의 활성이 남아 있는 시점에서 투여해야 하며, 그 이외의 경우에는 질병 활성이 있을 때까지 재투여를 연기해야 한다.
- 대부분 첫 코스 16~24주 이내에 임상반응이 있는 것으로 나타났다. 이 기간 동안 치료학적 이점이 없는 환자는 치료의 지속여부를 신중하게 재검토해야 한다.
- 주입관련 이상반응의 정도 및 발생률 감소를 위해 이 약 투여 30분 전에 메칠프레드니솔론 100 mg 정맥투여 또는 이에 준하는 글루코코르티코이드의 투여가 권장된다.

4. 베게너육아종증 및 현미경적 다발혈관염

- 이 약의 권장용량은 체표면적 m^2 당 375 mg이며, 매주 1회씩 4주에 걸쳐 정맥 점적주입한다.
- 중증 혈관염 증상 치료는 메칠프레드니솔론을 1일 1000 mg 또는 이에 준하는 글루코코르티코이드 용량으로 1~3일간 정맥 투여한 후 프레드니손 1 mg/kg/day(1일 80 mg을 초과하지 않으며 필요에 따라 감량한다)을 경구 투여하는 것이 권장된다. 이 용법은 이 약 개시 전 14일 이내에 시작하거나 이 약의 투여와 함께 시작하며 이 약의 투여 중과 4주 코스 이후에도 투여될 수 있다.
- 이 약의 추가 코스 치료의 유효성 및 안전성은 확립되지 않았다.
- 베게너육아종증 및 현미경적 다발혈관염 환자에서 이 약 투여기간 중 및 투여 후 최소 6개월 간 주폐포자충 폐렴(PCP)에 대한 적절한 예방이 권장된다.

【 사용상의 주의사항 】

이 약은 맙테라주(리툭시맙)(단클론항체, 유전자재조합)를 대조약으로 한 동등생물의약품이다.

1. 경고

1) 진행성 다초점 백색질뇌증(Progressive Multifocal Leukoencephalopathy, PML)

전문의는 류마티스 관절염 치료를 위하여 리툭시맙을 투여 받는 환자에게 감염 위험의 증가, PML에 관한 안전성 정보를 알려주어야 한다. 리툭시맙의 투여는 PML 위험의 증가를 수반할 수 있다. PML과 관련된 신경학적 증상 및 징후가 새롭게 발생하였거나 악화되었는지 정기적으로 모니터해야 한다. PML이 의심되면 PML이 아닌 것으로 확인될 때까지 투여를 중단해야 한다.
전문의는 나타난 증상이 신경학적 장애를 나타내는 것인지를 확인하고, 확인된 경우 이 증상이 PML과 관련된 것인지를 평가해야 한다. 임상적으로 필요 시 신경 전문의의 진료를 고려해야 한다.
PML이 의심될 경우 MRI scan(되도록이면 조영제를 투여하여), JC viral DNA에 대한 CSF testing, 반복 신경학적 평가가 고려되어야 한다.
전문의는 환자가 인지하지 못한 PML 관련 증상에 대해 특히 주의해야 한다(예: 인지, 신경계 또는 정신계 증상). 환자가 인지하지 못하는 증상을 주변사람이 인지할 수 있으므로 환자는 주변사람에게 리툭시맙의 치료에 대해 알려야 한다.
PML이 나타난 환자에서는 리툭시맙의 투여를 영구적으로 중단해야 한다.
면역억제된 PML 환자에서 면역계 회복 후 안정화 또는 결과의 개선이 나타났다. PML의 조기 발견 및 리툭시맙의 중단이 유사한 안정화 또는 결과의 개선을 나타내는지는 알려지지 않았다.

다음은 각 효능 · 효과별 경고사항이다.

1) 림프종 및 만성 림프구성 백혈병

① 주입관련반응

- 만성 림프구성 백혈병 환자와 같이 종양부하가 높거나 혈중 종양세포수가 높은(25×10^9/L 초과) 환자는 중증 사이토카인 분비 증후군의 위험이 보다 크므로 매우 주의해서 투여해야 한다. 이러한 환자들은 1차 주입이 이루어지는 동안 계속 면밀히 관찰해야 한다. 이와 같은 환자들에 대해서는 첫 주입 시 점적주입 속도를 낮추거나 첫 주기 및 림프구수가 여전히 25×10^9/L를 초과하는 경우에 이후 주기에서도 이틀에 걸쳐 분할투여 하는 것이 고려되어야 한다.
- 중증 사이토카인 분비 증후군은 중증 호흡곤란(기관지 연축 및 저산소증을 수반하는 경우가 많음), 발열, 오한, 경직, 두드러기 및 혈관부종을 특징으로 한다. 이 증후군은 고뇨산혈증, 고칼륨혈증, 저칼슘혈증, 고인산혈증, 급성신부전, LDH 증가와 같은 종양용해증후군의 일부 증상과 급성 호흡 부전 및 사망을 수반할 수 있다. 급성 호흡기부전은 간질성 폐침윤이나 부종을 수반할 수가 있는데 이는 흉부 X선 촬영으로 확인 가능하다. 이 증상은 최초 주입으로부터 1~2시간 이내에 주로 발생한다. 폐기능부전 병력이 있거나 종양의 폐침윤이 있는 환자는 예후가 좋지 않을 위험이 더 크기 때문에 치료 시 주의를 기울여야 한다. 중증 사이토카인 분비 증후군이 발생한 환자는 약물 주입을 즉시 중지하고 적극적인 대증요법을 실시하여야 한다.
- 임상증상이 초기에는 호전되었다가 다시 악화될 수 있으므로 이러한 환자들은 종양용해증후군 및 폐침윤이 소실 또는 치유 될 때까지 면밀히 관찰해야 한다. 징후 및 증상이 완전히 소실 된 후에 치료받은 환자에서 중증 사이토카인 분비 증후군의 재발은 드물었다.
- 모든 종류의 주입관련 이상반응은 리툭시맙을 투여한 77%의 환자에서 나타났다(저혈압 및 기관지 연축을 수반한 사이토카인 분비 증후군 등의 주입관련반응이 리툭시맙을 투여 받은 환자의 10%에서 나타났다). 이 증상들은 보통 리툭시맙 주입의 중단, 해열제, 항히스타민제, 때때로 산소, 식염수주사, 기관지 확장제, 필요한 경우 글루코코르티코이드 투여시 가역적이다.
- 단백질제제의 정맥투여 후에는 아나필락시스 및 기타 과민반응이 발생할 수 있다. 사이토카인 분비 증후군과 달리 순수 과민반응은 통상적으로 주입개시 후 수분 내에 발생한다. 아나필락시스의 임상증상은 상기 사이토카인 분비 증후군의 임상증상과 비슷할 수 있다. 과민반응에 속하는 반응은 사이토카인 분비로 인한 것보다 덜 빈번하게 보고되었다.

② 심혈관계

- 심근경색, 심방세동, 폐부종 및 가역적 혈소판감소증이 일부 환자에서 보고되었다.
- 리툭시맙 주입 중 저혈압이 발생할 수 있으므로 리툭시맙 주입 12시간 전에 항고혈압 약물 투여 중단을 고려하여야 한다.
- 협심증, 심방조세동과 같은 심부정맥, 심부전, 심근경색이 리툭시맙 투여 환자에서 발생하였다. 따라서 심장 질환 병력이 있거나 심장 독성 화학요법을 받은 경험이 있는 환자는 면밀히 모니터해야한다.

③ 혈구수 모니터링

- 리툭시맙 단독요법 시 골수억제작용이 없지만 호중구수 1.5x10^9/L 미만이거나 혈소판수가 75x10^9/L 미만인 경우 임상 경험이 제한적이므로 주의가 필요하다. 자가 골수이식을 받은 환자 21명 및 골수 독성은 없으나 골수기능 저하가 추정되는 기타 위험군 환자들에 리툭시맙을 사용한 경험이 있다. 리툭시맙을 투여하는 동안 호중구 및 혈소판 수치를 포함하는 전혈구수를 정기적으로 측정해야 한다.

④ 감염

- 치명적인 경우를 포함한 중대한 감염이 리툭시맙 치료 중 발생할 수 있다. 활동성 및/또는 중증 감염 (예 : 결핵, 패혈증, 기회감염)이 있는 환자에게는 리툭시맙을 투여하지 말아야 한다. 재발성, 만성 감염 또는 중대한 감염을 일으킬 수 있는 기저질환이 있는 환자의 경우 리툭시맙의 투여 시 주의를 기울여야 한다.

⑤ 전격성 간염과 관련된 B형 간염 재활성화

- 리툭시맙을 투여 받은 일부 혈액종양 환자에서 일부 치명적인 전격성 간염, 간기능 부전, 사망 등과 관련된 B형 간염바이러스의 재활성화가 보고되었다. 대다수 환자는 화학요법과 병용하여 리툭시맙을 투여 받았고 간염 진단시기는 리툭시맙 투여 시작 후 약 4개월, 마지막 투여 후 약 1개월 이었다. 이 보고는 기존 질환 및 세포독성 화학요법에 의한 것이 모두 포함되어 있다.
- 모든 환자는 리툭시맙을 투여하기 전에 B형 간염 바이러스(HBV) 스크리닝을 해야 한다. 최소한 HBsAg와 HBcAg 검사를 포함해야 하며 국내 가이드라인에 따라 다른 적절한 지표들로 보완할 수 있다. 활성 B형 간염 환자에게 리툭시맙을 투여해서는 안 된다. 혈청검사 결과 B형 간염 양성인 환자는 리툭시맙을 투여하기 전에 간 질환 전문가의 자문을 구하고 B형 간염 재활성화를 예방하기 위해 국내 치료표준지침에 따라 모니터링 및 관리한다.
- 바이러스성 간염이 발생한 환자는 리툭시맙과 병용하는 화학요법 사용을 중단하고 항바이러스 치료를 포함한 적절한 치료가 시작되어야 한다. HBV 재활성화로 간염이 발생한 환자에서 리툭시맙 치료재개에 대하여는 안전성 자료가 충분하지 않다.

⑥ 진행성 다초점 백색질뇌증(PML)

- 비호지킨성 림프종 및 만성 림프구성 백혈병에 대한 리툭시맙의 시판 후 조사에서 매우 드물게 PML이 보고되었다. 대부분의 환자는 리툭시맙을 화학요법과 병용하거나 조혈모세포 이식의 일부로 투여 받았다.

⑦ 비호지킨성 림프종 및 만성 림프구성 백혈병 환자에서 리툭시맙 치료 후 백신 접종, 특히 생바이러스백신 접종에 대한 안전성은 연구된 바 없다. 백신에 대한 일차 또는 이차 체액성 면역반응도 연구된 바 없다.

⑧ 리툭시맙 투여 환자의 약 50%에서 점적주입과 관련한 이상반응이 발생하며 이러한 반응들은 대체로 경미하고 인플루엔자양 반응과 유사하지만 환자의 10% 정도에서 저혈압, 호흡곤란 및 기관지경축으로 인해 중증으로 진행될 수 있다. 리툭시맙 점적주입을 중지하고 해열제 및 항히스타민제를 투여하면 회복될 수 있다. 때때로 산소, 생리식염수 점적투여, 기관지확장제 및 코르티코스테로이드가 필요할 수 있다.

⑨ 피부반응

- 중증 점액피부반응이 리툭시맙을 투여한 특정군의 환자에서 보고되었는데 일부는 치명적인 결과를 일으켰다. 이러한 반응은 치료개시 후 1~13주 사이에 발생하였다. 이러한 반응이 발생한 환자는 리툭시맙의 투여를 중지하고 즉시 검사를 받아야 한다. 다른 피부반응과 구분하고 후속치료법을 결정하기 위해 피부생검이 유용하다. 점액피부반응으로 보고된 이상반응으로는 방종양성 천포창, 스티븐스-존슨 증후군, 태선성 피부염, 대소수포성 피부염 및 중독성표피괴사증이 있다. 이 중 리툭시맙 재투여 시 안전성과 관련된 사항은 없다.
- 중독성 표피괴사증 및 스티븐스-존슨 증후군과 같은 중증 피부반응이 리툭시맙의 시판 후 조사에서 보고되었으며 일부는 치명적이었다. 이러한 경우에는 리툭시맙과 연관성이 의심되면 치료를 영구 중단해야 한다.

2) 류마티스 관절염, 베게너육아종증(WG) 및 현미경적 다발혈관염(MPA)

① 투여에 따른 유익성-위험성 관계가 확립되지 않았으므로 메토트렉세이트 투여경험이 없는 류마티스 관절염 환자에는 리툭시맙의 투여가 권장되지 않는다.

② 주입관련반응

- 리툭시맙의 투여 시 주입관련반응(IRR)이 수반될 수 있으며 이는 사이토카인 및/또는 다른 화학 전달물질 방출과 관련이 있을 수 있다. 리툭시맙 투여 전, 진통제/해열제 및 항히스타민제를 전투약해야 한다. 류마티스 관절염 환자에서 주입관련반응의 빈도 및 중증도를 감소시키기 위하여 리툭시맙 투여 이전에 글루코코르티코이드를 전투약해야 한다.
- 류마티스 관절염 환자를 대상으로 한 임상시험에서 대부분의 주입관련반응은 경증~중등도였다. 치명적인 결과를 보인 중증의 주입관련반응이 시판 후 조사에서 보고되었으며 심폐 이상반응의 병력이 있는 환자, 기저질환으로 심장 증상이 있는 환자는 면밀하게 모니터해야 한다. 가장 흔한 증상은 두통, 가려움, 인후 자극감, 홍조, 발진, 두드러기, 고혈압, 발열과 같은 알레르기 반응이었다. 일반적으로 주입 반응을 경험한 환자 비율은 각 치료 코스의 2차 주입 이후보다 1차 주입 이후에 더 높게 나타났다. 다음 코스가 진행될수록 주입관련반응의 발생이 감소하였다. 보고된 이상반응은 일반적으로 리툭시맙의 주입속도 감소 또는 주입 중단 및 해열제, 항히스타민제의 투여, 때때로 산소, 정맥용 생리식염수, 기관지확장제 투여 그리고 필요한 경우 글루코코르티코이드 투여에 따라 가역적이었다. 주입관련반응 중증도 및 중재적 치료의 필요여부에 따라 일시적 또는 영구적으로 리툭시맙의 투여를 중단한다. 대부분의 경우 증상이 완전히 소실되었을 때 속도를 절반으로 감소시켜(예 : 100 mg/h에서 50 mg/h) 주입을 재개할 수 있다.
- 리툭시맙 투여 중 알레르기 반응 발생 시 신속한 치료를 위해 에피네프린(아드레날린), 항히스타민, 글루코코르티코이드와 같은 과민반응 치료제가 구비되어 있어야 한다.
- 베게너육아종증(WG) 및 현미경적 다발혈관염(MPA) 환자에서 나타난 주입관련반응은 류마티스 관절염 환자를 대상으로 한 임상시험의 경우와 유사하였다. 베게너육아종증(WG) 및 현미경적 다발혈관염(MPA) 환자는 리툭시맙과 병용하여 고용량 글루코코르티코이드를 투여 받아 주입관련 반응의 빈도와 중증도를 감소시킬 수 있다.

③ 심혈관계

- 중등도 심장질환(NYHA class III) 또는 중증의, 조절되지 않는 심혈관 질환을 가진 환자에 대한 리툭시맙의 안전성 자료는 없다.
  리툭시맙으로 치료받은 환자에서 기존의 허혈성 심장질환이 협심증 또는 심방조세동과 같은 증후성으로 발현되는 것이 관찰되었다. 리툭시맙으로 치료받은 환자에서 심방조세동, 심장기능상실, 심근경색과 같은 심장부정맥, 협심증이 발생하였다. 그러므로 기지의 심장병력이 있는 환자는 리툭시맙 투여 전 주입관련반응으로 인한 심혈관계 합병증의 위험을 고려해야 하며 투여 중 주의 깊게 모니터해야 한다. 리툭시맙 주입 중 저혈압이 발생할 수 있으므로 리툭시맙 주입 12시간 이전에는 항고혈압 약물의 투여 중단을 고려해야 한다.

④ 감염

- 치명적인 경우를 포함한 중대한 감염이 리툭시맙 치료 중 발생할 수 있다. 활동성 및/또는 중증 감염(예: 결핵, 패혈증, 기회감염)이나 중증 면역 장애 환자(예 : CD4 또는 CD8 수치가 매우 낮은 경우)에게는 리툭시맙을 투여하지 않는다. 재발성 또는 만성 감염이 있거나 중대한 감염, 저감마글로불린 혈증을 일으킬 수 있는 기저질환이 있는 환자의 경우 리툭시맙의 투여 시 주의를 기울여야 한다.
- 리툭시맙 투여 후 감염의 증상 및 징후가 보고된 환자는 즉시 평가 및 적절한 치료를 받아야 한다.
- 리툭시맙의 다음 코스 투여 전, 감염에 대한 잠재 위험에 대해 재평가해야 한다.
- 류마티스 관절염 및 전신 홍반성 루푸스, 혈관염 등의 자가면역 질환 치료를 위해 리툭시맙 투여 시 매우 드물게 치명적인 PML이 보고되었다.
- 리툭시맙을 투여 받은 류마티스 관절염 환자, 베게너육아종증(WG) 및 현미경적 다발혈관염(MPA) 환자에서 B형 간염 재활성화가 보고되었다.

⑤ B형 간염

- 리툭시맙을 투여 받은 류마티스 관절염 환자 및 WG, MPA 환자에서 B형 간염 재활성화가 보고되었으며 일부는 치명적이었다.
- 모든 환자는 리툭시맙을 투여하기 전에 B형 간염 바이러스(HBV) 스크리닝을 해야 한다. 최소한 HBsAg와 HBcAg 검사를 포함해야 하며 국내 가이드라인에 따라 다른 적절한 지표들로 보완할 수 있다. 활성 B형 간염 환자에게 리툭시맙을 투여해서는 안된다. 혈청검사 결과 B형 간염 양성인 환자는 리툭시맙을 투여하기 전에 간 질환 전문가의 자문을 구하고, B형 간염 재활성화를 예방하기 위해 국내 치료표준지침에 따라 모니터링 및 관리한다.

⑥ 예방접종

- 류마티스 관절염 환자에서 전문의는 리툭시맙으로 치료받을 환자의 예방접종 상태를 점검하고 감염성 질환에 대한 국내 성인 예방접종 지침을 따라야 한다. 예방접종은 리툭시맙의 초회 투여 최소 4주 전에 완료되어야 한다.
- 리툭시맙 투여 후 생바이러스 백신 사용의 안전성은 연구되지 않았다. 그러므로 생바이러스 백신은 리툭시맙 투여 중 또는 B 세포가 고갈된 환자에게 권장되지 않는다.
- 리툭시맙을 투여 받은 환자에는 생백신이 아닌 백신을 투여할 수 있다. 그러나 생백신이 아닌 백신에 대한 반응률은 감소할 수 있다. 무작위 연구에서 리툭시맙과 메토트렉세이트를 투여 받은 류마티스 관절염 환자는 메토트렉세이트 단독으로 투여한 환자와 비교하여 리툭시맙 투여 후 6개월이 지났을 때 파상풍 백신에 대한 양성 반응률이 유사하였고(39% vs. 42%), 폐렴구균 다당질 백신에 대한 반응률이 감소하였으며(적어도 두개의 폐렴구균 항체 혈청형에 대해(43% vs. 82%), KLH 신생항원에 대한 반응률(34% vs. 80%)이 감소하였다. 혹시 리툭시맙 치료기간 동안 생백신이 아닌 백신 투여가 필요하다면, 다음 코스 시작 전 적어도 4주전에는 백신 투여를 완료해야 한다.
- 류마티스 관절염 환자에서 리툭시맙을 1년 이상 반복 투여한 전체적인 경험 상 폐렴 연쇄상구균, 인플루엔자, 볼거리, 풍진, 수두, 파상풍 독소에 대한 양성 항체역가를 지닌 환자의 비율은 기처지 비율과 대체로 유사하였다.

⑦ 다른 DMARD와의 병용/연속 투여

- 리툭시맙과 류마티스 관절염 적응증 및 용법에 명시되지 않은 항 류마티스 약물과의 병용은 권장되지 않는다.
- 임상시험 자료는 리툭시맙 투여 후 다른 DMARD(TNF 길항제 포함)의 사용에 대한 안전성을 평가하기에는 불충분하다. 리툭시맙 투여 후 생물의약품 및/또는 DMARD 사용 시 감염 징후에 대해 면밀히 관찰해야 한다.

⑧ 악성종양

- 면역조절약물은 악성종양의 위험을 증가시킬 수 있다. 비록 현재까지의 자료를 근거로 할 때 악성종양의 위험 증가가 예상되지 않지만, 류마티스 관절염 환자에서 반복 투여를 포함하여 리툭시맙의 사용경험이 제한적이므로 현재 시점에서 고형 종양 발생의 위험 가능성을 배제할 수는 없다.

⑨ 피부반응

- 중독성 표피괴사증 및 스티븐스-존슨 증후군과 같은 중증 피부반응이 리툭시맙의 시판 후 조사에서 보고되었으며 일부는 치명적이었다. 이러한 경우에는 리툭시맙과 연관성이 의심되면 치료를 영구 중단해야 한다.

2. 다음 환자에는 사용하지 말 것

1) 리툭시맙의 구성성분이나 설치동물유래 단백질에 대한 과민증이 있는 환자

2) 활동성, 중증 감염 환자

3) 중증 면역장애 환자

4) 활성 B형 간염 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 감염증(패혈증, 폐렴, 바이러스감염 등)을 동반하고 있는 환자(면역억제작용에 의해 상태가 악화될 수 있다. HBs 항체 양성 환자에게 리툭시맙을 투여한 후 HBs 항체가 음성인 급성 B형 간염이 발병한 예가 보고되어 있다)

2) 심질환(예 : 협심증, 부정맥 또는 심부전)의 병력이 있는 환자(투여 중 또는 투여 후에 부정맥, 협심증 등이 악화 또는 재발될 수 있다)

3) 폐침윤, 폐기능장애 환자 또는 그 병력이 있는 환자(투여 중 또는 투여직후에 기관지경련이나 저산소증을 수반하는 급성호흡기장해가 나타나고 폐기능이 악화될 수 있다)

4) 중증의 골수기능저하가 있는 환자 또는 종양세포의 골수침윤이 있는 환자(호중구감소 및 혈소판감소를 더욱 악화시켜 증세가 더 악화될 수 있다)

5) 혈압강하제를 복용 중인 환자(리툭시맙 투여 중에 일과성 저혈압이 나타날 수 있다)

6) 약물과민증의 병력이 있는 환자

7) 알레르기의 소인이 있는 환자

8) 호중구수가 1.5x10^9/L 미만 및/또는 혈소판수 75x10^9/L 미만인 환자

4. 이상반응

1) 림프종 및 만성 림프구성 백혈병

- 비호지킨 림프종 및 만성 림프구성 백혈병에 대한 리툭시맙의 전체 안전성 양상은 임상시험 및 시판 후 조사를 근거로 한다. 이 환자들은 주로 리툭시맙 단독요법(유도요법 또는 유도 후 유지요법) 또는 화학요법과 병용하여 치료를 받았다.
- 리툭시맙을 투여한 환자에서 가장 빈번하게 발생된 이상반응은 주입관련반응으로 대부분이 초회 주입 중 발생하였다. 주입관련 증상의 발생률은 이후 주입 시 훨씬 감소했으며 리툭시맙의 8회 투여 후 1% 미만이었다.
- 감염(주로 세균 및 바이러스)은 비호지킨 림프종 환자에 대한 임상시험 중 약 30~55 % 및 만성 림프구성 백혈병 환자에 대한 임상시험 중 약 30~50%의 환자에서 발생했다.
- 가장 빈번하게 발생된 중대한 이상반응은 다음과 같다.
  - 주입관련반응(사이토카인 분비 증후군, 종양용해 증후군)
  - 감염
  - 심혈관계 이상반응
- 보고된 기타 중대한 이상반응으로는 B형 간염 재활성화 및 PML이 있었다. 리툭시맙 단독 또는 화학요법과 병용투여 시 보고된 이상반응의 발생빈도가 다음 표에 요약되어 있다. 발생빈도별 그룹 내에서 이상반응은 중대한 순서대로 나열되었다. 발생빈도는 매우 흔함(≥1/10), 흔함(≥1/100~<1/10), 흔하지 않음(≥1/1,000~<1/100)으로 정의되었다. 시판 후 조사에서만 보고되었거나 그 빈도가 불명확한 경우에는 '빈도불명' 항에 포함되었다.

[표 1. 리툭시맙 단독요법 또는 유지요법을 받은 비호지킨성 림프종 및 만성 림프구성 백혈병 환자에서 임상시험 및 시판 후 조사 중 보고된 이상반응]

신체기관	매우 흔함	흔함	흔하지 않음	빈도불명
감염	세균 감염, 바이러스 감염, $^{+}$기관지염	폐혈증, $^{+}$폐렴, $^{+}$발열성 감염, $^{+}$대상포진, $^{+}$호흡기 감염, 진균감염, 미지의 원인에 의한 감염, $^{+}$급성 기관지염, $^{+}$부비강염, B형 간염^{1}		심각한 바이러스 감염^{2}
혈액 및 림프계	호중구감소증, 백혈구감소증, $^{+}$발열성 호중구감소증, $^{+}$혈소판감소증	빈혈, $^{+}$범혈구감소증, $^{+}$과립구감소증	응고장애, 재생불량성 빈혈, 용혈성 빈혈, 림프절병증	지연형 호중구감소증^{3}, 일시적인 혈청 IgM치 상승^{3}
면역계	주입관련반응, 혈관부종	과민반응		종양용해증후군^{4}, 사이토카인 분비 증후군^{4}, 혈청병, 아나필락시스
대사 및 영양		고혈당증, 체중감소, 말초부종, 안면부종, LDH 증가, 저칼슘혈증		
정신계			우울증, 신경과민	
신경계		감각이상, 감각저하, 초조, 불면, 혈관확장, 현기증, 불안	미각이상	뇌신경병증, 말초신경병증, 안면신경마비^{5}, 기타 감각 상실^{4}
눈		유루장애, 결막염		중증 시력 상실^{5}
귀 및 미로		이명, 귀의 통증		청력 상실^{5}
심장		$^{+}$심근경색^{4,6}, 부정맥, $^{+}$심방세동, 빈맥, $^{+}$심장 장애	$^{+}$좌심실부전, $^{+}$심실위빈맥, $^{+}$심실빈맥, $^{+}$협심증, $^{+}$심근허혈, 서맥	심부전^{4,6}, 중증 심장이상반응^{4,6}
혈관		고혈압, 기립성저혈압, 저혈압		혈관염(주로 피부), 백혈구파괴 혈관염
호흡기, 흉부 및 종격		기관지연축^{4}, 호흡기 질환, 흉통, 호흡곤란, 기침 증가, 비염	천식, 폐쇄세기관지염, 폐장애, 저산소증	호흡부전^{4}, 폐침윤, 간질성 폐렴
위장관계	오심	구토, 설사, 복통, 연하곤란, 구내염, 변비, 소화불량, 식욕부진, 후두 자극	복부비대	위장관천공^{7}
피부 및 피하조직	소양증, 발진, $^{+}$탈모	두드러기, 발한, 야간발한, $^{+}$피부장애		중증 수포성 피부반응, 중독성 표피괴사^{7}
근골격계, 결합조직, 뼈		긴장항진, 근육통, 관절통, 요통, 경부통, 통증		
신장 및 비뇨기계				신부전^{4}
전신 및 주입부위상태	발열, 오한, 무력, 두통	종양통, 홍조, 권태, 감기 증후군, $^{+}$피로, $^{+}$떨림, $^{+}$다기관부전^{3}	주입부위 통증	
연구	IgG 수치 감소			

'+' 표시는 중증반응(NCI 일반 독성 기준 3 이상)만을 근거로 한 것이며 이외에는 모든 등급의 이상반응 발생률을 나타낸 것이다(경증에서 중증). 각 시험에서 가장 높은 발생률이 보고되었다.

[1] 재활성화 및 일차 감염 포함 : 재발성/불응성 만성 림프구성 백혈병 환자에 대한 R-FC 요법에서의 빈도

[2] 2) 감염 참조

[3] 3) 혈액학적 이상반응 참조

[4] 1) 주입관련반응 참조. 드물게 치명적 사례가 보고됨

[5] 뇌신경병증의 징후 및 증상이 리툭시맙 치료 종료 후 수개월까지 발생됨

[6] 이전에 심장질환이 있었거나 심장독성 화학요법을 받았던 환자에서 주로 발생되었으며 대부분이 주입 관련반응과 연관되어 있었음

[7] 치명적인 사례 포함

임상시험 중 리툭시맙 투여군에서 대조군과 비슷하거나 더 낮은 비율로 보고된 이상반응으로는 혈액독성, 호중구감소성 감염, 요로감염, 감각 장애, 발열이 있다.

① 주입관련반응

- 임상시험에서 주입관련반응의 증상 및 징후가 50% 이상의 환자에서 보고되었으며 주로 초회 주입 후 1~2시간 내에 나타났다. 이 증상은 주로 발열, 오한 및 경직이었다. 이외에 홍조, 혈관부종, 기관지경축, 구토, 오심, 두드러기/발진, 피로, 두통, 인후자극, 비염, 소양증, 통증, 빈맥, 고혈압, 저혈압, 호흡곤란, 소화불량, 무력, 종양용해증후군 양상을 포함한다. 중증 주입 관련반응(기관지경축, 저혈압)이 최대 12%의 환자에서 나타났다. 일부의 환자에서 심근경색, 심방세동, 폐부종, 급성 가역성 혈소판감소증이 보고되었다. 협심증, 울혈성 심부전 또는 중증 심장 반응(심부전, 심근경색, 심방세동)과 같은 기존의 심장 상태 악화, 폐부종, 다기관부전, 종양용해증후군, 사이토카인 분비 증후군, 신부전, 호흡부전이 낮은 빈도 또는 빈도 불명으로 보고되었다. 주입관련반응의 발생률은 이후 주입시 점차 감소되었으며 리툭시맙의 8차 주입 시 1% 미만이었다.

② 감염

- 리툭시맙은 환자의 70~80%에서 B세포 고갈을 유발하지만 소수의 환자에서만 혈청 면역글로불린의 감소를 초래하였다. 대상포진, 국소성 칸디다 감염증이 리툭시맙 투여군에서 더 높은 발생률을 나타내었다. 리툭시맙 단독 요법 시 중증 감염이 약 4%의 환자에서 보고되었다. 2년간 리툭시맙 유지요법 시 3~4등급 감염을 포함한 총 감염이 대조군에 비해 더 빈번하게 발생하였다. 2년 치료기간 중 감염으로 축적된 독성은 없었다. 일부 치명적인 새로운, 재활성화된 또는 악화된 중대한 바이러스 감염이 리툭시맙 투여 시 보고되었다. 대부분의 환자가 화학요법과 병용하였거나 조혈모세포 이식의 한 부분으로 리툭시맙을 투여 받았다. 이러한 중대한 바이러스 감염에는 헤르페스 바이러스 (사이토메갈로바이러스(CMV), 수두대상포진 바이러스, 단순 헤르페스 바이러스), JC 바이러스(PML), C형 간염 바이러스에 의한 것이 있다. 임상시험에서 질병 진행 및 재치료 이후 치명적인 PML이 보고된 경우가 있었다. B형 간염의 재활성화가 보고되었으며 대부분이 리툭시맙과 세포독성 화학요법을 병용한 환자에서 발생했다. 재발성/불응성 만성림프구성 백혈병 환자에서 3~4등급 B형 간염(재활성화 및 일차 감염)의 발생률은 R-FC 군에서 2%, FC군에서 0%였다. 기존에 카포시 육종이 있는 환자에서 리툭시맙 투여 시 카포시 육종의 진행이 발생하였다. 이는 허가받지 않은 적응증에 사용 시 발생된 것으로 대부분의 환자가 HIV 양성이었다.

③ 혈액학적 이상반응

- 4주간 리툭시맙 단독요법 임상시험 중 소수의 환자에서 혈액학적 이상이 나타났으나 대개 경증이었고 가역적이었다. 중증(3~4등급) 호중구감소증은 4.2%, 빈혈은 1.1%, 혈소판감소증은 1.7%의 환자에서 보고되었다. 2년간 리툭시맙 유지요법 중 백혈구감소증(5% vs. 2%, 3~4등급), 호중구감소증 (10% vs. 4%, 3~4등급)이 대조군과 비교하여 더 높은 비율로 보고 되었다. 혈소판감소증의 발생률은 낮았으며(<1%, 3~4등급) 두 치료군간 차이가 없었다. 리툭시맙을 화학요법과 병용투여한 시험에서 치료코스 중 3~4등급 백혈구감소증(R-CHOP 88% vs. CHOP 79%, R-FC 23% vs. FC 12%), 호중구감소증(R-CVP 24% vs. CVP 14%/R-CHOP 97% vs. CHOP 88%, 이전에 치료받은 적이 없는 만성림프구성 백혈병 환자의 경우 R-FC 30% vs. FC 19%), 범혈구감소증(이전에 치료받은 적이 없는 만성림프구성 백혈병 환자의 경우 R-FC 3% vs. FC 1%)은 화학요법만 투여 받은 군과 비교 시 일반적으로 더 높은 빈도로 보고되었다. 리툭시맙과 화학요법 병용 시 호중구감소증 발생률이 높았으나 화학요법만 투여 받은 군과 비교 시 높은 감염 발생률과는 관련이 없었으며 리툭시맙과 화학요법을 병용한 투여군에서 호중구감소증이 지속되지는 않았다. 이전에 치료받은 적이 없는 재발성/불응성 만성림프구성 백혈병 환자를 대상으로 한 시험 결과 리툭시맙과 FC 병용 투여군 (R-FC) 일부 환자에서 지연형 또는 투여 후 늦게 발병하는 호중구감소증이 보고되었다. 빈혈의 발생률에는 차이가 없었다. 만성림프구성 백혈병에 대한 1차 요법 임상시험에서 Binet stage C인 환자는 FC군과 비교했을 때 R-FC군에서 이상반응 발생률이 더 높았다(R-FC 83% vs. FC 71%). 재발성/불응성 만성림프구성 백혈병 환자를 대상으로 한 시험에서 3~4등급 혈소판 감소증이 R-FC군의 11%, FC군의 9% 환자에서 보고되었다. 일부 환자에서 리툭시맙 마지막 주입 후 4주 이상이 지나서 지연형 호중구감소증이 보고되었다. 발덴스트롬 마크로글로불린혈증 환자에 대한 임상시험에서 치료 시작 후 혈청 IgM 치가 일시적으로 상승 하였으며 고점도 및 관련 증상을 수반할 수 있다. 일시적인 IgM 상승은 보통 4개월 이내에 적어도 치료 전 수치로 회복되었다.

④ 심혈관계 반응

- 리툭시맙 단독요법 임상시험에서 심혈관계 반응은 치료 기간 중 18.8%에서 보고되었으며 가장 빈번하게 보고된 이상반응은 저혈압 및 고혈압이었다. 리툭시맙 주입 중 3~4등급의 부정맥(심실성 및 심실상성 빈맥 포함) 및 협심증이 보고되었다. 유지요법 중 3~4등급 심장이상반응의 발생률은 리툭시맙 투여군 및 대조군에서 비슷했다. 심장이상반응은 대조군에서 1% 미만인 것에 비해 리툭시맙 투여군의 3% 환자에서 중대한 이상반응으로 보고되었다(심방세동, 심근경색, 좌심실 부전, 심근허혈).

Rx only

Truxima® Inj. 100 mg / 10 mL

Rituximab

concentrate for single dose i.v. infusion after dilution
2 vials of 10 mL

- 리툭시맙과 화학요법의 병용투여를 평가하는 시험에서 주로 빈맥 및 심방 조동/세동과 같은 심실상 부정맥 위주인 3~4등급 심부정맥 발현율은 CHOP군(3명, 1.5%)에 비해 R-CHOP군(14명, 6.9%)에서 더 높았다. 여기서 부정맥은 모두 리툭시맙의 점적투여와 관련하여 발생 하였거나 발열, 감염증, 급성 심근경색과 같은 질병소인 혹은 호흡기계 및 심혈관계 원 질환에 의한 것들이었다. 기타 심부전, 심근질환 및 관상동맥질환 등의 3~4등급 심장 질환 발생률은 R-CHOP군과 CHOP군 간에 차이가 없었다. CLL에 대한 시험에서 3~4등급의 심장 장애 총 발생률은 일차 요법 시험(R-FC 4%, FC 3%) 및 재발성/불응성 환자를 대상으로 한 시험(R-FC 4%, FC 4%) 모두에서 낮았다.

⑤ 신경계 반응
- 치료기간 중 R-CHOP군 환자 4명(2%)이 1차 투약 주기 동안 혈전색전 혈관발작(뇌졸중)을 경험하였는데 모두 심혈관성 위험인자를 지닌 환자들이었다. 기타 혈전색전증 발현율에 있어서는 치료군 간 차이가 없었다. 반면 CHOP 군 환자 3명(1.5%)이 뇌혈관 이상반응을 나타내었는데 모두 추적기간 중 발생하였다. CLL에 대한 시험에서 3~4등급의 신경계 장애 총 발생률은 일차 요법 시험(R-FC 4%, FC 4%) 및 재발성/불응성 환자를 대상으로 한 시험(R-FC 3%, FC 3%) 모두에서 낮았다.
- 가역적 후두부 뇌병증 증후군(PRES)/가역적 후백질 뇌병증 증후군(RPLS)이 일부 환자에서 보고되었다. 증후 및 증상은 고혈압과 관련이 있거나 없는 경우에서 다음과 같은 시력장애, 두통, 발작 및 정신 상태의 변화를 포함하였다. PRES/RPLS의 진단은 뇌영상으로 확진한다. 질병, 고혈압, 면역억제 치료 및/또는 화학요법 중에 있는 환자는 PRES/RPLS의 위험 인자로 보고되었다.

⑥ 위장관계 반응
- 리툭시맙을 투여한 비호지킨 림프종 환자에서 위장관 천공이 발생하였으며 일부는 사망했다. 대부분의 경우 리툭시맙을 화학요법과 병용하여 투여하였다.

⑦ IgG 수치
- 재발성/불응성 여포형 림프종에서 리툭시맙 유지요법에 대한 임상시험에서 IgG 중앙값은 대조군 및 리툭시맙 투여군 모두에서 유도요법 후 정상 최저 한계치(lower limit of normal, LLN) 미만(<7g/L)이었다. IgG 중앙값은 이 후 대조군에서 LLN 이상으로 증가되었으나 리툭시맙 치료 군에서는 그대로 유지되었다. LLN 미만의 IgG 수치를 가진 환자의 비율은 리툭시맙 투여군에서 2년 치료기간에 걸쳐 약 60%였고 반면 대조군에서는 감소되었다(2년 후 36%).

⑧ 하위군

리툭시맙 단독요법
- 고령 환자(65세 이상)
  전체 이상반응 및 3~4등급 이상반응의 발생률은 고령 환자와 젊은 환자(65세 미만)에서 유사했다.
- 거대 종양(bulky disease)
  거대 종양 환자의 경우 비 거대 종양 환자에 비해 3~4등급 이상반응 발생률이 더 높았다(25.6% vs. 15.4%). 전체 이상 반응의 발생률은 두 군에서 유사했다.
- 재투여
  리툭시맙의 재투여 시 전체 이상반응 및 3~4등급 이상반응이 나타난 환자의 비율은 최초 투여 시와 유사했다.

리툭시맙 병용요법
- 고령 환자(65세 이상)
  이전에 치료받지 않았거나 재발성/불응성인 만성 림프구성 백혈병에서 3~4등급 혈액 및 림프계 이상반응의 발생률은 젊은 환자(65세 미만)와 비교했을 때 고령 환자에서 더 높았다.

2) 류마티스 관절염
- 임상시험에서 3,100명 이상의 환자가 최소 1치료 코스를 투여 받았으며 6개월에서 5년 이상 추적 관찰되었다. 약 2,400명의 환자가 2 코스 이상을 투여 받았으며, 1,000명 이상의 환자가 5 코스 이상을 투여 받았다. 리툭시맙의 시판 후 조사 과정 중 수집된 안전성 정보는 리툭시맙의 류마티스 관절염 환자에 대한 임상시험에서 나타난 이상반응 양상을 반영하고 있다.
- 환자들은 리툭시맙 2 x 1000 mg을 2주 간격으로 분할하여 투여 받았으며 추가로 메토트렉세이트를 투여 받았다 (10~25 mg/week). 메칠프레드니솔론 100 mg 정맥주입 후 리툭시맙을 주입하였으며 환자들은 또한 15일간 경구로 프레드니손을 투여 받았다.
- 이상반응이 다음 표에 나열되어 있다. 발생빈도는 매우 흔함(≥1/10), 흔함(≥1/100~<1/10), 흔하지 않음(≥1/1,000~<1/100), 매우 드묾(<1/10,000)으로 정의되었으며 발생빈도별 그룹 내에서 이상반응은 중대한 순서로 나열되었다.
- 리툭시맙 투여로 인해 발생한 것으로 사료되는 가장 빈번한 이상반응은 주입관련반응이었다. 임상시험에서 주입관련반응(IRR)의 전체 발생률은 1차 주입 시 23%였고 다음 주입이 계속됨에 따라 감소하였다. 중대한 주입관련반응은 흔하지 않았고 (환자의 0.5%), 초회 코스 중 대부분 발생하였다.
- 류마티스 관절염 환자를 대상으로 한 임상시험에서 나타난 이상반응 이외에, PML 및 혈청병 유사반응이 시판 후 사용경험으로 보고되었다.

[표 2. 류마티스 관절염 환자를 대상으로 한 2상 및 3상 임상시험 중 발생한 이상반응]

신체기관	매우 흔함	흔함	흔하지 않음	매우 드묾
감염	상기도감염, 요도감염	기관지염, 굴염, 위창자염, 족부 백선		진행성다초점백질뇌증 (PML), B형간염재활성화
혈액 및 림프계				혈청병유사반응
면역계	*주입관련반응(고혈압, 구역, 발진, 발열, 가려움, 두드러기, 인후 자극감, 안면홍조, 저혈압, 비염, 경직, 빈맥, 피로, 입인두통증, 말초부종, 홍반)		*주입관련반응(전신 부종, 기관지연축, 천명, 후두부종, 맥관신경증성부종, 전신가려움, 아나필락시스, 아나필락시스유사반응)	
전신 및 주사부위				
대사 및 영양		고콜레스테롤혈증		
신경계	두통	지각이상, 편두통, 어지러움, 좌골신경통		
피부 및 피하조직		탈모		
정신계		우울증, 불안		
위장관계		소화불량, 설사, 위식도 역류, 구강궤양, 상복부통증		
근골격계		관절통/근골격통, 골관절염, 윤활낭염		

* 주입 중 또는 주입 후 24시간 이내에 발생한 이상반응. 아래 주입관련반응 참조. 주입관련반응은 과민성 및/또는 약리기전의 결과로 발생할 수 있다.

① 반복 투여(multiple course)
- 류마티스 관절염 환자에게 반복 투여 시 나타난 이상반응 양상은 최초 투여 시와 유사한 것으로 나타났다. 리툭시맙의 1차 투여 후 이상반응의 비율은 최초 6개월간 가장 높았으며 그 후에는 감소하였다. 대부분 주입관련반응(1회 투여 코스 중 가장 빈번함), 류마티스 관절염 악화, 감염이었으며 이들 모두 최초 6개월 간 가장 빈번하게 발생하였다.

② 주입관련 반응
- 임상시험에서 리툭시맙 투여 후 가장 흔히 발생한 이상반응은 주입관련반응 (IRR)이었다. 리툭시맙을 투여한 3,189명의 환자 중 1,135명(36%)은 적어도 1번 이상의 주입관련반응을 경험하였고 3,189명 중 733명(23%)은 리툭시맙의 1차 주입 후 주입관련 반응을 경험하였다. 주입관련반응의 발생은 다음 주입이 진행됨에 따라 감소하였다. 임상시험에서 3,189명 중 17명의 환자 (1% 미만)가 중대한 주입관련반응을 경험하였다. 임상시험에서 CTC 4등급 환자는 없었으며 주입관련반응으로 인한 사망도 없었다.
- CTC 3등급, 투여중단에 이른 주입관련반응의 비율은 코스가 진행됨에 따라 감소하였고 3 코스 이후에는 드물게 나타났다. 정맥 글루코코르티코이드 전투여 시 주입관련반응의 발생빈도 및 정도가 현저히 감소되었다.
- 류마티스 관절염 환자를 대상으로 리툭시맙 120분 주입의 안전성을 평가한 임상시험에서 1차 주입 동안 또는 24시간 이내에 중대한 주입관련 이상반응을 경험하지 않은 중등도~중증 활성 류마티스 관절염 환자들이 리툭시맙 120분 주입을 받았다. 생물의약품 주입 후 중대한 주입관련반응이 발생한 경험이 있는 환자는 제외되었다. 주입관련반응의 발생 빈도, 종류, 중증도는 기존에 관찰된 정보와 유사하였다. 중대한 주입관련반응은 관찰되지 않았다.

③ 감염
- 감염률은 리툭시맙을 투여받은 환자에서 인년 당 약 0.94건이었다. 감염은 대부분 경미하거나 중등도였으며 대부분 상기도 감염 및 요로감염이었다. 중증 또는 항생제 정맥투여가 요구되었던, 임상적으로 유의한 감염 발생률은 리툭시맙 투여군에서 인년 당 0.04건이었다.
- 리툭시맙을 반복 코스로 투여한 후 중대한 감염의 비율은 유의하게 높아지지 않았다. 임상시험에서 하기도 감염(폐렴 포함)이 보고되었으나 리툭시맙 투여군에서의 발생률은 대조군과 유사하였다.
- 리툭시맙을 자가면역질환(류마티스 관절염 및 허가 사항 이외에 전신 홍반성 루푸스, 혈관염을 포함한다) 치료에 사용한 후 치명적인 PML이 보고되었다. 보고된 모든 예에서 기저질환 또는 장기간 면역억제제 또는 화학요법제의 사용을 포함한 PML에 대한 여러 가지 위험인자가 있었다.
- 화학요법과 병용하여 리툭시맙을 투여 받은 비호지킨 림프종 환자에서, B형 간염 재활성화가 보고되었다. 리툭시맙을 투여 받은 류마티스 관절염 환자에서도 B형 간염 재활성화가 매우 드물게 보고되었다.

④ 심혈관계
- 리툭시맙을 투여 받은 환자에서 중대한 심장이상반응이 인년 당 0.013건 발생하였으며 위약 투여군에서도 인년 당 0.013건으로 발생하였다. 리툭시맙을 반복 코스로 투여한 후 심장이상반응(모두 또는 중증)을 경험한 환자의 비율은 증가하지 않았다.

⑤ 신경계 반응
- 가역적 후두부 뇌병증 증후군(PRES)/가역적 후백질 뇌병증 증후군(RPLS)이 일부 환자에서 보고되었다. 증후 및 증상은 고혈압과 관련이 있거나 없는 경우에서 다음과 같은 시력장애, 두통, 발작 및 정신 상태의 변화를 포함하였다. PRES/RPLS의 진단은 뇌영상으로 확진한다. 고혈압, 면역억제치료 및/또는 동반된 치료를 받는 환자는 PRES/RPLS의 위험인자로 보고되었다.

⑥ 실험실 수치 이상
- 리툭시맙을 투여 받은 류마티스 관절염 환자에서 저감마글로불린혈증(IgG 또는 IgM 수치가 정상범위의 하위 한계보다 낮음)이 관찰되었다. 낮은 수치의 IgG 또는 IgM이 관찰된 후에도 전반적인 감염또는 중대한 감염의 발생 비율은 증가하지 않았다.
- 류마티스 관절염 환자를 대상으로 한 임상시험에서 리툭시맙의 초회 코스 투여 후에 리툭시맙과 연관성이 있는 호중성구감소증이 관찰되었다. 대부분 일시적이었고 경증~중등도였으며, 리툭시맙 투여 후 몇 개월이 지난 이후에도 호중구감소증이 발생할 수 있다.
- 위약-대조군 임상시험 기간에 리툭시맙 투여군의 0.94% (13/1382), 위약 투여군의 0.27% (2/731)의 환자에서 중증의 호중구감소증(3/4등급)이 나타났다. 이러한 임상시험에서 중증의 호중구감소증의 발생비율은 초회 코스 투여 후 각각 100인년 당 1.06건, 100인년 당 0.53건 이었고, 다회 코스 투여 후에는 각각 100인년 당 0.97건, 100인년 당 0.88건으로 나타났다. 따라서 호중구감소증은 초회 코스 투여에 대한 이상반응으로 고려될 수 있다. 리툭시맙 투여 후 호중구감소증 발생까지의 시간은 가변적이다. 임상시험에서, 호중구감소증은 관찰된 중대한 감염의 증가와는 연관성이 없었으며 대부분의 시험대상자는 호중구감소증이 발생한 후에도 리툭시맙의 추가 코스 투여를 지속 하였다.

3) 베게너육아종증(WG) 및 현미경적 다발혈관염(MPA)
- 임상시험에서 99명의 환자가 리툭시맙(주 1회 375 mg/m^2 용량으로 4주간 투여) 및 글루코코르티코이드를 투여 받았다.
- 리툭시맙 투여군에서 10% 이상(매우 흔함) 발생한 약물이상반응이 다음 표에 나열되어 있다.

[표 3. 베게너육아종증(WG) 및 현미경적 다발혈관염(MPA) 환자를 대상으로 최대 6개월간의 임상시험에서 매우 흔하게(≥10%) 발생한 약물이상반응]

이상반응	리툭시맙 투여군 (n=99)	사이클로포스파미드 (n=98)
감염		
감염[a]	61 (61.6%)	46 (46.9%)
위장관계		
구역	18 (18.2%)	20 (20.4%)
설사	17 (17.2%)	12 (12.2%)
신경계		
두통	17 (17.2%)	19 (19.4%)
근골격계 및 결합 조직		
근육 연축	17 (17.2%)	15 (15.3%)
관절통	13 (13.1%)	9 (9.2%)
혈액 및 림프계		
빈혈	16 (16.2%)	20 (20.4%)
백혈구감소증	10 (10.1%)	26 (26.5%)
전신 및 주사부위		
말초부종	16 (16.2%)	6 (6.1%)
피로	13 (13.1%)	21 (21.4%)
정신계		
불면증	14 (14.1%)	12 (12.2%)
연구 관련		
ALT 상승	13 (13.1%)	15 (15.3%)
호흡기, 흉부 및 종격		
기침	13 (13.1%)	11 (11.2%)
코피	11 (11.1%)	6 (6.1%)
호흡곤란	10 (10.1%)	11 (11.2%)
혈관		
고혈압	12 (12.1%)	5 (5.1%)
면역계		
주입관련반응[b]	12 (12.1%)	11 (11.2%)
피부 및 피하조직		
발진	10 (10.1%)	17 (17.3%)

* 본 임상 디자인에 따르면, 의학적 판단에 따라 교차 치료가 허용되었으며 각 치료군의 13명 시험대상자는 6개월간의 임상연구 기간 내 2차 치료를 받았다.
[a] 리툭시맙 투여군에서 가장 흔하게 발생한 감염은 상기도 감염, 요로감염, 대상포진을 포함하였다.
[b] 리툭시맙 투여군에서 가장 흔하게 발생한 이상반응은 사이토카인 분비 증후군, 홍조, 인후 자극, 진전을 포함하였다.

① 주입관련반응
- 임상시험에서 주입관련반응(IRR)은 주입 후 24시간 이내에 발생한 이상반응 중 연구자가 주입과 연관된 것으로 판단한 이상반응으로 정의된다. 리툭시맙을 투여한 99명의 환자 중 12%는 적어도 1번 이상의 주입관련반응을 경험하였으며 모두 CTC 1등급 또는 2등급이었다. 가장 흔하게 발생한 주입관련반응은 사이토카인 분비 증후군, 홍조, 인후 자극, 진전이었다. 리툭시맙과 병용하여 글루코코르티코이드를 정맥 투여하여 이상반응의 빈도 및 중증도를 감소시켰다.

② 감염
- 리툭시맙을 투여 받은 99명의 환자에서, 전체적인 감염 발생률은 100인년당 210건인 것으로 나타났다(95% 신뢰구간 100인년 당 173~256건). 감염은 거의 경증~중등도였으며 대부분 상기도감염, 대상 포진, 요로감염이었다. 심각한 감염 비율은 100인년 당 25건으로 나타났고, 리툭시맙 투여군에서 가장 흔하게 발생한 중대한 감염은 폐렴으로 4% 빈도였다.

③ 악성종양
- 임상시험에서 리툭시맙을 투여 받은 환자 중 악성종양의 발생은 100인년 당 2.05건으로 나타났다. 이러한 결과는 표준화된 발생률을 기초로 했을 때 베게너육아종증(WG) 및 현미경적 다발혈관염(MPA) 환자에서 이전에 보고된 비율과 유사하였다

④ 신경계 반응
- 가역적 후두부 뇌병증 증후군(PRES)/가역적 후백질 뇌병증 증후군(RPLS)이 일부 환자에서 보고되었다. 증후 및 증상은 고혈압과 관련이 있거나 없는 경우에서 다음과 같은 시력장애, 두통, 발작 및 정신 상태의 변화를 포함하였다. PRES/RPLS의 진단은 뇌영상으로 확진한다. 고혈압, 면역억제치료 및/또는 동반된 치료를 받는 환자는 PRES/RPLS의 위험인자로 보고되었다.

⑤ 실험실 수치 이상
- 리툭시맙을 투여 받은 베게너육아종증(WG) 및 현미경적 다발혈관염(MPA) 환자에서 저감마글로불린 혈증(IgA, IgG 또는 IgM 수치가 정상범위의 하위 한계 보다 낮음)이 관찰되었다. 치료 시작 시 면역 글로불린 수치가 정상이었던 환자 중에서 6개월 시점의 IgA, IgG, IgM 수치가 낮은 환자 비율은 리툭시맙 투여군에서 각각 27%, 58%, 51%이었고, 사이클로포스파미드 투여군에서 각각 25%, 50%, 46%로 나타났다. 낮은 수치의 IgA, IgG 또는 IgM이 발생한 시험대상자에서 전반적인 감염 또는 중대한 감염의 발생 비율은 증가하지 않았다.
- 베게너육아종증(WG) 및 현미경적 다발혈관염(MPA) 환자에서 리툭시맙의 비열등성을 입증하기 위한 활성-대조군, 무작위배정, 이중 눈가림, 다기관 임상시험에서 18개월 시점에 리툭시맙 투여군(단회 코스)의 24%, 사이클로포스파미드 투여군의 23%에서 CTC 3등급 이상의 호중구감소증이 발생하였다. 호중성구감소증은 리툭시맙 투여군에서 관찰된 중대한 감염의 증가와는 연관성이 없었다. 베게너육아종증(WG) 및 현미경적 다발혈관염 (MPA) 환자에서 리툭시맙의 다회 코스 투여가 호중구감소증 발생에 미치는 영향은 임상시험에서 연구되지 않았다.

5. 일반적 주의

1) 생물학적제제등의 추적 가능성을 향상시키기 위하여 투여된 제품의 제품명을 환자 파일에 명확히 기재해야 한다.
2) 적절한 심폐소생술 장비가 구비되어 있는 장소에서 혈액종양학 전문가의 감독 하에 점적투여하도록 한다. 호흡기계 증상이나 저혈압이 발생한 환자는 24시간 이상 관찰해야 한다.
3) 사이토카인 분비 증후군이 발생하는지를 면밀히 관찰해야 하며 중증 반응의 징후, 특히 중증의 호흡 곤란, 기관지경축 또는 저산소증이 나타난 환자의 경우 점적주사를 일시 중단해야 한다. 이러한 환자에 대해서는 종양용해증후군의 징후가 있는지를 적절한 임상병리검사를 통해 확인하여야 하며 폐기능부전이나 폐부위로의 종양침윤이 있었던 환자는 흉부 X선 촬영을 실시하여야 한다. 모든 증상이 완전 소실되고 임상병리검사치들이 정상으로 회복되기까지는 리툭시맙의 투여를 재개해서는 안 된다. 다시 점적주사를 시작할 때는 종전의 투여속도의 1/2 이하로 재개할 수 있다. 동일한 중증 이상 반응이 두 번째 발생한 경우에는 투약 중단을 고려해야 한다.
4) 리툭시맙 단독요법 시 정기적으로 혈소판수를 포함한 전 혈구수를 측정하는 것을 고려해야 한다. 리툭시맙을 CHOP 또는 CVP 화학요법과 병용할 경우 통상적인 의료 지침에 따라 정기적으로 전혈구수를 측정해야 한다.
5) 리툭시맙 투여 중 발생하는 알레르기 반응에 대해 즉각 사용할 수 있도록 과민반응 처치용 약물(아드레날린, 항히스타민제, 코르티코스테로이드)이 구비되어 있어야 한다.
6) 리툭시맙이 운전 및 기계조작에 영향을 미치는지의 여부는 알려져 있지 않으며 현재까지 보고된 약리활성과 이상반응으로는 이런 영향이 우려되지는 않는다.
7) 류마티스 관절염 환자에 대한 재투여: 재투여에 대한 안전성 및 유효성은 비교임상시험에서 평가된 바 없으며 비비교임상시험에서 제한적인 수의 환자들이 2~5코스(코스당 2회 점적주입)를 추가로 투여받았다. 임상시험에서 첫 투여 후 16주 이내에는 어떤 환자도 2번째 코스를 시작하지 않았다. 대부분 환자가 이전 약물투여 완료 후 24개월에 추가로 약물을 투여받았다.
8) 이전 TNF 길항제에 반응이 불충분하지 않은 환자에 대한 투여: 리툭시맙의 효과는 이전 비생물학적 항류마티스제(non-biological DMARD)에 반응이 불충분한 환자를 대상으로 한 2개의 비교임상시험에서 입증되었으나 TNF 길항제에 반응이 불충분하지 않은 환자에서의 위험/유익성 관계는 확립되지 않았다. 따라서 하나 이상의 TNF 길항제에 불충분한 반응을 보이지 않은 류마티스 관절염 환자에 대한 투여는 권장되지 않는다.
9) 리툭시맙을 비호지킨 림프종에 사용한 시판 후 조사에서 매우 드물게 PML이 보고 되었다. 대부분의 환자들은 리툭시맙을 화학요법과 병용하였거나 조혈모세포이식의 한 부분으로 투여 받았다. 비호지킨 림프종을 치료하는 전문의는 신경계 증상을 보고하는 환자에 대한 감별진단 시 PML 여부를 고려하여야 하며 임상적으로 필요 시 신경전문의의 진료도 고려하여야 한다.
10) 자가면역질환 치료를 위해 리툭시맙 투여 시 치명적인 PML이 보고되었다. 보고된 사례의 경우 기저질환, 장기간의 면역억제요법 실시 또는 화학요법 등 PML에 대한 여러 가지 위험인자를 지니고 있었다. 또한 리툭시맙을 투여받지 않은 자가면역질환 환자에서도 PML이 보고된 바 있다. 자가면역 질환 환자를 진료하는 전문의는 신경계 증상을 보고하는 환자에 대한 감별진단 시 PML 여부를 고려하여야 하며 임상적으로 필요시 신경 전문의의 진료도 고려하여야 한다.
11) 류마티스성 관절염, 베게너육아종증(WG) 및 현미경적 다발혈관염(MPA) 이외의 다른 자가면역질환에서 리툭시맙의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.
12) 만성 림프구성 백혈병 환자에서 이전에 리툭시맙을 포함한 단클론항체 요법을 투여받은 적이 있거나 리툭시맙과 병용투여시 저항성인 환자의 안전성 및 유효성에 대한 자료는 제한적이다.

6. 상호작용

1) 리툭시맙의 약물상호작용과 관련한 자료는 제한적이다.
2) 만성 림프구성 백혈병 환자에서 리툭시맙의 병용투여는 플루다라빈 또는 사이클로포스파미드의 약물동태에 영향을 미치지 않았으며 플루다라빈 및 사이클로포스파미드도 리툭시맙의 약물동태에 영향을 미치지 않았다.
3) 사람 항설치동물 항체(HAMA) 또는 사람 항키메릭 항체(HACA)를 지닌 환자들에서는 기타 진단용이나 치료용 단클론항체 투여시 알레르기 반응 내지 과민반응이 발생할 수 있다.
4) 류마티스 관절염 환자에 리툭시맙과 병용투여된 메토트렉세이트나 싸이클로포스파미드는 리툭시맙의 약물동태에 어떤 영향도 미치지 않았다.
5) 예방접종
   ① 비호지킨 림프종
   - 리툭시맙 투여 후 생바이러스백신 투여에 대한 안전성은 연구된 바 없으므로 생바이러스백신에 의한 예방접종은 권장되지 않는다.
   - 리툭시맙을 투여 받는 환자에게 생백신이 아닌 백신을 접종할 수 있으나, 생백신이 아닌 백신에 대한 반응률이 감소될 수 있다.
   - 리툭시맙을 단독으로 투여 받은 재발성 저등급 비호지킨 림프종 환자는 리툭시맙을 투여 받지 않은 건강한 사람과 비교하여 파상풍 면역 항원(16% vs. 81%), Keyhole Limpet Haemocyanin(KLH) 신생항원(4% vs. 76%, 2배 초과 증가된 항체가로 평가)에 대해 더 낮은 반응률을 나타내었다. 항원 패널(폐렴구균, 인플루엔자 A, 유행성이하선염, 풍진, 수두)에 대한 치료 전 평균 항체가는 리툭시맙 투여 후 최소 6개월간 지속되었다.

   ② 류마티스 관절염
   - 전문의는 리툭시맙 투여 전 환자의 예방접종 상태를 검토하고 최근 예방접종 지침을 따라야 한다.
   - 리툭시맙 최초 투여일로부터 최소 4주 전에 예방접종을 완료해야 한다.
   - 리툭시맙 투여 후 생바이러스백신 접종에 대한 안전성은 연구된 바 없으므로 리툭시맙 투여 중 또는 말초 B 세포 고갈상태에서 생바이러스백신 접종은 권장되지 않는다.
   - 리툭시맙을 투여 받는 환자에게 생백신이 아닌 백신을 접종할 수 있으나, 생백신이 아닌 백신에 대한 반응률이 감소될 수 있다. 리툭시맙과 메토트렉세이트를 투여 받은 류마티스 관절염 환자는 메토트렉세이트만 투여 받은 환자와 비교하여 리툭시맙 투여일로부터 최소 6개월 후 접종한 백신에 대해 파상풍면역 항원에 대해서는 동등한 반응을 나타내었고(39% vs. 42%), 폐렴구균 다당류 백신(43% vs. 82%, 최소 2가지 폐구균 항체(혈청형에 대한 반응) 및 KLH 신생항원(47% vs. 93%)에 대해 더 낮은 반응률을 나타내었다.
   - 리툭시맙 치료 중 생백신이 아닌 백신 접종이 필요한 경우, 리툭시맙의 다음 치료를 시작하기 최소 4주 전에 완료되어야 한다. 1년간 리툭시맙을 반복 투여 했을 때 폐렴구균, 인플루엔자, 유행성 이하선염, 풍진, 수두, 파상풍 톡소이드에 대한 항체가 양성을 나타낸 환자의 비율은 일반적으로 치료 전에서와 유사했다.
6) 류마티스 관절염 환자에 대한 연구에서 283명의 환자가 리툭시맙 투여 후 생물학적 DMARD를 투여 받았다. 이 환자들에서 리툭시맙 투여 중 임상적으로 관련이 있는 감염의 비율은 100인년 당 6.01건이었으며 생물학적 DMARD 치료 후에는 4.97건이었다.
7) 리툭시맙과 염화폴리비닐 또는 폴리에틸렌 재질의 수액백이나 점적주입기구와의 부적합성은 확인되지 않았다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 면역글로불린 IgG는 태반관문을 통과하는 것으로 알려져 있다.
   - 리툭시맙을 투여 받은 모체에서 태어난 신생아에 대한 B세포 수치는 임상시험에서 연구된 바 없다.
   - 임부에 대한 적절하고 잘 비교된 시험으로부터 얻은 자료는 없으나 임신 중 리툭시맙을 투여 받은 모체에서 태어난 유아 일부에서 일시적인 B 세포 고갈 및 림프구감소증이 보고되었다. 그러므로 유익성이 위험성을 상회하지 않는 한 리툭시맙을 임부에게 투여해서는 안 된다.
   - B세포 고갈 환자에서 리툭시맙의 잔류기간이 길기 때문에 가임여성은 리툭시맙 투여기간 및 투여종료 후 12개월까지 적절한 피임법을 강구하여야 한다.
   - cynomolgus 원숭이에 대해 실시된 발생독성시험에서 자궁내 배자독성은 나타나지 않았다. 리툭시맙을 투여한 원숭이 모체로부터 태어난 자손에서 출생 후 B 세포 고갈이 보고되었다.
2) 리툭시맙이 사람의 모유 중으로 이행되는지의 여부는 알려진 바 없다. 단, 모체의 IgG가 모유 중으로 유입되며 원숭이의 모유에서 리툭시맙이 검출되었으므로 리툭시맙을 투여 받고 있거나 리툭시맙으로 치료받은 후 12개월 동안 수유해서는 안 된다.

8. 소아에 대한 사용

소아에 대한 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다. 리툭시맙을 투여한 소아 환자에서 저감마글로불린혈증이 관찰되었으며 일부는 중증이었고 장기적인 면역글로불린 대체요법이 요구될 수 있다. 소아 환자에서 장기적인 B세포 고갈의 결과는 알려지지 않았다.

9. 고령자에 대한 투여

1) 리툭시맙을 단독요법으로 투여한 임상시험에 등록된 환자 331명 중 24%가 65세에서 75세였으며 5%는 75세 이상이었다.
   반응률은 65세 이상에서 더 높았으나(각 52%와 44%) 카플란-마이어로 평가한 결과 반응의 기간은 젊은 사람에서 보다 고령자에서 더 짧았다(각 11.4개월과 10.1개월). 그러나 이 차이는 유의적이지 않다. 빈도, 중증 정도 및 이상반응의 타입은 두 군간 유사하였다.
2) 류마티스 관절염 환자를 대상으로 한 3상 임상시험에서 517명중 16%가 65세에서 75세이었으며 2%는 75세 이상이었다.
   리툭시맙의 ACR20 반응은 65세 이상 환자군과 65세 미만 환자군 간에 유사하였다(53% vs. 51%). 이상반응의 발생률, 정도 및 형태도 두 군 간에 유사하였다.

10. 과량투여

사람을 대상으로 한 임상시험에서 과량투여가 이루어진 예는 없었으며, 자가면역질환 환자를 대상으로 하는 대조 임상시험에서 1회 1000 mg을 초과하여 시험한 예는 없었다. 현재까지 만성 림프구성 백혈병 환자에서 5g을 투여한 것이 가장 고용량이었다. 어떠한 추가적인 안전성 신호는 확인되지 않았다. 과량 투여한 환자는 즉시 주입을 중단해야 하고 주의 깊게 모니터링해야 한다. 시판 후 조사에서 리툭시맙 과량투여는 5건이 보고되었다. 3건은 이상반응이 보고되지 않았다. 2건에 서 보고된 이상반응은 리툭시맙 1.8 g 투여 환자에서 감기유사증상, 리툭시맙 2 g 투여 환자에서 치명적인 호흡기능 상실이었다.
B 세포가 고갈된 환자의 경우 정기적인 혈구수 모니터링이 필요하며 감염 위험의 증가를 고려해야 한다.

11. 적용상의 주의

1) 이 약은 희석하지 않은 채로 정맥주사하거나 점적투여용액으로 조제한 상태에서 bolus 주입해서는 안 된다.
2) 이 약은 멸균, 무보존제, 비발열성의 단회투여용 주사 바이알에 든 무색투명한 액이다.
   무균조건 하에서 이 약을 필요한 양만큼 취하여 멸균, 비발열성, 0.9% 생리식염수 주사액이나 5% 포도당액이 들어 있는 주입백에서 이 약을 농도 1~4 mg/1mL가 되게 희석한다. 용액 혼화 시 주입백을 조심스럽게 뒤집어 거품 발생을 방지한다. 이 약은 항균성 보존제나 정균제가 들어 있지 않으므로 무균조작을 하여야 한다. 주사용 의약품을 투여하기에 앞서 이물 또는 변색이 있는지 육안으로 검사하여야 한다.

12. 보관 및 취급상의 주의

1) 바이알은 2~8℃에서 보관한다.
2) 빛으로부터 보호하기 위해 투여 전까지 외부포장 그대로 보관한다.
3) 조제된 주입액은 2~8℃에서 24시간동안 및 이후 실온에서 12시간 동안 물리 화학적으로 안정하다.
   미생물학적인 측면을 고려하여 조제된 주입액은 즉시 사용해야 한다. 즉시 사용하지 않을 경우 사용 전 대기시간 및 보관 조건에 대한 책임은 사용자에게 있으며 검증된 무균조건하에서 희석하지 않은 경우 대개 2~8℃에서 24시간을 초과하여 보관하지는 않는다.

13. 기타

1) 대조약과의 동등성
   - 이 약은 품질, 비임상, 임상 시험 결과 대조약과의 동등성이 입증되었다.
2) 이 약과 대조약의 동등성을 증명하기 위하여 류마티스성 관절염 환자 총 154명을 대상으로 임상시험을 수행하였다. 154명의 류머티스성 관절염 환자를 대상으로 진행된 임상약리시험에서 투여 후 24주까지의 혈청 농도-시간 곡선하면적(AUC_{0-last}) 및 최대 혈청농도(C_{max})에서 약물동태학적으로 동등하게 나타났다.
   또한 류마티스 관절염 환자와 진행성 여포형 림프종 환자 총 512명을 대상으로 치료적확증시험을 진행하였다. 335명의 류마티스 관절염 환자를 대상으로 진행된 유효성 분석에서 치료 후 24주차 임상반응(DAS28-CRP 기준치로부터의 변화량[Change from baseline])이 이 약을 투여한 군[139명 환자 평균: -2.14]과 대조군[196명 환자 평균: -2.09]에서 통계학적으로 동등하게 나타났다. 그리고 134명의 진행성 여포형 림프종 환자를 대상으로 진행한 유효성 평가에서 24주 동안의 전체 반응률(1999 IWG criteria)은 이 약을 투여한 군(97% [64/66명])과 대조약을 투여한 군(92.6% [63/68명])을 비교 시 통계학적으로 비열등하게 나타났다.

【 저장방법 】

밀봉 용기, 냉장(2-8℃) 보관

【 사용기간 】

제조일로부터 24개월

【 포장단위 】

10 mL 바이알 x 2개

* 본 의약품은 엄격한 품질관리를 필한 제품입니다. 만약, 구입 시 사용기한이 경과되었거나 변질, 변패, 오염, 손상된 제품일 경우에는 구입처를 통하여 교환하여 드립니다.

* 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지 면에서 바람직하지 않습니다.

어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관하십시오.

이 설명서 작성일자 (2017년 12월 14일) 이후 변경된 내용은
셀트리온 제약 홈페이지 **www.celltrionph.com** 또는 전화 **080-850-3611(~2)**에서 확인하실 수 있습니다.

제조자 : ㈜셀트리온
인천광역시 연수구 아카데미로 51번길 20 (송도동)
www.celltrion.com

판매자 : ㈜셀트리온 제약
서울시 송파구 중대로 135, 17층 (가락동, 아이티벤처타워 서관)
소비자상담번호 : 080-850-3611(~2) / www.celltrionph.com