사용상의주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것.

1) 다음과 같은 심기능 이상이 있는 환자 : 치료를 요하는 허혈성심장질환이나 부정맥, 임상적으로 주요한 심장판막증, 좌심실박출률(LVEF)의 정상수치 이하

2) 독소루비신 성분 제제에 과민반응의 병력이 있는 환자

3) 임부 및 수유부

4) 국소치료 또는 전신 알파 인터페론 치료를 통해 효과적으로 치료받을 수 있는 AIDS관련 카포시 육종환자

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.

1) 간장애 환자

2) 신장애 환자

3) 감염증을 합병하고 있는 환자

4) 골수기능 억제 환자 : 이 약을 투여받는 많은 환자들은 이전에 HIV 질환에 노출되었거나, 수많은 병용약제 또는 이전 투여 치료제 또는 골수와 관련된 종양 등의 요인들로 인해 기저질환으로써 골수억제가 있다. 확증시험에서 50mg/m^2의 용량으로 치료받은 난소암환자에서 골수억제는 일반적으로 경증에서 중등도였으며 가역적이고 호중구 감소성 감염 또는 패혈증과 관련이 없었다. 또한 이 약과 토포테칸의 대조 임상 시험에서 치료관련 패혈증의 발생률은 토포테칸을 투여한 군에 비해, 이 약을 투여한 난소암환자군에서 대체적으로 적었다. 1차 치료제로 이 약을 투여받은 전이성 유방암 환자의 임상시험에서도 유사하게 낮은 골수 억제 발생율을 보였다. 유방암 또는 난소암환자에서의 경험과 대조했을 때에, AIDS 관련 카포시 육종 환자에서 골수억제는 용량 제한적인 이상반응으로 보였다. 골수 억제의 가능성 때문에, 주기적인 혈구수 측정이 이 약의 치료 중에 이루어져야 하며, 최소한 이 약의 매 투여 전에는 실시하여야 한다. 유방암이나 난소암 환자에서는 나타나지 않았지만, 지속적인 중증의 골수억제는 중복감염이나 출혈을 초래할 수 있다.

5) 고령자

6) 수두 환자(치명적인 전신장애가 나타날 수 있다.)

3. 이상반응

1) 난소암 및 유방암 임상 시험(50mg/m^2 매 4주마다 투약) 에서 가장 빈번하게 보고된 이상반응은 손발지각이상증후군이었으며, 발생률은 44.0-46.1%이었다. 이러한 반응은 대부분 경미하였고, 중증인(Grade Ⅲ) 경우는 17.0-19.5% 이었다. 생명을 위협하는 (Grade Ⅳ) 경우는 1% 미만이었다. 드물게 손발지각이상증후군으로 치료의 영구 중단을 초래하였다.(3.7-7.0%) 이 증상은 통증을 동반한 피부의 홍반성 발진이 그 특징이다. 이 반응을 경험한 환자들은 일반적으로 2-3주기 치료 후에 나타났다. 1-2주 내에 개선이 있으며, 일부 환자들에게서 완전한 회복에 4주 혹은 그 이상 걸릴 수도 있다. 일일 50-150mg의 피리독신이나 코르티코스테로이드가 손발지각이상증후군의 예방 및 치료에 사용되어 왔으나, 이러한 치료는 3상 임상에서 평가된 것은 아니다. 손발지각이상증후군을 예방 및 치료하는 다른 전략으로는 손과 발을 찬물(적시거나, 찜질하거나 수영)에 노출시켜 차게 하고, 과도한 열/뜨거운 물을 피하고 조이지 않게(양말, 장갑 혹은 신발) 하는 것이 있다. 손발지각이상증후군은 일차적으로 투약 일정과 관련이 있으며, 투약 간격을 1-2주 늘임으로써 경감될 수 있다. 그러나 이러한 반응은 일부 환자들에게 중증이거나 무력하게 할 수 있어, 치료를 중단해야 할 수도 있다. 구내염/점막염 및 구역 또한 난소암/유방암 환자군에서 흔하게 보고된 이상반응이었다.

2) 유방암 치료 : 전이된 질환에 대해 기존에 항암요법을 받지 않은 진행성 유방암 환자 509례에 대해, 이 약을 매 4주마다 50mg/m^2 투여군(n=254) 또는 일반적인 독소루비신을 매 3주마다 60mg/m^2 투여 (n=255)한 3상 임상시험에서 다음의 이상반응이 이 약에 비해 일반 독소루비신에서 보다 빈번하게 보고되었다.

구역(53% 대 37%, Grade Ⅲ/Ⅳ 5% 대 3%), 구토 (31% 대 19%, Grade Ⅲ/Ⅳ 4% 대 1% 미만), 탈모 (66% 대 20%), 뚜렷한 탈모(54% 대 7%), 호중구감소증(10% 대 4%, Grade Ⅲ/Ⅳ 8% 대 2%).

점막염 (23%대 13%, Grade Ⅲ/Ⅳ 4% 대 2%) 및 구내염(22% 대 15%; Grade Ⅲ/Ⅳ 5% 대 2%)은 일반 독소루비신보다 이 약에서 보다 빈번하게 보고되었다.

가장 빈번했던 중증(Grade Ⅲ/Ⅳ) 반응의 평균 지속 기간은 두 군 모두 30일 이하였다. 이 약으로 치료받은 환자군의 이상반응은 아래 표와 같다.

생명을 위협하는 (Grade Ⅳ) 혈액학적 반응은 1.0% 미만이었고, 패혈증이 1%의 환자에게서 보고되었다. 성장 인자 보조 혹은 수혈 보조는 각각 5.1% 및 5.5%의 환자에서 필요하였다. 임상적으로 유의미한 실험실적 이상은(Grade Ⅲ/Ⅳ) 낮았고, 총 빌리루빈, AST 및 ALT가 증가가 각각 2.4%, 1.6% 및 <1%의 환자에서 보고되었다. 혈청 크레아티닌 수치의 임상적으로 유의미한 증가는 보고되지 않았다.

유방암 환자를 대상으로 이 약(4주마다 50 mg/m^2)과 독소루비신(3주마다 60 mg/m^2)을 비교한 핵심 3상 임상시험 중, 이 약 투여환자 254명 중 10명, 독소루비신 투여환자 255명 중 48명에서 심장독성이 나타났다. 심장독성은 안정기에 측정한 좌심실박출률(LVEF)이 정상범위인 경우 기저치보다 20 % 이상 감소, LVEF가 정상범위의 하한 미만인 경우 기저치보다 10% 이상 감소로 사전에 정의되었다. 안트라사이클린 누적과 상관된 심장 사건(cardiac event) 발생 위험은 독소루비신 투여군보다 이 약 투여군에서 유의하게 낮았다. (HR [독소루비신 / 이 약] = 3.16, p < 0.001). 울혈성 심부전(CHF)의 징후와 증상에 대해서도 평가한 결과, LVEF 기준으로 심장독성을 보였던 이 약 투여 환자 10 명 중 울혈성 심부전의 징후와 증상을 보인 환자는 없었다. 반면, LVEF 기준으로 심장독성을 보였던 독소루비신 투여 환자 48명 중 10명에서 울혈성 심부전의 징후와 증상이 나타났다.

<표5> 유방암 임상 시험(50mg/m^2 매 4주마다 투여)에서 보고된 이상반응

매우 흔하게(>1/10), 흔하게(≥1/100, <1/10), 흔하지 않게(≥1/1,000, <1/100)

발현 부위	유방암 중증도 전체(n=254) (≥5%)	유방암 Grades Ⅲ/Ⅳ (n=254) (≥5%)	유방암 n=404 (1-5%) 임상 시험에서 기존에 보고되지 않았던 반응들
감염증	흔하게: 인두염	흔하지 않게: 인두염	흔하게: 모낭염, 진균감염, 입술물집(비 헤르페스성), 상기도감염
혈액 및 림프계 장애	흔하게: 백혈구 감소증, 빈혈, 호중구 감소증, 혈소판 감소증	흔하게: 백혈구 감소증, 빈혈 흔하지 않게: 호중구 감소증	흔하게: 혈소판 증가증
대사 및 영양 장애	매우 흔하게: 식욕부진	흔하게: 식욕부진	
신경계 장애	흔하게: 감각이상 흔하지 않게: 졸음	흔하게: 감각이상	흔하게: 말초 신경병증
눈 장애			흔하게: 누루, 흐린시력
심장 장애			흔하게: 심실 부정맥
호흡기계			흔하게: 비출혈
소화기계	매우 흔하게: 구역, 구토, 구내염 흔하게: 복통, 변비, 설사, 소화불량, 구강궤양	흔하게: 복통, 설사, 구역, 구내염 흔하지 않게: 구강궤양, 변비, 구역	흔하게: 구강 통증
피부 및 피하조직 장애	매우 흔하게: 손발지각이상증후군, 탈모, 발진 흔하게: 피부 건조, 피부 변색, 비정상적 색소 침착, 홍반	매우 흔하게: 손발지각이상증후군 흔하게: 발진 흔하지 않게: 색소 침착, 홍반	흔하게: 대수포진, 피부염, 홍반성 발진, 손톱 장애, 피부의 비늘화
근골격계 및 결합조직장애			흔하게: 다리의 동통, 뼈의 통증, 근골격통증

생식기계 및 유방장애			흔하게: 유방통
전신 장애 및 투약부위 장애	매우 흔하게: 무력증, 피로, 점막염 흔하게: 쇠약, 발열, 통증	흔하게: 무력증, 점막염 흔하지 않게: 피로, 쇠약, 통증	흔하게: 부종, 다리 부종

3) 난소암 : 난소암 환자 512례에 대한 이 약 50mg/m^2 투약 시 나타난 이상반응을 표 6에 나타내었다.

골수 억제는 대부분 경미하거나 중등도이었고, 관리가능하였다. 백혈구 감소증으로 인한 패혈증은 드물었다 (1% 미만). 성장인자 보조가 필요한 경우는 드물었고(5% 미만) 수혈 보조는 약 15% 환자에게서 필요하였다.

하위군 410명에 대해서 임상적으로 유의미한 실험실적 이상은 총 빌리루빈 수치의 증가(간 전이가 일어난 환자에서 자주 보고)(5%), 혈청 크레아티닌 수치 증가(5%) 이었다. AST의 증가는 덜 빈번(1%미만)하였다.

고형암 환자 : 929명의 고형암 환자(유방암과 난소암 포함)를 대상으로 한 대규모 코호트 연구에서 4주간격으로 50mg/m^2 을 투여했을 때, 안전성 프로파일과 이상반응의 발생률이 유방암과 난소암의 확증시험의 피험자에게서 보고된 이상반응과 유사하였다.

〈표6〉 난소암 임상시험 (50mg/m^2 매 4주마다 투여)에서 보고된 이상반응

매우 흔하게(〉1/10), 흔하게(≥1/100, 〈1/10), 흔하지 않게(≥1/1,000, 〈1/100)

발현 부위	난소암 중증도 전체(n=512) (≥5%)	난소암 Grades Ⅲ/Ⅳ (n=512) (≥5%)	난소암 n=512 (1-5%)
감염증	흔하게: 인두염	흔하지 않게: 인두염	흔하게: 감염, 구강 모닐리아증, 대상 포진, 요로 감염
혈액 및 림프계 장애	매우 흔하게: 백혈구 감소증, 빈혈, 호중구 감소증, 혈소판 감소증	매우 흔하게: 호중구 감소증 흔하게: 백혈구 감소증, 빈혈, 혈소판 감소증	흔하게: 저색소 빈혈
면역계 장애			흔하게: 알러지 반응
대사 및 영양장애	매우 흔하게: 식욕부진	흔하지 않게: 식욕부진	흔하게: 탈수, 악액증
정신신경계 장애			흔하게: 불안, 우울, 불면증
신경계 장애	흔하게: 감각이상, 졸음	흔하지 않게: 감각이상, 졸음	흔하게: 두통, 어지러움, 신경병증, 과다근육긴장
눈 장애			흔하게: 결막염
심장 장애			흔하게: 심장 장애
혈관 장애			흔하게: 혈관확장
호흡기계			흔하게: 호흡곤란, 기침 증가
소화기계	매우 흔하게: 설사, 변비, 구역, 구토, 구내염 흔하게: 복통, 소화불량, 구강궤양	흔하게: 복통, 설사, 구역, 구내염, 구토 흔하지 않게: 구강궤양, 변비, 소화불량	흔하게: 구강 궤양, 식도염, 구역 구토, 위염, 연하 곤란, 입마름, 위 고창, 잇몸염, 미각 이상
피부 및 피하조직 장애	매우 흔하게: 손발지각이상증후군, 발진, 탈모 흔하게: 피부 건조, 피부 변색	매우 흔하게: 손발지각이상증후군 흔하게: 탈모, 발진	흔하게: 수포성 발진, 가려움, 탈락 피부염, 피부 장애, 반구진 발진, 발한, 여드름, 피부 궤양

근골격계 및 결합조직 장애			흔하게: 요통, 근육통
신장 및 요로 질환			흔하게: 배뇨곤란
생식기계 및 유방장애			흔하게: 질염
전신 장애 및 투약부위 장애	매우 흔하게: 무력증, 점막 장애 흔하게: 발열, 통증	흔하게: 무력증, 점막 장애, 통증 흔하지 않게: 발열	흔하게: 오한, 흉통, 권태, 말초 부종
검사			흔하게 : 체중 감소

4) AIDS 관련 카포시 육종 : 이 약 20mg/m^2을 투여받은 AIDS 관련 카포시 육종 환자 임상시험에서 이 약과 관련있다고 간주되는 가장 흔하게 일어나는 (환자의 거의 절반) 원치 않은 반응은 골수 억제였다. 백혈구감소증이 이 모집단에서 이 약과 함께 경험한 가장 빈번한 이상반응이었으며, 호중구 감소증, 빈혈, 혈소판 감소증도 관찰되었다. 이러한 반응은 치료 초기에 발생할 수 있다. 혈액학적 독성은 용량 감량 혹은 중단, 투약 지연을 필요로

할 수 있다. 절대 호중구 수치 1,000/mm^3 미만 및/혹은 혈소판 수치 50,000/mm^3 미만인 경우 일시적으로

투약을 중단한다. 이어지는 주기에서 절대 호중구 수치가 1,000/m^3 미만인 경우 혈구 수치를 보충하기 위한 병용요법으로 G-CSF (혹은 GM-CSF)를 투여할 수 있다. 난소암 환자의 혈액학적 독성은 AIDS 관련 카포시 육종 환자의 혈액학적 독성보다 덜 심하였다.

호흡기계의 원치 않는 이상 반응이 임상 시험에서 흔하게 나타났고, 이는 AIDS 환자의 기회 감염과 관련이 있을 수 있다. 기회 감염은 카포시 육종 환자에서 이 약의 투여 후 나타났고, HIV 유도형 면역 결핍 환자에게서 빈번하게 관찰되었다. 가장 빈번하게 보고된 기회감염은 칸디다증(candidasis), 사이토메갈로바이러스(cytomegalovirus), 단순포진, 뉴모시스티스 카리니 폐렴(Pneumocytis carnii pneumonia 주폐포자충폐렴), 미코박테리움 아비움균 복합체(mycobacterium avium complex) 등이었다.

기타 덜 빈번하게 (<5%) 관찰되는 이상반응으로 아나필락시 반응을 포함한 과민반응이 있었다. 시판 후 대수포진이 드물게 보고되었다.

임상적으로 중요한 빈번한 (≥5%) 실험실적 이상은 알칼리 인산분해효소의 증가, AST 및 빌리루빈증가(이 약이 아니라 질병과 관련이 있을 것으로 생각됨) 등이 있다. 헤모글로빈 및 혈소판 감소가 덜 빈번하게(<5%) 보고되었다. 백혈구 감소증과 관련된 패혈증은 드물게(<1%) 관찰되었다. 이들 이상반응중 일부는 이 약이 아니라 HIV 감염과 관련되었을 수 있다.

<표 7> AIDS 관련 카포시 육종 환자에서 관찰된 이상 반응

매우 흔하게(>1/10), 흔하게(>1/100, <1/10), 흔하지 않게(>1/1,000, <1/100)

발현 부위	AIDS 관련 카포시 육종
감염증	흔하게: 구강 모닐리아증
혈액 및 림프계 장애	매우 흔하게: 호중구 감소증, 빈혈, 백혈구 감소증 흔하게: 혈소판 감소증
대사 및 영양장애	흔하게: 식욕부진
정신 신경계 장애	흔하지 않게: 착란
신경계 장애	흔하게: 어지럼증 흔하지 않게: 감각 이상
눈 장애	흔하게: 망막염
혈관 장애	흔하게: 혈관 확장
호흡, 흉곽 및 종격장애	흔하게: 호흡 곤란
소화기계	매우 흔하게: 구역 흔하게: 설사, 구내염, 구토, 구강궤양, 복통, 설염, 변비, 구역구토
피부 및 피하조직 장애	흔하게: 탈모, 발진 흔하지 않게: 손발지각이상증후군

전신 장애 및 투약부위 장애	흔하게: 무력증, 발열, 주입 관련 급성 반응
검사	흔하게: 체중 감소

5) 다발성골수종 환자 : 적어도 1회의 이전 치료를 받은 다발성 골수종 환자 646명 중 318명이 3상 임상시험에서 보르테조밉 단독투여시에 또는 매 3주마다 1,4,8,11일째 보르테조밉 1.3mg/m^2을 투여할 때 4일 째에 보르테조밉 투여와 함께 이 약 30mg/m^2을 한시간동안 정맥주입하였다. <표 8>은 이 약과 보르테조밉을 병용 투여한 환자 중 5% 이상에서 보고된 이상반응이다.

호중구 감소증, 혈소판감소증과 빈혈은 이 약과 보르테조밉의 병용투여군과 보르테조밉 단독 투여군에서 모두 가장 빈번하게 보고된 혈액학적 이상반응이다. Grade 3과 4의 호중구 감소증은 단독투여군(14%)에 비해 병용투여군(28%)에서 높은 비율로 보고되었다. Grade 3과 4의 혈소판감소증은 병용투여군(22%)에서 단독투여군(14%)보다 높은 비율로 발생하였다. 빈혈은 두 투여군에서 비슷하게 나타났다(병용투여군 : 단독투여군 = 7% : 5%).

구내염은 단독투여군(3%)보다 병용투여군(16%)에서 더 빈번하게 보고되었으며, 대부분의 경우 중증도가 grade 2 이하였다. Grade 3 구내염은 병용투여군 중 2% 환자에서 보고되었고 Grade 4 의 구내염은 보고되지 않았다.

구역과 구토는 병용투여군(40%와 28%)에서 단독투여군(32%와 15%)보다 더 빈번하게 보고되었으며, 대부분의 경우 중증도는 Grade 1 과 2였다.

이상반응으로 인한 한가지 약제 또는 두가지 약제 치료의 중단은 38%의 환자에서 나타났다. 보르테조밉과 이 약의 치료 중단을 초래한 흔한 이상반응은 손발지각이상증후군, 신경통, 말초신경병증, 말초감각신경병증, 혈소판감소증, 박출율 감소 및 피로였다.

<표8> 다발성골수종 임상(3주 간격으로 이 약 30mg/m^2 I.V.를 보르테조밉과의 4일째에 병용투여)에서 보고된 이상반응

발현 부위	중증도 전체 n=318 (≥5%)	Grades Ⅲ/Ⅳ** n=318 (≥5%)	중증도 전체 n=318 (1-5%)
감염증	흔하게 : 단순포진, 대상포진	흔하게 : 대상포진	흔하게 : 폐렴, 코인두염, 상기도감염증, 구강칸디다증
혈액 및 림프계 장애	매우 흔하게 : 빈혈, 호중구 감소증, 혈소판감소증 흔하게 : 백혈구감소증	매우 흔하게 : 호중구 감소증, 혈소판감소증 흔하게 : 빈혈, 백혈구 감소증	흔하게 : 열성 호중구감소증, 림프구감소증
대사 및 영양장애	매우 흔하게 : 식욕부진 흔하게 : 식욕감소	흔하게 : 식욕부진 흔하지않게 : 식욕 감소	흔하게 : 탈수, 저칼륨혈증, 고칼륨혈증, 저마그네슘혈증, 저나트륨혈증, 저칼슘혈증
정신계 장애	흔하게 : 불면증		흔하게 : 불안
신경계 장애	매우 흔하게 : 말초감각신경병증, 신경통, 두통 흔하게 : 말초신경병증, 신경병증, 지각이상, 다발신경병증, 어지러움, 미각이상	흔하게 : 신경통, 말초신경병증, 신경병증 흔하지 않게 : 두통, 말초감각신경병증, 지각이상, 어지러움	흔하게 : 기면, 피부지각감퇴, 실신, 감각이상
눈 장애			흔하게 : 결막염
혈관 장애			흔하게 : 저혈압, 기립성저혈압, 홍조, 고혈압, 정맥염
호흡, 흉곽 및 종격기계 장애	흔하게 : 호흡곤란	흔하지않게 : 호흡곤란	흔하게 : 기침, 비출혈 운동호흡곤란

소화기계 장애	매우 흔하게 : 구역, 설사, 구토, 변비, 구내염 흔하게 : 복통, 소화불량	흔하게 : 구역, 설사, 구토, 구내염 흔하지 않게: 변비, 복통, 소화불량	흔하게 : 상복부통증, 구강궤양, 입마름, 연하곤란, 아프타입안염
피부 및 피하조직 장애	매우 흔하게 : 손발지각이상증후군홍반성감각장애(PPE*), 발진 흔하게 : 피부건조	흔하게 : 손발지각이상증후군(PPE*) 흔하지 않게 : 발진	흔하게 : 가려움증, 구진발진, 알레르기성 피부염, 홍반, 피부과다색소침착, 점상출혈, 탈모, 약물 발진
근골격계 및 결합조직 장애	흔하게 : 팔다리 통증		흔하게 : 관절통, 근육통, 근육연축, 근육허약, 근골격계 통증, 근골격계 흉통
생식기계 및 유방장애			흔하게 : 음낭홍반
전신 장애 및 투여부위 장애	매우 흔하게 : 무력증, 피로, 발열	흔하게 : 무력증, 피로 흔하지 않게 : 발열	흔하게 : 말초 부종, 오한, influenza-like illness, 권태감, 고열
검사	흔하게 : 체중 감소		흔하게 : 아스파라진산 아미노전이효소 증가, 박출율 감소, 혈중 크레아티닌 증가, 알라닌 아미노전이효소 증가

* Palmar-planta erythrodysesthesia(Hand-foot syndrome)

** 3/4 등급의 이상반응은 전반적으로 5%이상 발생한 모든 중증도의 이상반응 용어를 근거로 하였다.

6) 모든 환자에 대해 : 고형암 환자 10.8%에서 이 약 치료 중 주입관련 반응이 나타났다. Costart 용어로 다음 반응들을 말한다: 알러지 반응, 아나필락시스양 반응, 천식, 얼굴 부종, 저혈압, 혈관 확장, 두드러기, 요통, 흉통, 오한, 발열, 고혈압, 빈맥, 소화불량, 구역, 어지러움, 호흡곤란, 인후염, 발진, 가려움, 발한, 주사부위 반응 및 약물 상호작용. 이로 인한 영구적인 치료 중단이 2% 보고되었다. 비슷한 주입 반응 발현율(12.4%) 및 치료 중단(1.5%) 이 유방암 프로그램에서 보고되었다. 이 약과 함께 보르테조밉을 투여받은 다발성 골수종 환자에서 투여 관련 이상반응이 3% 보고되었다. AIDS 관련 카포시 육종 환자에서 주입 관련 부작용은 홍조, 숨가쁨, 안면 부종, 두통, 오한 요통, 흉부 및 목 압박감 및/혹은 저혈압으로 특징 지어지며, 5-10% 비율로 예상된다. 매우 드물게, 경련이 주사 반응과 관련되어 관찰되었다. 모든 환자에게서 주사 관련 반응은 일차적으로 첫 투여시 나타났다. 주사를 일시적으로 중단 시 추가적인 치료 없이 이러한 증상들이 해결된다. 모든 증상들이 재발하지 않고 해결되면 이 약의 치료를 재개할 수 있다. 주입 관련 반응은 이 약의 첫 투여 주기 이후에는 거의 발생하지 않는다.

7) 이 약 투여 환자에서 빈혈, 혈소판 감소증, 백혈구 감소증 및 드물게 열성 호중구 감소증과 관련된 골수억제가 보고되었다.

8) 구내염이 고식적 독소루비신 염산염을 지속적으로 주입하여 투약받는 환자들에게서 보고되어 왔으며, 이 약 투여 환자에서 흔하게 보고되었다. 섭식 능력에 장애를 주지 않는 한 치료를 완료하는 것을 방해하거나 일반적으로 용량 조절을 요구하지는 않는다. 이러한 경우 투약 간격을 1-2주 늘이거나 용량을 감량할 수 있다.

9) 울혈성 심부전의 발생률 증가는 독소루비신 누적 용량 >450mg/m^2 이거나 심장 위험 인자를 가진 환자의 경우 더 낮은 용량의 독소루비신 치료와 관련 있다. 이 약을 누적용량 460mg/m^2 투여받은 환자들에게서 심내막 심근생검을 실시하였을 때, 안트라사이클린 유도형 심장근육병변의 증거는 없었다.

유방암, 난소암을 포함하는 고형암 환자들에게 투여주기당 안트라사이클린 50 mg/m^2를 투여하였을 때 (안트라사이클린 일생 누적 투여량 최대 1532 mg/m^2)임상적으로 유의한 심장 기능부전의 발생률은 낮았다. 투여주기당 이 약 50 mg/m^2를 투여받은 929명 중 기저 LVEF 및 이후 1회 이상 LVEF를 측정한 환자는 418명이었으며, 이들을 MUGA 스캔으로 평가하였다. 이 418명 중 88명의 누적 안트라사이클린 투여량은 독소루비신 일반제형으로 인한 심장 독성 위험과 연관된 노출 수준인 400 mg/m^2를 초과하였다. 이 88명의 환자 중 13명(15%)만이 최소 1건의 임상적으로 유의한 LVEF 변화(LVEF 45 % 미만 또는 기저대비 20 % 포인트 이상 감

소)를 보였다. 누적 투여량이 944 mg/m^2였던 한 명의 환자만이 울혈성심부전증상 때문에 임상시험을 중단하였다.

10) 다른 DNA 손상 항악성종양제와 병용시, 2차적 급성 골수성 백혈병 및 골수형성이상증후군이 독소루비신과의 병용시 보고된 바 있으므로, 독소루비신을 투여받는 환자들은 혈액학적 감독하에 투약받아야 한다.

11) 기존 방사선치료로 인한 피부 반응이 다시 나타나는 것이 이 약의 투여로 매우 드물게 보고되었다.

12) 이 약을 시판한 후 다형 홍반, 스티븐스 존슨 증후군, 독성 표피괴사, 태선각화증 등의 중대한 피부 상태가 매우 드물게 보고되었다.

13) 암 환자들은 혈전색전성 질환의 위험이 증가되어 있다. 이 약으로 치료받은 환자들 중 혈전정맥염 및 정맥혈전이 흔하지 않게 보고되었고, 드물게 폐색전증이 보고되었다.

14) 이차 구강 신생물: 매우 드문 이차 구강암의 사례들이 이 약에 장기간 (1년 이상) 노출되었거나 이 약을 누적 용량 720mg/m^2보다 많이 투여받은 환자들에게서 보고되었다.

15) 기타 : 긴장 저하, 급성 뇌증후군, 반신불수, 췌장염, 간염, 직장염, 흑색변, 장폐색증, 간비종대, 식욕증가, 경화성 담관염, 이급후중(tenesmus), 분변체증(fecal impact), 심근장애 및 심기능 부전, 혈전성 정맥염, 심근병증, 심낭삼출액, 서맥, 심계항진, 실신, 각차단, 심장비대, 혈전증, 협심증, 기흉, 흉막 유출, 프로트롬빈시간 증가, 호산구 증가, 림프절 종대, 림프관염, 림프부종, 트롬보플라스틴 감소, 저칼슘혈증, 고혈당증, 고나트륨혈증, 고칼슘혈증, 고지혈증, 요산혈증, 저혈당증, 저칼륨혈증, 저지혈증, 저마그네슘혈증, 저나트륨혈증, 저인산염혈증, 저단백혈증, 케톤증, 악액질, 빈뇨, 방광염, 혈뇨, 귀두염, 배뇨곤란, 소변감소증, 음부부종, 백대하, 야간뇨, 당뇨, 신부전, 방광위축, BUN 증가, 물콩팥증(hydro-nephrosis), 단백뇨, 중이염, 안통, 이명, 이상후각, 무월경, 무정자증, 안면부종, 농양, 독감 증후, 톡소플라스마증, 저체온증, 복수, LDH증가, 비카포시 육종 종양의 진행이 나타날 수 있다.

4. 일반적 주의

1) 이 약은 진단 및 처치시설이 갖추어진 기관에서 항악성종양제 화학요법의 경험이 있는 의사의 감독 하에 투여해야 한다.

2) 심장 위험성 : 이 약을 투여받는 모든 환자는 정기적으로 ECG 모니터링을 해야 한다. T-wave flattening, S-T segment depression, 양성 부정맥과 같은 일시적인 ECG 의 변화는 이 약의 중단에 대한 의무적인 고려사항은 아니다. 그러나 QRS complex의 감소는 심장 독성을 암시하는 것으로 고려되어야 한다. 이런 변화가 나타나면 심내막심근생검과 같이 anthracycline 심근 손상에 대한 가장 명확한 시험이 고려되어야 한다.

심장기능의 평가와 모니터링에 있어서 ECG에 비교할 만한 가장 특정한 방법은 심장초음파검사나 또는 되도록 Multigated Angiography(MUGA)를 이용한 좌심실박출율의 측정이다. 이러한 방법은 이 약의 투여 시작이전에 통상적으로 적용되어야 하며 치료 기간 중에 주기적으로 반복되어야 한다.

일생동안 누적 anthracycline의 용량이 450mg/m^2을 초과하는 이 약의 추가적인 투여 이전에 LVEF 검사를 실시하여야한다.

위에 언급된 anthracycline 치료동안 심장 활동 모니터링에 대한 평가검사와 방법은 다음의 순서대로 이루어져야 한다. : ECG 모니터링, 좌심실 박출율 측정, 심내막심장근육생검. 만약 시험결과가 이 약의 치료와 관련된 심장 손상의 가능성을 나타낸다면, 치료의 지속에 대한 이익과 심근 손상에 대한 위험성을 잘 비교해야 한다.

이 약으로 치료받는 심부전 환자는 주의가 필요하다.

투여전 수치와 비교하여 좌심실 박출율이 실제적으로 감소하거나 좌심실 박출율이 예후 관련 수치 (예 <45%)보다 낮은 등의 심근병증이 의심될 때마다, 심내막심근생검이 고려될 수 있으며 비가역적인 심장 손상을 일으킬 위험성에 비교한 지속적인 치료의 이익이 신중하게 평가되어야만 한다.

심근병증으로 인한 울혈성심부전은 이전의 ECG 변화 없이 갑자기 발생할 수 있으며 또한 치료 중단 수주 후에 나타날 수 있다.

다른 anthracycline 제제를 투여받은 환자는 주의가 필요하다. 독소루비신염산염의 총 용량은 5-플루오로우라실과 같은 다른 anthracycline이나 anthraquinone 계열의 심독성 물질을 포함한 이전(또는 병용) 치료와 함

[illegible] 께 고려해야 한다. 심장 독성은 이전에 종격 방사선조사를 받았거나 싸이클로포스파마이드 치료를 병행하는 환자에서 anthracycline 누적 용량이 450mg/m^2 보다 낮은 경우에도 발생할 수 있다.

유방암과 난소암에 권장하는 투여일정(50mg/m^2)의 심장 안전성 프로파일은 AIDS 관련 카포시 육종환자의 20m/m^2 프로파일과 유사하다.

3) 골수기능억제, 심근장애 등의 중증 이상반응이 나타날 수 있으므로 자주 임상검사(혈액검사, 간 · 신기능검사, 심기능검사 등)를 하는 등 환자의 상태를 충분히 관찰한다. 이상반응이 나타나는 경우에는 감량, 휴약, 약물현탁 등의 적절한 처치를 한다. 또 장기투여 시 강하고 지속적인 이상반응이 나타날 수 있으므로 신중히 투여한다. 투약 후 10여일 경에는 골수억제가 나타날 수 있다는 것을 유의한다.

4) 감염성 및 출혈성 합병증이 나타날 수 있으므로 충분히 주의한다.

5) 소아 및 생식 가능한 연령의 환자에 투여할 필요가 있는 경우에는 성선에 대한 영향을 고려한다.

6) 기타 안트라사이클린 제제를 투여 받아 온 환자에서 투여량을 이 약의 양과 주의해서 고려한다.

7) 약물동력학적 프로필과 투여 용량 스케쥴이 다른 점을 고려할 때 이 약은 기타 다른 제제의 독소루비신염산염과 번갈아 사용해서는 안 된다.

8) 이 약이 운전능력에 미치는 영향에 대한 특별한 연구는 실시되지 않았으나 이 약 투여로 어지러움, 불면증이 유발될 수 있으므로 이러한 증상이 나타나는 경우 기계조작이나 운전을 하지 않는다.

9) 비장 절제 수술을 받은 AIDS 관련 카포시 육종 환자에 대한 투여 경험은 아직 없으므로 이 약을 이용한 치료는 권장되지 않는다.

10) 당뇨병 환자: 이 약은 자당(sucrose)를 함유하고 있으며, 정맥 주입을 위해 5% 포도당 용액을 사용해야 함을 주지시켜야 한다.

11) 이차 구강 신생물: 매우 드문 이차 구강암의 사례들이 이 약에 장기간(1년 이상) 노출되었거나 이 약을 누적 용량 720mg/m^2보다 많이 투여받은 환자들에게서 보고되었다. 모든 이차 구강암의 사례는 모두 이 약의 치료 기간 동안 및 마지막 투여 후 6년까지에서 보고되었다. 환자들은 이차 구강암의 지표가 될 수 있는 구강 궤양 또는 기타 구강 불편감이 있는지에 대해 정기적으로 검사를 받아야 한다.

5. 상호작용

이 약의 약물 상호작용에 대한 정식 연구는 없었다. 부인과 암환자에서 고식적 화학요법제와의 병용요법에 대한 2상 임상은 시행되었다. 표준 독소루비신 염산염과의 상호작용이 알려진 약제와의 동시투여는 주의가 필요하다. 다른 독소루비신 염산염 제제와 마찬가지로 이 약은 다른 항암제 치료의 독성을 강화시킬 수 있다.

이 약은 싸이클로포스파마이드, 탁센 계열 약물 또는 비노렐빈 등의 약제와 병용하는 병용투여요법의 일부로 난소암과 유방암을 포함한 230명의 고형암 환자에게 투여되었을 때 추가적으로 새로운 독성은 알려지지 않았다. AIDS 관련 카포시 육종 환자에서 표준 독소루비신 염산염 투여시 싸이클로포스파마이드 유도 출혈방광염의 악화와 6-메르캅토푸린의 간독성의 증가가 보고되었다. 다른 세포독성제와 동시 투여시, 특히 골수독성제와 동시 투여시, 주의가 필요하다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 동물실험에서 기형발생이 보고되어 있으므로 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성에는 투여하지 않는다. 임신하고 있을 가능성이 있는 여성이나 배우자가 이 약을 투여중인 경우 투여 중단 6개월 이내에는 임신을 피하는 것이 바람직하다.

2) 수유중의 투여에 대한 안전성은 확립되어 있지 않으므로 수유부에 투여하는 경우에는 수유를 중지한다.

7. 소아에 대한 투여

소아에 대한 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않다.

8. 고령자에 대한 투여

고령자에게 있어서 약물동태의 현저한 변화를 보이지 않는다.

9. 운전 및 기계조작에의 영향

이 약은 운전 및 기계 조작 능력에 미치는 영향은 없거나 무시할 만 하다. 그러나 임상 연구 결과 어지럼증과 졸림이 드물게(<5%) 보고되었으므로, 이러한 영향이 있는 환자들은 운전 및 기계 조작을 피하여야 한다.

10. 과량투여 시의 처치

1) 증상 : 점막염, 백혈구 감소, 혈소판 감소를 증강시킬 수 있다.

2) 처치 : 심각한 골수억제 환자인 경우 입원, 항생물질 투여, 혈소판 · 과립구 수혈, 점막염의 대증적 치료 등 적절한 처치를 한다.

11. 적용상의 주의

1) 피하주사, 근육주사는 하지 않는다.

2) 복강내에 투여하면 장관유착을 일으킬 수 있으므로 복강내 투여는 피한다.

3) 주입관련 반응 : 이 약의 투여를 시작하고 수분 이내에 중대하고 때로는 생명을 위협하는 알러지성 혹은 아나필락시스양 반응과 같은 주입반응이 천식, 홍조, 두드러기성 발진, 흉통, 발열, 고혈압, 빈맥, 가려움증, 발한, 가쁜 호흡, 안면부종, 오한, 요통, 가슴 및 인두압박감 및/또는 저혈압과 함께 발생할 수 있다.

또한 매우 드물게 주입 반응과 관련한 경련이 나타날 수 있다. 주입과 관련된 이상반응은 추가적인 치료 없이 일시적인 투약중단으로 보통 회복된다. 그러나 이 같은 증상을 치료하는 약물(예 : 항히스타민제, 코르티코스테로이드, 아드레날린)과 즉시 사용할 수 있는 응급처치 장비를 구비해 두어야 한다. 대부분의 환자들은 모든 증상이 소실된 후에 재발없이 치료를 재개할 수 있다. 주입반응의 위험을 최소화하기 위해 최초 용량 투여는 1mg/분 의 속도보다 빠르지 않아야 한다.

4) 정맥주사 시 약액이 혈관외로 유출되면 주사부위가 경결, 괴사될 수 있으므로 약액이 혈관외로 유출되지 않도록 신중히 투여한다.

5) 이 약(리포좀화한 독소루비신염산염)은 독소루비신염산염의 다른 제형과 약동학적 특성과 투약 스케쥴이 다르므로 호환해서 사용해서는 안된다.

6) 이 약은 자극성이므로 정맥 외로 유출되지 않도록 주의한다. 정맥외로 유출되면 자극감이나 찌르는 듯한 통증이 있으므로 이러한 경우에는 즉시 투여를 중지하고 다른 정맥에 재주사하여야 한다. 혈관 외 유출이 있었던 주사부위를 약 30분간 얼음으로 차갑게 하여 자극감이나 통증을 완화시킬 수 있다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 이 약을 취급, 조제하는데 주의해야 한다. 장갑을 끼고 취급하며 피부나 점막에 접촉되었을 때는 즉시 비눗물로 세척한다.

2) 이 약에는 보존제나 정균제가 함유되어 있지 않으므로 무균적으로 조작한다. 희석된 약물은 2~8℃ 냉장 보관되고 24시간 이내에 사용한다. 벤질 알코올과 같은 다른 정균제를 사용해서는 안 된다.

3) 여과하여 사용하지 않는다.

4) 이 약은 적색의 반투명 리포좀 분산제이다. 투여 전 주사 약물을 미립자물, 탈색 여부에 대해 육안으로 관찰한다. 침전이나 이물질이 있을 때는 사용하지 말아야 한다.

5) 이 약물 취급시에는 다른 항암제와 마찬가지로 다뤄야 한다.

13. 기타

1) 요중 배설에 의해 요가 적색으로 될 수 있다.

2) 랫트에 정맥주사한 실험에서 유선종양이 발생하였다는 보고가 있다.

3) 이 약에 의한 혈액독성 때문에 G-CSF(또는 GM-CSF)를 병용 투여할 수도 있다.

4) 이 약과 다른 항악성종양제를 병용하는 환자에서, 급성백혈병, 골수형성이상증후군(MDS)이 나타났다는 보고가 있다.