사용상의주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약의 주성분 또는 부형제에 과민성의 기왕력이 있는 환자

2) 다카바진(dacarbazine, DTIC)에 과민성의 기왕력이 있는 환자

3) 심각한 골수억제가 있는 환자

4) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성

5) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안된다.

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

수행상태(Performance status)가 나쁘거나 다른 심각한 소모성 질환 또는 감염증이 있는 재발성 다형성 교아종 환자에게는 이 약의 유익성과 유해성을 비교하여 투여여부를 결정한다.

3. 이상반응

1) 새로이 진단된 다형성 교아종(Glioblastoma multiforme)의 치료

이 약을 병용 또는 단독 투여 시 치료약물과 관련있는 이상반응은 표 4와 같다.

표 4. 이 약과 방사선 요법: 병용 또는 단독 투여 시 치료약물과 관련 있는 이상반응
매우 흔하게(≥1/10), 흔하게(≥1/100, <1/10), 때때로(≥1/1,000, <1/100) (CIOMS III)

	이 약 투여 + 방사선 치료 병용 (n=288*)	이 약 단독 투여 (n=224)
감염 및 침습		
흔하게	구강칸디다증, 단순포진, 감염, 인두염, 상처 감염	구강 칸디다증, 감염
때때로		단순포진, 대상포진, 인플루엔자양증상
혈액 및 림프계		
흔하게	백혈구감소증, 림프구감소증, 호중구감소증, 혈소판감소증	빈혈, 발열성 호중구감소증, 백혈구감소증, 혈소판감소증
때때로	빈혈, 발열성 호중구감소증	림프구감소증, 점상출혈
내분비계		
때때로	쿠싱양증상	쿠싱양증상
대사 및 영양		
매우흔	식욕부진	식욕부진

하게		
흔하게	고혈당증, 체중감소	체중감소
때때로	저칼륨혈증, 알칼리인산분해효소증가, 체중증가	고혈당증, 체중 증가
정신신경계		
흔하게	불안, 감정 불안정성, 불면증	불안, 우울증, 감정 불안정성, 불면증
때때로	초조, 무감동, 행동장애, 우울증, 환각	환각, 기억상실
신경계		
매우흔하게	두통	두통, 경련
흔하게	어지러움, 실어증, 균형감각 저하, 집중력 저하, 착란, 의식 저하, 경련, 기억장애, 신경병증, 감각이상, 졸음, 언어장애, 떨림	어지러움, 실어증, 균형감각 저하, 집중력 저하, 착란, 언어장애, 반부전마비, 기억장애, 신경계 이상, 신경병증, 말초신경병증, 감각이상, 졸음, 언어장애, 떨림
때때로	운동실조, 인지능력 저하, 언어장애, 추체외로 이상, 보행 이상, 반부전마비, 감각과민, 감각저하, 신경계 이상, 말초신경장애, 간질중첩증	운동실조, 조정능력이상, 보행 이상, 반신마비, 감각과민, 감각장애
눈		
흔하게	시야 흐림	시야 흐림, 복시, 시야 이상
때때로	눈의 통증, 반맹, 시각 이상, 시력 저하, 시야 이상	눈의 통증, 눈의 건조감, 시력 저하
귀 및 미로기관		
흔하게	청각 이상	청각 이상, 이명
때때로	귀의 통증, 청각과민, 이명, 중이염	난청, 귀의 통증, 현기증
심장		
때때로	심계항진	
혈관계		
흔하게	부종, 하지부종, 출혈	하지부종, 출혈, 심부정맥혈전증
때때로	고혈압, 뇌출혈	부종, 말초 부종, 폐색전
호흡기 및 흉부		

흔하게	기침, 호흡곤란	기침, 호흡곤란
때때로	폐렴, 상기도감염, 비충혈	폐렴, 부비동염, 상기도감염, 기관지염
소화기계		
매우흔하게	변비, 구역, 구토	변비, 구역, 구토
흔하게	복통, 설사, 소화불량, 연하곤란, 구내염	설사, 소화불량, 연하곤란, 구건
때때로		복부팽만, 변실금, 위장관계이상, 위장관염, 치질
피부 및 피하		
매우흔하게	탈모, 발진	탈모, 발진
흔하게	피부염, 피부 건조, 홍반, 소양증	피부 건조, 소양증
때때로	광과민성 반응, 비정상적 피부 착색, 피부 박리	홍반, 비정상적 피부 착색, 발한 증가
근골격계 및 연체조직		
흔하게	관절통, 근무력증	관절통, 근골격 통증, 근육통, 근무력증
때때로	등통증, 근골격 통증, 근육통, 근육병증	등통증, 근육병증
신장 및 요로계		
흔하게	빈뇨, 요실금	요실금
때때로		배뇨곤란
생식기 및 유방		
때때로	발기불능	무월경, 유방통, 월경과다, 질출혈, 질염
일반 및 투약부위 이상		
매우흔하게	피로	피로

흔하게	발열, 통증, 알러지 반응, 방사선손상, 안면부종, 미각이상	발열, 통증, 알러지 반응, 방사선손상, 미각이상
때때로	홍조, 안면홍조, 무력증, 증상 악화, 경직, 혀의 착색, 이상후각, 갈증	무력증, 증상 악화, 통증, 경직, 치아 이상, 안면부종, 입맛 변화
실험실적 수치		
흔하게	SGPT 증가	SGPT 증가
때때로	감마 GT 증가, 간효소 수치 증가, SGOT 증가	

* 방사선 단독 치료에 배정되었으나 이 약 투여 + 방사선 치료 병용을 받은 환자 1명 포함

- 실험실적 검사결과 : 이 약을 포함, 대부분의 세포독성을 나타내는 약물의 용량 제한 독성인 골수억제(호중구감소증 및 혈소판감소증)가 관찰되었다. 병용 기간 및 단독 투여 기간 중 발생한 이상반응을 통합했을 때, 약 8%의 환자에서 호중구감소증을 포함하는 3 또는 4등급의 호중구 관련 이상이 관찰되었다. 이 약을 투여 받은 환자의 14%에서 혈소판 감소증을 포함하는 등급 3 또는 4의 혈소판 관련 이상이 관찰되었다.

2) 표준요법에 실패한 재발성, 진행성 다형성 교아종(Glioblastoma multiforme) 및 미분화성상세포종(Anaplastic astrocytoma)의 치료:

임상시험에서 가장 흔하게 관찰된 투여 약물 관련 이상반응은 특히 구역(43%)과 구토(36%)를 포함하는 소화기계 장애였다. 이들 이상반응은 주로 1 또는 2등급(24시간 이내 0-5회의 구토 발생)이었고 자가 조절 혹은 표준 항구토 요법으로 충분히 조절되었다. 중증 구역 및 구토의 빈도는 4%였다.

재발성, 진행성 악성 교종 치료를 위한 임상시험 및 시판 후 이 약과 관련되어 보고된 이상반응은 표 5와 같다.

표 5. 재발성, 진행성 악성 교종 치료 시 치료약물과 관련되어 관찰된 이상반응: 매우 흔하게(≥1/10), 흔하게(≥1/100, <1/10), 때때로(≥1/1,000, <1/100), 드물게(≥1/10,000, <1/1,000), 매우 드물게(<1/10,000) (CIOMS III)	
감염 및 침습	
드물게	Pneumocystis jirovecii 폐렴(PCP)을 포함한 기회감염
혈액 및 림프계	
매우 흔하게	호중구감소증 또는 림프구감소증(3-4등급), 혈소판감소증(3-4등급)
때때로	범혈구감소증, 빈혈(3-4등급), 백혈구감소증
대사 및 영양	
매우 흔하게	식욕부진
흔하게	체중 감소
신경계	
매우 흔하게	두통
흔하게	졸음, 어지러움, 감각이상
호흡기계 및 흉부	
흔하게	호흡곤란
위장관계	
매우 흔하게	구역, 구토, 변비
흔하게	설사, 복통, 소화불량
피부 및 피하 조직	
흔하게	발진, 소양증, 탈모
매우 드물게	다형성 홍반, 홍피증, 두드러기, 피진

일반 및 투약부위 이상	
매우 흔하게	피로
흔하게	발열, 무력증, 경직, 권태, 통증, 입맛 변화
매우 드물게	아나필락시스를 포함하는 알러지 반응, 혈관부종

- 실험실적 검사결과: 악성 교종 치료 시 3 또는 4등급의 혈소판감소증 또는 호중구감소증이 각각 19% 및 17%의 환자에서 관찰되었다. 이로 인한 긴급 입원 또는 이 약의 사용 중단 빈도는 각각 8% 및 4%였다. 골수억제는 예측 가능했으며(주로 초기 주기들 중 나타나며, 투여 시작 21일째에서 28일째 사이에 가장 빈번하게 발생) 일반적으로 1-2주 내에 신속히 회복되었다. 누적된 골수 억제는 관찰되지 않았다. 혈소판감소증은 출혈 위험을 증가시킬 수 있으며, 호중구감소증 또는 백혈구감소증은 감염 위험을 증가시킬 수 있다.

- 성별: 임상시험의 인구 약동학 분석 결과로부터 여성피험자 101명과 남성피험자 169명의 최저 호중구치와 여성피험자 110명과 남성피험자 174명의 최저혈소판 수치를 확인하였다. 첫 번째 주기 투여 후 4등급 호중구감소증(ANC<500 cells/μL)은 여성 및 남성 피험자에서 각각 12%, 5%이었고, 혈소판감소증(<20,000 cells/μL)은 여성 및 남성 피험자에서 각각 9%, 3% 이었다. 400여명의 피험자를 대상으로 수행한 재발성 신경교종에 대한 임상시험에서 첫 번째 주기 투여 후 4등급 호중구감소증은 여성 및 남성 피험자에서 각각 8%, 4%이었고, 4등급 혈소판감소증은 각각 8%, 3% 이었다. 288명의 피험자를 대상으로 수행한 새로이 진단된 다형성 교아종에 대한 임상시험에서 첫 번째 주기 투여 후 4등급 호중구감소증은 여성 및 남성 피험자에서 각각 3%, 0%이었고 4등급 혈소판감소증은 각각 1%, 0%이었다.

3) 국외 시판 후 경험:

항악성종양제, 특히 알킬화제의 경우 MDS(Myelodysplastic Syndrome) 및 백혈병과 같은 이차적 종양의 위험 가능성과 연관되었다. 이 약을 포함한 치료 방법으로 치료받던 환자들 중 매우 드물게 MDS 및 이차적 종양(골수성 백혈병 포함)이 보고된 바 있다. 재생불량성 빈혈을 유발할 수 있는 지속성 범혈구감소증이 보고되었고, 몇몇의 경우는 치명적인 결과를 나타냈다. 그리고 요붕증이 보고되었다. 독성 표피괴사용해와 스티븐스-존슨 증후군 사례가 매우 드물게 보고되었다. 치명적인 결과를 나타낸 사례를 포함한 단순헤르페스 뇌염이 보고되었다. 간질성 폐렴/폐렴, 폐섬유증 및 치명적인 호흡부전이 매우 드물게 보고되었다. 간 효소의 증가, 고빌리루빈혈증, 담즙정체, 간염을 포함한 간독성이 보고되었다. 치명적인 간기능 상실을 비롯한 간손상이 보고되었다 (사용상 주의사항, 4. 일반적 주의 참조). 거대세포바이러스 감염과 거대세포바이러스와 B형 간염과 같은 감염의 재활성화가 보고되었다. 치명적인 결과를 나타낸 사례를 포함한 패혈증이 보고되었다.

4) 국내 시판 후 조사결과:

국내에서 재심사를 위하여 6년동안 682명을 대상으로 실시한 시판 후 사용성적조사결과 이상반응의 발현율은 인과관계와 상관없이 47.51%(324/682명, 1,000건)로 보고되었다. 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 유해사례 발현율은 32.40%(221/682명, 635건)로 구역이 12.02%로 가장 많았고, 그 다음은 구토 7.92%, 식욕부진 6.16%, 혈소판감소증 2.93%, 백혈구감소증, 변비 각각 2.49%, 호중구감소증 1.76%, 기침, 어지러움, 발열 각각 1.47%, 기침, ALT 증가, 피로 각각 1.32%, 소화불량, 가래 증가, 무력증 각각 1.17%, 경련, 두통, 폐렴, AST 증가 각각 1.03% 등의 순으로 나타났다.

또한 중대한 유해사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 15.10%(103/682명, 167건)로 질환악화 2.49%, 폐렴 1.61%, 발작 1.32%, 발열 1.03%, 두통, 수두증 각각 0.73%, 뇌부종, 호중구감소증, ALT 증가, AST 증가 각각 0.59% 등의 순으로 보고되었으며, 예상하지 못한 유해사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 17.16%(117/682명, 202건)로 가래 증가 2.05%, 뇌부종 1.91%, 요로 감염 1.17%, 국소 발작 1.03%, 수두증 0.88%, 신생물 재발 0.73%, 흡인성폐렴 0.59% 등의 순으로 보고되었다.

4. 일반적주의

1) 기회 감염 및 감염의 재활성화: Pneumocystis jirovecii 폐렴과 같은 기회 감염과 B형 간염 및 거대세포바이러스와 같은 감염의 재활성화가 이 약 치료 중에 관찰되었다. (3. 이상반응 항 참조)

2) Pneumocystis jirovecii 폐렴: 파일럿 연구에서 방사선 치료와 병용, 이 약을 42일 간 투여 받은 환자의 경우 Pneumocystis jirovecii 폐렴에 걸릴 위험이 있는 것으로 나타났다. 그러므로 42일간 방사선 치료와 병용하여 이 약을 투여 받는 환자는 림프구 수치와 상관없이 모두 Pneumocystis jirovecii 폐렴에 대한 예방 조치를 받아야 한다. 림프구 감소증이 나타날 경우 이들 환자에 대해서는 림프구 감소증이 Grade 1 이하로 회복될 때까지 예방 조치를 지속한다.

이 약은 투여기간이 길어질수록 Pneumocystis jirovecii 폐렴이 더 많이 발생할 수 있다. 그러나 이 약을 투여받는 모든 환자, 특히 스테로이드를 병용하는 환자는 투여 방법에 상관없이 Pneumocystis jirovecii 폐렴이 발생하는지 주의깊게 관찰하여야 한다.

3) B형 간염: B형 간염 바이러스(HBV)의 재활성화에 의한 간염이 보고되었으며, 몇몇의 경우 사망이 보고되었다. 혈청 B형 간염 양성인 환자들(활성 질환을 가진 환자들 포함)의 치료를 시작하기 전, 간질환 전문가들의 조언을 받아야 한다. 치료 중 환자들은 적절한 모니터링 및 관리가 되어야 한다.

4) 간장애 또는 신장애 환자: 경미-중등도의 간장애 환자에서의 이 약의 약동학은 정상 환자에서의 약동학과 유사하였으며, 중증의 간장애(Child's Class C) 또는 신장애 환자에 대한 자료는 없다. 이 약의 약동학적 성질을 고려할 때 중증의 간장애 또는 신장애 환자에서 용량감소는 필요하지 않으나 주의가 요구된다.

이 약을 투여 받은 환자들에서 치명적인 간기능 상실을 비롯한 간손상이 보고되었다. 치료 시작 전 간기능 기저치 검사를 실시하여야 한다. 이상이 있을 경우, 의사는 이 약 투여시작 전에 치명적인 간기능 상실의 가능성을 포함하여 유익성/위험성을 평가해야 한다. 42일 동안의 병용 치료 주기에 있는 환자의 경우, 주기 중간에 간기능 검사를 다시 실시하여야 한다. 모든 환자들에서 각 치료 주기 후에 간기능 검사를 시행하여야 한다. 유의한 간기능 이상이 있는 환자의 경우, 의사가 투여 지속 여부에 대한 유익성/위험성을 평가해야 한다. 간 독성은 이 약 투여 종료 후 몇 주 이상 지나서 나타날 수 있다.

5) 항구토제: 이 약 투여 시 매우 흔하게 구역 및 구토가 발생한다. 이 약 투여 전 또는 후에 항구토제를 투여할 수 있다.

-새로이 진단된 다형성 교아종의 치료: 초기에 방사선 치료와 병용하여 투여할 경우 최초 투약 전 구토 예방 조치를 할 것이 권장된다. 이후 단독 투여 기간 중 구토 예방 조치가 강력히 권장된다.

-표준요법에 실패한 재발성, 진행성 다형성 교아종 및 미분화성상세포종: 최근 주기 중 중증의 (3-4등급) 구토를 일으킨 환자는 항구토제를 투여하는 것이 좋다.

6) 실험실적 수치: 이 약을 치료받는 환자에서 재생불량성 빈혈을 일으킬 수 있는 지속성 범혈구감소증을 포함한 골수억제가 나타날 수 있으며, 몇몇의 경우는 치명적인 결과를 나타냈다. 경우에 따라서는 재생불량성 빈혈의 유발과 관련이 있는 약물(카바마제핀, 페니토인, 설파메톡사졸/트리메토프림을 포함)과 병용 투여시 실험실적 수치의 평가를 방해할 수 있다. 투여 전에 다음의 실험실적 수치를 나타내어야 한다: 절대 호중구 수치(ANC) $\geq 1.5 \times 10^9$/L,혈소판 수$\geq 100 \times 10^9$/L.투여 시작 22일째(최초 투여한 날로부터 21일 경과) 또는 이 날의 48시간 이내에 일반 혈액수치측정(complete blood count; CBC)을 실시하고 또한 절대 호중구 수치(ANC)가 1.5×10^9/L를 초과하고 혈소판 수가 100×10^9/L를 초과할 때까지는 매주 일반 혈액수치측정(complete blood count; CBC)을 실시한다.

만약 절대 호중구 수치(ANC)가 1.0×10^9/L미만으로 떨어지거나 혈소판수가 50×10^9/L미만으로 떨어진다면 다음 주기에서는 한 단계 용량을 감소시켜야 한다. 용량 단계는 100 mg/m^2, 150mg/m^2및 200 mg/m^2이다. 추천용량 중 가장 낮은 용량은 100 mg/m^2이다.

7) 이 약 투여 시 피로나 졸음이 나타날 수 있으므로 운전이나 기계조작에 영향을 미칠 수 있다.

5. 상호작용

1) 라니티딘의 병용투여시 이 약의 흡수에 미치는 영향은 없다.

2) 음식물과 함께 투여시 Cmax는 33%, AUC는 9% 감소하였다. 따라서 이 약을 음식물과 함께 투여하지 않는다.

3) 덱사메타손, 프로클로르페라진, 페니토인, 카르바마제핀, 온단세트론, H_2수용체 차단제, 페노바르비탈의 병용은 이 약의 청소율을 변화시키지 않았다. 발프론산과의 병용 시 경미하나 통계학적으로 유의한 청소율의 감소가 나타났다.

4) 다른 약물의 대사 또는 배설에 이 약이 미치는 영향에 대한 다른 연구는 없다. 그러나, 이 약은 간에서 대사되지 않으며 낮은 단백결합을 나타내므로 다른 약물의 약동학에 영향을 미칠 것으로 판단되지 않는다.

5) 골수억제성 약물과의 병용투여는 골수억제를 증가시킬 수 있다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부: 임부에 대한 임상시험은 없으나, 랫트 및 토끼에게 150 mg/m^2을 투여한 전임상시험에서 기형발생 또는 태아독성이 나타났다. 따라서 이 약을 임부에 투여해서는 안되며, 만일 임신 중에 사용이 요구되는 경우에는 환자에게 태아에 미칠 위험에 대해 알려준다. 가임여성은 이 약을 투여 받는 동안, 그리고 치료 종료 후 최소 6개월까지 임신을 피하기 위해 효과적인 피임법을 사용해야 한다.

2) 남성 생식: 이 약은 유전독성이 있으므로 이 약으로 치료받고 있는 남성은 효과적인 피임법을 사용해야 하고 치료 종료 후 최소 3개월까지 부인이 임신을 해서는 안 되며, 이 약으로의 치료와 관련된 비가역적 불임의 가능성 때문에 치료 전 정자의 냉동보존에 대한 조언을 받아야 한다.

3) 수유부: 이 약이 유즙으로 이행하는지는 알려지지 않았으므로 이 약을 투여받는 동안 수유를 중단해야 한다.

7. 소아에 대한 투여

3세 미만의 유아에 대한 임상경험이 없으며, 3세 이상의 소아와 청소년에 대한 경험은 매우 제한적이다.

8. 고령자에 대한 투여

이 약의 연령에 따른 약동학적 성질의 차이는 없으나 70세가 넘는 고령자의 경우 호중구감소증 및 혈소판감소증의 위험이 증가할 수 있으므로 주의한다.

9. 과량투여시의 처치

임상 중 500, 750, 1,000 및 1,250 mg/m^2까지 평가된 경험이 있다. 용량 제한적 독성 반응은 혈액학적 독성 반응이었으며 모든 용량에서 보고되었으나 고용량에서 더 심각할 것으로 예측된다. 한 환자에서 1회 주기 중 총량 10,000 mg/m^2가 5일에 걸쳐 투약된 적 있으며 범혈구감소증, 발열, 다수 장기 부전이 나타난 후 사망했다. 권장 용량을 5일을 초과하여(최장 64일까지) 투여한 환자들의 경우 이상반응으로 감염을 동반하거나 동반하지 않는 골수억제가 보고되었고 몇몇 경우 이는 중증이거나 장기간 지속되었으며 사망에 이르기도 했다. 과량 투여시 혈액학적 평가가 필요하다. 필요에 따라 지지 요법을 실시한다.

10. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

2) 의약품을 원래 용기에서 꺼내어 다른 용기에 보관하는 것은 의약품 오용에 의한 사고 발생이나 의약품 품질 저하의 원인이 될 수 있으므로 원래의 용기에 넣고 꼭 닫아 보관한다.