

에볼트라[®]주 (클로파라빈)

EVOLTRA[®] injection (Clofarabine)

전문약품 희귀

사노피-아벤티스 코리아



[원료약품분량]

이 약 1mL 중

- 유효성분: 클로파라빈 (별규)1.0mg
- 기타 첨가제: 염화나트륨, 주사용수

[성상]

무색투명한 액이 무색투명한 바이알에 든 주사제

[효능효과]

이전에 실시된 두 가지 이상의 타 치료법에 반응하지 않거나 재발한 경우로서 지속적인 관해를 유도할 다른 치료법이 없는 소아 환자의 급성 림프구성 백혈병의 치료
처음 진단 당시 21세 이하인 환자들을 대상으로 안전성, 유효성이 평가되었다. 이는 완전 관해 유도에 근거한 것으로, 생존율 증가나 다른 임상적 유의성을 입증하는 무작위 임상시험은 수행되지 않았다.

[용법용량]

이 약은 급성 백혈병 치료에 경험이 있는 의사의 감독 하에 투여해야 한다.

1. 투여용량 및 투여방법

소아: 추천 용량은 체표면적 m^2 당 52mg으로 5일간 연속으로 2시간에 걸쳐 정맥주입한다. 매 주기 치료 시작 전 환자의 실제 신장과 체중을 측정하여 체표면적을 계산한다. 치료주기는 정상 조혈기능(절대호중구수 $0.75 \times 10^9/L$ 이상)과 장기 기능이 투여전 상태로 회복된 후 전 치료 주기 시작일로부터 2~6주 간격으로 반복한다. 유의한 독성을 경험한 환자에게는 용량을 25% 감소시킨다(아래 참조). 3회 초과 주기의 치료를 경험한 환자는 아직 제한적이다.

대부분의 환자들이 1~2회 주기의 치료로 반응을 나타내므로, 2회 주기의 치료 이후에도 혈액학적, 임상적 개선이 없는 경우 잠재적인 유의성과 위험성을 평가하여 치료 지속 여부를 결정한다.

체중 20kg 미만의 소아: 이 약이 고농도로 주입되는 것을 막고 불안증이나 과민증상을 줄이기

위해 주입시간을 2시간 초과하여 설정하도록 한다.

2. 용량 조정 및 치료의 재개

1) 혈액독성이 발생한 환자:

절대호중구수가 치료주기 시작일로 부터 6주 후 까지 회복되지 않을 경우, 불응성 질환인지를 확인하기 위해 골수 흡인/생검을 실시한다. 백혈병 지속의 증거가 없으면, 절대호중구수가 $0.75 \times 10^9/L$ 이상이 된 후 용량을 25% 감소시켜 다음 주기의 치료를 재개한다. 마지막 치료 주기 시작일로 부터 4주 이상 절대호중구수가 $0.5 \times 10^9/L$ 미만인 환자는 다음 치료주기의 용량을 25% 감소시킬 것을 권장한다.

2) 비-혈액독성이 발생한 환자:

- 감염 반응: 임상적으로 유의한 감염이 발생한 경우, 감염이 임상적으로 통제될 때까지 이 약의 투여를 중단한다. 치료를 재개할 경우 용량의 감소 없이 투여한다. 임상적으로 유의한 감염이 2차로 발생한 경우, 감염이 임상적으로 통제될 때까지 이 약의 치료를 중단하고 용량을 25% 감소시켜 치료를 다시 시작한다.
- 비-감염 반응: 1가지 이상의 중증 독성(구역, 구토를 제외한 미국 국립암연구소(NCI) 일반 독성기준(CTC)의 grade 3 독성)이 발생한 경우 독성이 투여전 상태로 회복되거나, 더 이상 중증 상태가 아니며 치료를 지속할 경우의 잠재적 유익성이 위험성을 상회한다고 판단될 때까지 이 약의 투여를 지연시킨다. 이후 치료를 재개할때 용량을 25% 감소시킬 것을 권장한다.

동일한 중증 독성이 2차로 발생한 경우 독성이 투여전 상태로 회복되거나, 더 이상 중증 상태가 아니며 치료를 지속할 경우의 잠재적 유익성이 위험성을 상회한다고 판단될 때까지 이 약의 투여를 지연시킨다. 이후 치료를 재개할 때 용량을 25% 더 감소시킬 것을 권장한다. 중증 독성이 3차로 발생한 경우 그것이 14일 이내 회복되지 않는 중증 독성이거나 생명을 위협하거나 불구를 초래하는 독성(NCI CTC grade 4 독성)이라면 이 약의 치료를 중단해야 한다.

3. 희석용액의 조제

이 약은 1mg/mL 농축 용액이며 투여전에 이 약을 희석한다. 이 약을 0.2 마이크로미터 필터 주사기로 여과시켜 총 용량이 아래 표와 같이 되도록 정맥주입용 0.9% 염화나트륨액으로 희석한다. 그러나 환자의 임상상태와 의사의 결정에 따라 최종 희석용액 용량을 조정할 수 있다. (0.2 마이크로미터 필터주사기의 적용이 어려울 경우 주사용액을 5 마이크로미터 필터로 먼저 여과한 후, 희석시킨 용액을 0.22 마이크로미터 in-line 필터를 사용하여 투여한다.)

추천용량 52mg/m ² /day에 근거한 최종 희석용액 용량		
체표면적(m ²)	주사용액 채취량(ml)*	최종 희석용액 용량
≤1.44	≤74.9	100ml
1.45 ~ 2.40	75.4 ~ 124.8	150ml
2.41 ~ 2.50	125.3 ~ 130.0	200ml

*농축 주사용액 1ml 중 클로파라빈 1mg을 함유하며, 1 바이알(20ml)은 클로파라빈 20mg을 함유한다. 그러므로 체표면적 0.38m² 이하의 환자는 클로파라빈의 1일 권장량이 1 바이알 미만이다. 그러나 체표면적이 0.38m² 초과되는 환자는 1일 권장량을 조절하는데 1~7 바이알이 필요하다.

[사용상 주의사항]

1. 경고

이 약은 잠재적으로 유의한 혈액학적 이상반응과 비-혈액학적 이상반응이 일어날 수 있는 강력한 항암제이다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 이 약 또는 이 약의 구성성분에 과민증의 기왕력이 있는 환자
- 2) 중증 신장애 또는 중증 간장애 환자
- 3) 임부 및 수유부 ('7. 임부, 수유부, 가임여성에 대한 투여' 항 참조)

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 1) 경증-중등도 신장애 또는 경증-중등도 간장애 환자
- 2) 심장질환이 있는 환자와 심장기능이나 혈압에 영향을 주는 것으로 알려진 약물을 복용하는 환자

4. 이상반응

아래 정보는 1세 초과 21세 미만의 급성 림프구성 백혈병 또는 급성 골수성 백혈병 환자를 대상으로 이 약을 5일간 52mg/m²/day의 추천용량으로 최소 1회 이상 투여받은 115명(87%)의 임상시험 자료에 근거한 것이다. 시판후조사 동안 보고된 이상반응도 아래 표에 포함되어 있다(빈도 미확인으로 표시).

후기의 급성 림프구성 백혈병 또는 급성 골수성 백혈병 환자는 다양한 약제와의 병용투여와 질환과 관련된 다양한 증상 때문에 이상반응의 인과관계를 평가하는 것이 어려울 수 있다.

대부분의 환자(98%)가 이 약과 관련있다고 평가된 최소 1회 이상의 이상반응을 경험하였다. 가장 빈번하게 보고된 이상반응은 구역(61%), 구토(59%), 발열성 호중구감소증(35%), 두통(24%), 발진(21%), 설사(20%), 가려움(20%), 발열(19%), 손발바닥 홍반성 감각부전(15%), 피로(14%), 불안(12%), 점막염(11%), 흉조(11%) 이었다. 68명(59%)의 환자가 이 약과 관련하여 최소 1개의 중대한 이상반응을 경험하였다. 1명은 이 약을 52mg/m²/day 투여한 후 이 약과 관련한 grade 4의 고빌리루빈혈증으로 치료를 중단하였다. 3명이 이 약과 관련하여 사망하였다: 1명은 호흡곤란, 간세포 손상, 모세혈관 누출 증후군; 다른 1명은 VRE(Vancomycin-Resistant Enterococci) 패혈증과 다장기 기능부전증; 나머지 1명은 패혈증성 속, 다장기 기능부전증으로 사망하였다.

임상시험에서 1% 이상의 빈도로 발생한, 이 약과 관련 있다고 평가된 이상반응 (매우 흔함: 10% 이상, 흔함: 1% 이상 10% 미만, 시판후 조사는 빈도 미확인으로 표시)	
혈액 및 림프계 이상	매우 흔함: 열성 호중구감소증 흔함: 호중구감소증
심장 이상	흔함: 심장막 삼출*, 빈맥*
귀 및 미로 이상	매우 흔함: 청력저하

위장관계 이상	매우 흔함: 구역, 구토, 설사 흔함: 토혈, 구강출혈, 복통, 상복부통, 잇몸출혈, 구강 궤양, 직장통, 위염 빈도 미확인: 췌장염, 혈청 아밀라제/리파제 상승, 소장결장염, 호중구감소성 대장염
전신 및 투여부위 이상	매우 흔함: 발열, 정맥염, 피로 흔함: 다장기 기능부전, 통증, 부종, 말초부종, 열감, 비정상 감각, 오한, 전신 염증반응 증후군*, 과민성
간담도계 이상	흔함: 황달, 정맥폐색질환, ALT 및 AST 상승*, 고빌리루빈혈증
면역계 이상	흔함: 과민증
감염 및 기생충 감염	흔함: 패혈증성 속*, 패혈증, 균혈증, 폐렴, 대상포진, 단순포진, 경구 칸디다증 빈도 미확인: C. difficile 대장염
손상, 중독, 시술 관련 합병증	흔함: 좌상
검사 이상	흔함: 체중감소
대사 및 영양 이상	흔함: 탈수, 식욕부진, 식욕감퇴
근골격계, 결합조직 및 뼈 이상	흔함: 흉벽통, 뼈의 통증, 목과 등의 통증, 사지 통증, 근육통, 관절통
양성 및 악성종양 (낭종, 폴립 포함)	흔함: 종양 용해 증후군*
신경계 이상	매우 흔함: 두통 흔함: 말초신경증, 감각이상, 졸음, 어지러움, 떨림
정신적 이상	매우 흔함: 불안 흔함: 초조, 안절부절, 정신 상태 변화
신장 및 비뇨기계 이상	흔함: 혈뇨*
호흡기, 흉부, 종격동 이상	흔함: 빠른 호흡, 코피, 호흡곤란, 기침, 호흡 저하
피부 및 피하조직 이상	매우 흔함: 가려움, 손발바닥 홍반성 감각부전 흔함: 정출혈, 전신 발진, 홍반, 소양성 발진, 탈모, 반구진성 발진, 피부과 다색소침착, 피부건조, 다한증, 피부 탈락 빈도 미확인: 스티븐스-존슨증후군(SJS), 독성표피괴사용해(TEN)
혈관계 이상	매우 흔함: 흉조* 흔함: 저혈압*, 혈중, 모세혈관누출증후군

* 아래 참조

** 2예 이상 보고된 이상반응만 포함

1) 혈액 및 림프계 이상: 가장 빈번히 보고된 혈액검사치 이상은 빈혈(83.3%; 95/114), 백혈구감소증(87.7%; 100/114), 림프구감소증(82.3%; 93/113), 호중구감소증(63.7%; 72/113), 혈소판감소증(80.7%; 92/114)이었으며, 대부분 grade 3 이상이었다.

시판후 조사 기간동안, 혈구감소증(혈소판감소증, 빈혈, 호중구감소증, 림프구감소증)의 연장 및 골수 부전이 발생할 수 있다. 혈소판감소증 상태에서는 출혈이 관찰된 바 있다. 뇌, 위장관 및 폐출혈을 포함한 출혈이 보고되었으며, 치명적일 수 있다.

2) 혈관계 이상: 115명중 64명(55.7%)이 최소 1예 이상의 혈관계 이상반응을 경험하였다. 이 약과 관련있다고 평가된 혈관계 이상반응은 23명에서 발생하였으며, 가장 빈번히 보고된 이상반응은 흉조(13예, 중대하지 않음)와 저혈압(5예, 모두 중대한 이상반응)이었다. 그러나 대부분의 저혈압 증상은 교란성 중증 감염이 있는 환자에서 보고되었다.

3) 심장 이상: 40%의 환자가 1예 이상의 심장 이상반응을 경험하였다. 이 약과 관련있다고 평가된 이상반응은 115명 중 11명에서 발생하였으나, 이 중 중대한 이상반응은 없었다. 가장 빈번히 보고된 이상반응은 빈맥(35%)이었으며, 6.1%(7/115)의 빈맥이 이 약과 관련있다고 평가되었다. 심장 장애 반응의 대부분은 처음 2회 치료주기에서 보고되었다.

심장막 삼출과 심막염이 환자의 9%(10/115)에서 보고되었으며, 이 중 3예(심장막 삼출 2예(1예는 중대한 이상반응), 심막염 1예)가 이 약과 관련있다고 평가되었다. 대부분(8/10)에서 심장막 삼출과 심막염은 자각증상이 없었으며 심장초음파검사에서도 임상적 유의성이 거의 없는 것으로 평가되었다. 그러나 나머지 2명에서 나타난 심장막 삼출은 일부 혈류역학적 약화와 연관되어 임상적으로 유의하

였다.

- 4) 감염 및 기생충감염: 환자의 48%가 이 약을 투여하기 전에 1가지 이상의 진행중인 감염이 있었다. 총 83%의 환자가 이 약 투여 후 최소 1예 이상의 감염(진균, 바이러스, 세균 감염)을 경험하였다. 21예(18.3%)는 이 약과 관련이 있다고 평가 되었으며 이 중 카테터 관련 감염(1예), 패혈증(1예), 패혈증성 속(2예; 1명은 사망)은 중대한 이상반응이었다.

시판후 조사 기간동안, 박테리아, 진균 및 바이러스 감염이 보고되었으며, 치명적일 수 있다. 이러한 감염은 패혈증성속, 호흡부전, 신부전 및/또는 장기부전을 유발할 수 있다.

- 5) 신장 및 비뇨기계 이상: 115명중 41명(35.7%)이 최소 1예 이상의 신장 및 비뇨기계 이상반응을 경험하였다. 소아 환자에서 가장 흔한 신독성은 크레아티닌 상승이었다. 8%에서 Grade 3, 4의 크레아티닌 상승이 나타났다. 신독성 약물, 종양 용해, 고요산혈증을 동반한 종양 용해가 신독성 발생을 유발시켰을 수 있다. 13%에서 혈뇨가 관찰되었다. 115명 중 4예(혈뇨 3예, 급성신부전 1예)가 이 약과 관련이 있다고 평가되었으며, 이 중 중대한 이상반응은 없었다. 시판 후 조사 기간 동안, 감염, 패혈증 및 종양 용해 증후군의 결과로 신부전/급성 신부전이 보고되었다.

- 6) 간담도계 이상: 간은 이 약의 잠재적 독성 표적장기이며 25.2%의 환자가 최소 1예 이상의 간담도계 이상반응을 경험하였다. 이 약과 관련 있다고 평가된 이상반응은 6예로, 정맥폐색질환 2예 및 중대한 이상반응으로 평가된 급성 담낭염(1예), 담석증(1예), 간세포손상(1예: 환자 사망), 고빌리루빈혈증(1예: 치료 중단)이 포함된다.

또한 50/113명에서 중증(미국 NCI CTC Grade 3 이상)의 ALT 상승, 36/100명에서 AST 상승, 15/114명에서 빌리루빈 상승이 관찰되었다. ALT 및 AST 상승의 대부분이 이 약 투여후 10일 이내 발생하였고 15일 이내에 grade 2 이하로 회복되었다. 추적 조사가 가능한 환자들에서 빌리루빈 상승의 대부분도 10일 이내에 grade 2 이하로 회복되었다.

시판후 조사 기간동안, 정맥폐색질환(VOD)의 심각한 간독성 이상반응이 보고되었으며, 치명적일 수 있다. 대부분의 환자는 부설판, 멜파란 및/또는 사이클로포스파미드와의 병용 및 전신 방사선요법의 컨디션요법을 받았다. 치명적인 경우를 포함한 간염 및 간부전의 사례가 보고되었다.

- 7) 전신 염증반응 증후군 또는 모세혈관 누출 증후군: 소아 환자의 5%(6/115; 급성 림프구성 백혈병 환자에서 5예, 급성 골수성 백혈병 환자에서 1예)에서 전신 염증반응 증후군, 모세혈관 누출 증후군(빠른 호흡, 빈맥, 저혈압, 폐부종 등의 사이토카인 방출의 증상 및 징후)이 보고되었다. 종양 용해 증후군, 모세혈관 누출 증후군 또는 전신 염증반응 증후군은 13예 발생하였다; 전신 염증반응 증후군 2예(모두 중대한 이상반응), 모세혈관 누출 증후군 4예(이중 3예는 중대하며 시험약과 관련이 있음), 종양 용해 증후군 7예(이중 6예는 시험약과 관련있다고 평가되었고, 3예는 중대한 이상반응).

시판후 조사 기간동안, 모세혈관 누출 증후군이 보고되었으며, 치명적일 수 있다.

- 8) 위장관계 이상: 시판후 조사 기간동안, 위장관출혈이 보고되었으며, 치명적일 수 있다. 호중구감소성 대장염, 맹장염 및 C.difficile 대장염을 포함한 소장결장염; 장염은 괴사, 천공, 출혈 또는 패혈증의 합병증을 유발할 수 있으며, 치명적일 수 있다.

- 9) 피부 및 피하조직 이상: 치명적인 경우를 포함한 스티븐스-존슨증후군(Stevens-Johnson syndrome, SJS) 및 독성표피괴사용해(Toxic epidermal necrolysis, TEN)가, 이 증후군을 유발한다고 알려진 다른약(예, 알로푸리놀, 항생제) 또는 이 약을 최근에 투여했거나 투여하고 있는 환자에게서 보고된 바 있다.

- 10) 대사 및 영양 이상: 지나트륨혈증

5. 일반적 주의

- 1) 이 약을 투여받는 환자에 대해 아래 사항을 주의하여 관찰한다.

- 정기적으로 전혈구수 및 혈소판수를 확인한다. 혈구감소증이 발생한 환자는 더 자주 점검한다.
- 이 약의 치료 전후 및 도중에 신장과 간장의 기능을 확인한다. 크레아티닌이나 빌리루빈의 실질

적 증가가 관찰되면 이 약의 투여를 즉시 중단한다.

- 5일간 이 약을 투여받는 동안과 치료종료 직후 호흡상태, 혈압, 수분균형, 체중을 확인한다.

2) 골수 억제에 예상된다. 이는 가역적이며, 용량 의존적이다. 호중구 감소증, 빈혈, 혈소판 감소증을 포함한 중증 골수억제가 이 약의 치료를 받은 환자들에서 관찰되었고, 연장될 수 있다.

뇌, 위장 및 폐 출혈을 포함한 출혈이 보고되었으며, 치명적일 수 있다. 대부분의 경우는 혈소판감소증과 연관되어 있다.

또한 치료 시작시 임상시험의 대부분의 환자들은 백혈병의 증상으로서 혈액학적 장애가 있었다. 이 환자들은 기존 면역억제 상태와 이 약의 투여에 기인할 수 있는 장기간 호중구감소증 때문에 잠재적으로 치명적일 수 있는 중증 패혈증 등 중증 기회감염의 위험이 높다. 환자들의 감염 증상과 징후를 점검하고 신속히 치료해야 한다.

3) 이 약 투여 중 호중구감소성 대장염, 맹장염 및 C. difficile 대장염 등 소장결장염이 보고되었다. 이는 주로 치료 30일 이내 및 복합 화학요법 중에 더 빈번하게 발생했다. 장염은 괴사, 천공, 출혈 또는 패혈증의 합병증을 유발할 수 있으며, 치명적일 수 있다. 환자의 장염의 증상 및 징후를 모니터링 해야한다.

4) 이 약 투여후 말초 백혈병 세포의 급속한 감소가 나타났다. 이 약을 투여하고 있는 환자들은 전신 염증성 반응 증후군과 모세혈관 누출 증후군, 장기 부전으로 발전할 수 있는 중양 용해 증후군과 사이토카인 방출(빠른 호흡, 빈맥, 저혈압, 폐부종)의 증상 및 징후를 점검해야 한다.

- 고요산혈증(중양 용해)이 예상되는 경우 알로푸리놀의 예방적 투여를 고려해야 한다.
- 중양 용해 및 다른 이상반응을 감소시키기 위해 5일간의 이 약 치료 동안 정맥 수액을 투여한다.
- 전신 염증반응 증후군이나 모세혈관 누출의 증상, 징후를 예방하기 위해 스테로이드(히드로코르티손 100mg/m² 1~3일 투여)를 투여하면 도움이 될 수 있다.

5) 전신 염증반응 증후군, 모세혈관 누출 증후군, 실질적인 장기 부전의 초기 증상이나 징후가 관찰되면 이 약의 투여를 즉시 중단하고 적절한 치료를 실시한다. 또한 환자가 5일 간의 치료 중 어떤 이유로든 저혈압을 보이면 이 약의 투여를 중단해야 한다. 이후의 치료는 환자가 안정되고 장기 기능이 투여전 상태로 돌아올 때 용량을 감소시켜 치료를 재개할 수 있다.

6) 대부분의 환자들이 1~2회 주기의 치료로 반응을 나타내므로, 2회 주기의 치료 이후에도 혈액학적, 임상적 개선이 없는 경우 잠재적인 유익성과 위험성을 평가하여 치료 지속 여부를 결정한다.

7) 심장질환이 있는 환자와 심장기능이나 혈압에 영향을 주는 것으로 알려진 약물을 복용하는 환자는 이 약을 투여하는 동안 주의하여 관찰한다.

8) 소아 신장애(혈청크레아티닌이 정상상한치의 2배 이상) 환자에 대한 임상 경험은 없다. 이 약이 신장으로 주로 배설되며, 약동학자료에 따르면 이 약은 크레아티닌 청소율이 감소된 환자들에서 축적될 수도 있다. 따라서, 경증-중등도 신장애 환자들은 주의하여 사용한다. 중증의 신장애 환자나 신장 이식수술을 받은 환자에서 이 약의 안전성 양상은 아직 확립되지 않았다.

이 약을 투여하는 5일 동안 신독성과 관련된 약물과 세노관 분비로 배설되는 약물(NSAIDs, 암포테리신B, 메토틱렉세이트, 아미노사이드계, 오르가노플라틴계, 포스카르네트, 펜타미딘, 사이클로스포린, 타크로리무스, 아시클로버, 발간시클로버)과의 병용을 피한다. 우선적으로 신독성이 알려지지 않은 약물을 주어야 한다.

9) 이 약을 투여받은 환자들에서 구토나 설사가 나타날 수 있으므로, 탈수를 피하기 위해 적절한 조치가 필요하다. 어지러움, 기절 또는 소변량의 감소 증상을 보인 환자는 의료진의 지시를 받아야 한다. 예방적 항구토제의 투여를 고려해야 한다.

10) 간장애(혈청 빌리루빈이 정상 상한치의 1.5배를 초과하고 AST, ALT가 정상 상한치의 5배를 초과) 환자들에 대한 임상 경험은 없으며 간이 잠재적 독성 표적 장기이므로 경증-중등도 간장애 환자들에게 주의하여 사용한다. 가능하면 간독성과 관련된 약물과의 병용을 피해야 한다.

- 11) 4주 이상 grade 4 호중구감소증의 혈액독성(ANC가 $0.5 \times 10^9/L$ 미만)이 발생한 환자는 다음 치료 주기의 용량을 25% 감소시켜야 한다.
- 12) 중증의 비-혈액독성(구역, 구 토를 제외한 NCI CTC grade 3 독성)이 3차로 발생하거나 14일 이내 회복되지 않는 중증 독성이 발생하거나 생명을 위협하거나 불구를 초래하는 독성(NCI CTC grade 4 독성)이 발생한 환자는 이 약의 치료를 중단하여야 한다.
- 13) 과거에 조혈모세포이식을 받은 환자는 이 약($40\text{mg}/\text{m}^2$)을 에토포시드($100\text{mg}/\text{m}^2$), 사이클로포스파미드($440\text{mg}/\text{m}^2$)와 병용투여한 후 정맥폐색질환을 유발하는 간독성의 발생 위험이 높다. 재발성 또는 불응성 급성 백혈병 소아 환자들에 대한 이 약의 진행중인 1/2상 임상시험에서 중증의 간독성이 보고되었다. 환자의 간 기능 및 간염, 간부전의 증상 및 징후를 모니터링하여야 한다. 간효소 및/또는 빌리루빈의 중대한 증가가 관찰되면 이 약의 투여를 즉시 중단한다.
- 14) 3회 초과 주기의 치료에 대한 안전성, 유효성에 대한 자료는 제한적이다.
- 15) 이 약은 염화나트륨 180mg을 함유하며 이는 나트륨 70.77mg(3.08 mmol)에 해당하므로, 나트륨 식이조절 환자는 이를 고려하여야 한다.
- 16) 이 약의 운전 및 기계 조작에 대한 연구는 수행되지 않았다. 그러나 이 약을 투여하는 중에 어지러움, 몽롱함, 기절 등의 이상반응이 있을 수 있으므로 그러한 상태에서 운전이나 기계를 조작하지 않도록 한다.
- 17) 치명적인 경우를 포함한 스티븐스-존슨증후군(SJS) 및 독성표피괴사용해(TEN)가 보고된 바 있다. SJS 또는 TEN이 의심되거나, 박리 또는 수포성발진인 경우 이 약을 중단하여야 한다.

6. 상호작용

- 1) 이 약과 관련하여 정식 상호작용 연구는 수행되지 않았으나 다른 약물이나 임상검사치 검사와 임상적으로 유의하다고 알려진 상호작용은 없다.
- 2) 이 약은 사이토크롬 P450 효소계에 의해 대사되지 않으므로, 사이토크롬 P450 효소를 유도하거나 저해하는 약물과 상호작용하지 않을 것으로 보인다. 또한 이 약을 $52\text{mg}/\text{m}^2/\text{day}$ 용량으로 정맥투여할 때 사람의 5가지 주요 사이토크롬 P450 아형(1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4)을 저해하거나 2가지 아형(1A2, 3A4)을 유도하지 않을 것으로 보인다. 결과적으로 이러한 효소의 기질로 알려진 활성성분의 대사에는 영향을 주지 않을 것으로 예상된다.
- 3) 이 약은 신장으로 주로 배설되므로, 이 약을 투여하는 5일 동안 신독성과 관련된 약물과 세뇨관 분비로 배설되는 약물(NSAIDs, 암포테리신B, 메토틱세이트, 아미노사이드계, 오르가노플라틴계, 포스카르네트, 펜타미딘, 사이클로스포린, 타크로리무스, 아시클로버, 발간시클로버)과의 병용을 피한다.
- 4) 간이 잠재적 독성 표적 장기이므로 가능하면 간독성과 관련된 약물과의 병용을 피해야 한다.
- 5) 심장기능이나 혈압에 영향을 주는 것으로 알려진 약물을 복용하는 환자는 이 약을 투여하는 동안 주의하여 관찰한다.

7. 임부, 수유부, 가임여성에 대한 투여

- 1) 임부에 대한 사용 경험은 없다. 동물시험에서 최기형성을 포함한 생식독성이 확인되었다. 이 약은 임신기간 동안 복용시 심각한 선천성 기형을 유발할 수 있다. 그러므로 이 약이 명백히 필요한 경우(임부 환자에 대한 유익성이 태아에 대한 위험성을 상회하는 경우)가 아니라면 임신기간 동안, 특히 임신초기 3개월간 사용하지 말아야 한다. 이 약의 치료 중 임신된 경우, 환자에게 태아에 미칠 잠재적인 위험을 알려 주어야 한다.
- 2) 이 약 또는 그 대사체가 사람의 모유에 분비되는지는 알려지지 않았다. 동물에서 이 약이 모유로 분비되는지 연구되지 않았다. 그러나 수유중 이 약으로 인한 중대한 이상반응의 가능성이 있으므로 이 약을 투여받기 전후와 투여받는 동안 수유를 중단해야 한다.

3) 가임여성이나 성기능이 있는 남성 환자는 이 약을 투여하는 동안 피임해야 한다. 마우스, 랫드, 개의 수컷 생식기관과 마우스의 암컷 생식기관에서 용량비례적 독성이 관찰되었다. 이 약이 사람의 생식능력에 영향을 주는지는 확인되지 않았으므로 환자와 임신계획에 대해 적절히 협의한다.

8. 신생아, 유아, 소아에 대한 투여

1세 미만의 영유아에 대한 약동학, 안전성, 유효성의 자료가 없으므로, 이 환자들에 대한 안전하며 효과적인 추천용량은 아직 확립되지 않았다.

9. 성인 및 고령자에 대한 투여

성인 및 65세 이상의 고령자에 대한 이 약의 안전성, 유효성은 확립되지 않았다.

10. 과량투여시의 처치

- 1) 이 약을 과량 투여한 사례는 보고된 바 없다. 그러나, 과량투여시 발생 가능한 증상으로 구역, 구토, 설사, 중증 골수기능억제가 있다. 현재까지 사람에게 대한 최대 1일 투여량은 70mg/m²/day으로 5일 연속 투여한 경우이다(급성 림프구성 백혈병 소아 환자 2명). 이 환자들에서 구토, 고빌리루빈혈증, 트랜스아미나제 증가, 반구진성 발진과 같은 독성이 관찰되었다.
- 2) 과량 투여시의 특별한 해독제는 없으며, 치료를 즉시 중단하고 주의깊게 관찰하며 적절한 보조요법을 시작할 것을 권장한다.

11. 적용상의 주의

- 1) 이 약은 1mg/mL 농축 용액이며 투여전에 이 약을 희석한다.
- 2) 희석된 용액은 무색투명하여야 한다. 투여 전 희석용액을 육안으로 관찰하여 변색, 입자 유무를 확인한다.
- 3) 임상시험에서는 중심정맥카테터를 통해 투여했지만 정맥주입으로 추천 용량을 투여한다.
- 4) 이 약을 다른 약물과 혼합하거나 동일한 정맥주입선을 통해 다른 약물과 동시에 투여하지 않는다.
- 5) 이 약은 1회용이며, 사용하고 남은 제품은 버린다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 이 약을 얼리지 말 것
- 2) 희석된 용액은 실온과 2~8°C에서 3일간 물리화학적으로 안정하나 미생물학적 관점에서 희석 후 즉시 사용하도록 한다. 즉시 사용하지 않을 경우 검증된 무균 환경에서 2~8°C에서 최대 24시간 보관 가능하다.
- 3) 사용하지 않은 제품이나 폐기물은 국가 규정에 따라 처리해야 한다.
- 4) 항암제 취급시 적합한 절차를 따른다. 세포독성 의약품은 주의하여 다루어야 한다.
- 5) 이 약 취급시 1회용 장갑과 보호복을 착용할 것을 권장한다. 이 약이 눈, 피부, 점막에 접촉 시 즉시 다량의 물로 세척한다.
- 6) 임신부는 이 약을 취급하지 않아야 한다.

포장단위: 1바이알(20ml)

저장방법: 밀봉용기, 실온 (15~30°C) 보관

사용기간: 외부포장참조

제조의뢰자: Genzyme Europe B.V., the Netherlands

제 조 자: Pharmachemie B.V., the Netherlands
Genzyme Ltd., UK

수 입 자: (주) 젠자임 코리아, 서울

판 매 자: (주) 사노피-아벤티스 코리아 서울시 서초구 반포대로 235 (반포동)
대표전화: (02)2136-9000

※본 의약품은 엄격한 품질관리를 필한 제품입니다. 만약 구입시 유효기한 또는 사용기한이 경과되었거나, 변질변패 또는 오손된 제품이 발견될 경우에는 구입한 병원/약국을 통하여 교환하여 드립니다.

문안개정년월일: 2017. 12. 01.