안 전 성 유 효 성 검 토 서

(■최초, □변경)

2008년 3월 6일

담당자	연구관	과 장
정명아	박창원	최보경

종류[1]: 안전성유효성 단독심사

① 회 사 명	(주)한국얀센	② 문서번호	20070428091 20070428092 (2007.12.21.)
③ 제 품 명	욘델리스주사(1.0mg) 욘델리스주사(0.25mg)	④ 분류번호	421, 전문, 희귀
⑤ 원료약품분량 (주성분)	1 바이알 (428.2mg 중 트라벡테딘 (별규) 1.0mg 1 바이알 (107.1mg 중 트라벡테딘 (별규) 0.25mg		
⑥ 성 상	백색 내지 회백색의 덩어리		
⑦ 신청효능·효과	안트라사이클린 및 이포스파마이드 치료요법에 실패했거나, 이들 약제 투여가 부적합한, 진행된 연조직 육종		
⑧ 신청용법·용량	[별첨]		
⑨ 신청저장방법 및 사용기간	보관용기 미설정, 냉장(2-8℃)보관, 제조일로부터 36개월		
⑩ 기원 및 개발경위	카리브해 멍게과의 엑티나시디아 터비나타 (Ecteinascidia turbinata)에서 유래, 새로운 테트라히드로이소퀴놀린 화합물		
⑪ 약리작용기전	트라벡테딘은 DNA의 작은 홈(minor groove) 내 구아닌의 N2 위치에 결합하여 큰 홈(major groove) 쪽으로 구부러지게 하는 작용을 함으로써 항암작용을 나타냄.		
⑫ 국내외 사용현황	EMEA허가 : 2007.9.17.		

1) 신청서류를 구분하여 작성한다. ① "안전성유효성( )" , ② "안전성유효성심사제외( )" , ③ "안전성유효성( )" 안전성유효성심사의뢰서만 접수시

⑬ 관련조항	**제2조제1항제1호 신약** **제7조제1항 희귀의약품** **제6조제1항제6호[별표6] Ⅰ. 2호. 가목. 희귀의약품 가교자료 면제** 희귀의약품지정에관한규정 (식약청고시 제2008-1호, 2008.1.7)
⑭ 검토결과	시정적합 [붙임] 시정사항
품목허가 : 2008.4.22	

[별첨] 용법·용량

이 약의 권장용량은 1.5 mg/m^2 체표면적으로, 24시간 동안 정맥주입한다. 중심정맥을 통한 투여가 강력히 권장된다. 각 주기 당 3주의 간격을 둔다(참고사항: 1회 투여가 1 주기임).

모든 환자는 이 약 투여 30분 전, 코르티코스테로이드제(예, 덱사메타손 20 mg 정맥투여)로 전처치되어야 한다. 이는 구토 예방뿐만 아니라, 간 보호 효과가 있는 것으로 보이기 때문이다. 필요할 경우, 항구토제를 추가적으로 투여할 수 있다.

이 약의 투여를 위해서는 다음 기준이 요구된다:

- 절대호중구수 (ANC) ≥ 1500/mm^3
- 혈소판수 ≥ 100000/mm^3
- 빌리루빈 ≤ 정상상한치 (ULN)
- 알카리성 포스파타제 (Alkaline phosphatase) ≤ 2.5xULN (증가가 뼈에 의한 것일 수 있다면, 간의 동종효소 5-뉴클레오티드가수분해효소 또는 GGT를 고려한다).
- 알부민 ≥ 25 g/l
- 알라닌 아미노기전이효소 (ALT) 및 아스파라진산 아미노기전이효소 (AST) ≤ 2.5xULN
- 크레아티닌 청소율 ≥ 30 ml/min
- 크레아틴 포스포키나제 (Creatine phosphokinase : CPK) ≤ 2.5xULN
- 헤모글로빈 ≥ 9 g/dl

위와 같은 기준은 다음 주기를 시작할 때에도 충족되어야 한다. 그렇지 않으면, 기준이 충족될 때까지 투여를 최대 3주까지 연기해야 한다. 3주 이후에도 기준이 만족되지 않을 경우, 치료의 중단을 고려하여야 한다.

혈액학적 변수인 알카리성 포스파타제, 빌리루빈, CPK 및 아미노기전이효소(AST, ALT)의 추가적인 모니터링은 치료의 처음 2주기 동안은 매주, 이후 주기 동안은 치료 사이에 적어도 1회 실시해야 한다.

등급 3-4의 이상반응이 나타나지 않고 환자가 재치료 기준을 만족한다면 모든 주기 동안 같은 용량을 투여해야 한다.

<u>치료 중 용량 조절</u>

재치료 시, 환자들은 위에서 정의한 치료 전 기준에 적합하여야 한다. 주기 사이에 다음 이상반응들 중 한 가지라도 나타날 경우, 이후 주기부터는 용량을 1.2 mg/m^2 으로 감소시켜야 한다:

- 5일 이상 지속되거나 열 또는 감염이 동반된 500/mm^3 미만의 호중구감소증
- 25000/mm^3 미만의 혈소판감소증
- 정상상한치(ULN) 초과의 빌리루빈의 증가 및/또는 2.5xULN 초과의 알카리성 포스파타제
- 21일까지 회복되지 않는 2.5xULN 초과의 아미노기전이효소 (AST 또는 ALT)의 증가
- 기타 등급 3 또는 4의 이상반응 (예, 오심, 구토, 피로 등)

한번 이상반응으로 인해 용량을 감소시키면, 이후의 주기에서는 용량 증가가 권장되지 않는다. 만약 임상적인 치료효과를 나타내는 환자에서 이후 주기에 이와 같은 이상반응이 재발한다면, 용량을 1 mg/m^2 으로 더 감소시킬 수 있다. 용량 감소가 더 요구되는 경우에는 치료 중단이 고려되어야 한다.

<u>특수한 환자 집단</u>

소아환자
소아 환자에서 트라벡테딘의 안전성과 유효성은 아직 알려져 있지 않다. 따라서, 이 약은 더 많은 데이터가 얻어질 때까지 어린이와 청소년에게 사용해서는 안 된다.

노인 환자
노인 환자에 대한 특이적인 연구는 수행되지 않았다. 통합된 안전성 분석에서 1132명의 환자 중 총 19%가 65세 이상이었다. 이 환자 집단의 안전성 프로파일에 유의한 차이는 나타나지 않았다. 집단 약동학 분석 결과, 트라벡테딘의 혈장 청소율과 분포 용적은 연령의 영향을 받지 않은 것으로 나타났다. 따라서, 연령을 기준으로 한 용량 조절은 통상적으로 추천되지 않는다.

간기능 장애 환자
간 장애 환자의 경우 독성의 위험이 증가될 수 있다. 간기능 장애 환자에 대한 이 약의 사용은 충분히 연구되지 않았으므로, 이러한 환자에서의 초기용량에 대한 권장사항을 설정할 수는 없다. 그러나, 이런 환자들에서는 전신 노출이 증가될 수 있고 간 독성의 위험이 증가될 수 있기 때문에, 특별한 주의가 권장되고, 용량 조절이 필요할 수도 있다. 주기를 시작할 때에 빌리루빈 수치가 높은 환자에게는 이 약을 투여해서는 안 된다.

신기능 장애 환자
중증의 신부전 환자 (크레아티닌 청소율 < 30 ml/min)를 포함한 시험은 수행되지 않았으므로 이 약은 이 환자 집단에서 사용될 수 없다. 트라벡테딘의 약동학은 경증 또는 중등도의 신 장애에 의해 영향을 받지 않을 것으로 예상된다. 끝.

[붙임] 시정사항

저장방법 및 사용기간, 효능·효과, 용법·용량, 사용상의 주의사항을 다음과 같이 시정할 것.

□ 저장방법 및 사용기간

밀봉용기, 냉장보관 (2-8℃), 사용기간 24개월

□ 용법·용량

이 약의 권장용량은 1.5 mg/m^2 체표면적으로, 24시간 동안 정맥 주입한다. 중심정맥을 통한 투여가 강력히 권장된다. 1회 투여를 1주기로 정의하고, 각 주기 당 3주의 간격을 둔다.
모든 환자는 이 약 투여 30분 전, 구토 예방 및 간 보호 효과를 위하여 코르티코스테로이드제(예, 덱사메타손 20 mg 정맥투여)로 전처치 한다. 항구토제를 추가적으로 투여하는 것이 필요할 수 있다.

이 약의 투여를 위해서는 다음 기준이 요구된다:

- 절대호중구수 ≥ 1500/mm^3
- 혈소판수 ≥ 100000/mm^3
- 빌리루빈 ≤ 정상상한치 (ULN)
- 알카리성 포스파타제 (Alkaline phosphatase) ≤ 2.5xULN (증가가 뼈에 의한 것일 수 있다면, 간의 동종효소 5-뉴클레오티드가수분해효소 또는 GGT를 고려한다).
- 알부민 ≥ 25 g/L
- 알라닌 아미노기전이효소 (ALT) 및 아스파라진산 아미노기전이효소 (AST) ≤ 2.5xULN
- 크레아티닌 청소율 ≥ 30 mL/min
- 크레아틴 포스포키나제 (Creatine phosphokinase : CPK) ≤ 2.5xULN
- 헤모글로빈 ≥ 9 g/dL

위와 같은 기준은 다음 주기를 시작할 때에도 충족되어야 한다. 그렇지 않으면, 기준이 충족될 때까지 투여를 최대 3주까지 연기해야 한다. 3주 이후에도 기준이 만족되지 않을 경우, 치료의 중단을 고려하여야 한다.

혈액학적 변수인 알카리성 포스파타제, 빌리루빈, CPK 및 AST, ALT의 추가적인 모니터링은 치료의 처음 2주기 동안은 매주, 이후 주기 동안은 치료 사이에 적어도 1회 실시해야 한다.

등급 3-4의 이상반응이 나타나지 않고 환자가 재치료 기준을 만족한다면 모든 주기 동안 같은 용량을 투여해야 한다.

치료 중 용량 조절

재치료 시, 환자들은 위에서 정의한 치료 전 기준에 적합하여야 한다. 주기 사이에 다음 이상반응들 중 한 가지라도 나타날 경우, 이후 주기부터는 용량을 1.2 mg/m^2 으로 감소시켜야 한다:

- 5일 이상 지속되거나 열 또는 감염이 동반된 500/mm^3 미만의 호중구감소증
- 25000/mm^3 미만의 혈소판감소증
- 정상상한치(ULN) 초과의 빌리루빈의 증가 및/또는 2.5xULN 초과의 알카리성 포스파타제
- 21일까지 회복되지 않는 2.5xULN 초과의 AST 또는 ALT의 증가
- 기타 등급 3 또는 4의 이상반응 (예, 오심, 구토, 피로 등)

한번 이상반응으로 인해 용량을 감소시키면, 이후의 주기에서는 용량 증가가 권장되지 않는다. 만약 임상적인 치료효과를 나타내는 환자에서 이후 주기에 이와 같은 이상반응이 재발한다면, 용량을 1 mg/m^2 으로 더 감소시킬 수 있다. 용량 감소가 더 요구되는 경우에는 치료 중단이 고려되어야 한다.

정맥 내 주입을 위한 준비

적절한 무균 기술을 이용해야 한다. 이 약은 주입 전에 조제되고 희석되어야 한다. 1 mg의 트라벡테딘을 함유한 각 바이알을 20 mL의 멸균 주사용수로 조제한다. 얻어진 용액의 농도는 0.05 mg/mL이고, 단회 사용만 가능하다.

조제방법

주사기를 이용하여 20 mL의 멸균 주사용수를 바이알에 주입한다. 완전히 용해될 때까지 바이알을 흔든다. 조제된 용액은 투명하고, 무색 또는 약간 황색을 띠는 용액이며, 본질적으로 눈에 보이는 입자가 없어야 한다. 이 조제된 용액은 0.05 mg/ml의 트라벡테딘을 함유하고 있으며, 추가적인 희석이 필요하고, 단회 사용만 가능하다.

희석방법

조제된 용액은 0.9% 염화나트륨주사액 또는 5% 포도당주사액으로 희석해야 한다. 필요한 주입량은 다음과 같이 계산한다:

$$\text{주입량 (mL)} = \frac{\text{BSA } (m^2) \times \text{개별 용량 } (mg/m^2)}{0.05 \text{ mg/mL}}$$

BSA = 체표면적(body surface area)

투여가 중심정맥으로 이루어지는 경우, 적절한 양의 용액을 바이알에서 취한 후, 500 mL 이상의 희석액(0.9% 염화나트륨주사액 또는 5% 포도당주사액)이 들어있는 주입백 (infusion bag)에 가한다. 중심정맥접근이 불가능하고 말초정맥을 사용해야 하는 경우에는 조제된 용액을 1000 ml 이상의 희석액(0.9% 염화나트륨주사액 또는 5% 포도당주사액)이 들어있는 주입백에

가해야 한다. 투여 전에 주사액을 육안으로 살펴서 입자가 있는지 본다. 주입할 준비가 되면, 즉시 주입을 시작한다.

□ 사용상 주의사항

1. 경고

1) 간장애

환자들은 이 약으로 치료를 시작하기 위해 간기능 변수에서 특정 기준을 만족해야 한다. 간장애에 의해 트라벡테딘에 대한 전신노출이 증가될 수 있고 따라서 간독성의 위험이 증가될 수 있기 때문에, 활동성 만성간염과 같이 임상적으로 유의한 간질환을 갖고 있는 환자들은 철저하게 모니터링하고 필요한 경우 용량을 조절해야 한다. 주기를 시작할 때에 빌리루빈 수치가 증가된 환자는 트라벡테딘으로 치료해서는 안 된다.

2) 간기능 검사 이상

아스파라진산 아미노기전이효소(AST)와 알라닌 아미노기전이효소(ALT)의 가역적인 급성 증가가 대부분의 환자에서 보고되었다. 주기를 시작할 때에 빌리루빈 수치가 높은 환자에서는 이 약을 사용해서는 안 된다. 주기 중간에 AST, ALT 및 알카리성 포스파타제가 증가된 환자는 용량 감소가 필요할 수 있다.

3) 신장애

치료 전과 치료 중, 크레아티닌 청소율을 모니터링해야한다. 트라벡테딘은 크레아티닌 청소율이 30 mL/min 미만인 환자에서는 사용할 수 없다.

4) 호중구감소증과 혈소판감소증

트라벡테딘 치료와 관련된 등급 3 또는 4의 호중구감소증과 혈소판감소증이 매우 빈번하게 보고되었다. 감별계산과 혈소판계산을 포함한 전혈구수(full blood cell count)는 치료 전과 처음 두 주기 동안은 매주, 그 이후로는 주기 사이에 1회 수행되어야 한다. 발열이 있는 환자는 즉시 의학적 처치를 받아야 한다. 만약 이 같은 상황이 발생하면, 적극적인 보조치료법을 즉시 시작해야 한다.

5) 횡문근융해증과 중증의 CPK 증가 (>10xULN)

트라벡테딘은 CPK가 정상상한치의 2.5배를 초과하는 환자에서는 사용하면 안 된다. 횡문근융해증은 잘 보고되지 않으며, 보통 골수독성, 중증의 간기능 검사 이상 및/또는 신장애와 함께 나타난다. 따라서, 환자가 이러한 이상반응을 경험할 때면 CPK를 주의 깊게 모니터링 해야한다. 횡문근융해증이 발생하면, 지시된 바에 따라 비경구적 수분공급, 소변 알칼리화, 투석과 같은 보조치료를 즉시 시행해야한다. 이 약의 투여는 환자가 완전히 회복될 때까지 중단해야 한다. 횡문근융해증과 관련된 약물(예, 스타틴류)을 트라벡테딘과 동시에 투여하면, 횡문근융해증의 위험이 증가될 수 있기 때문에 주의해야한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 임부, 수유부

2) 이 약의 성분에 과민성인 환자
3) 활동성인 중대한 감염 또는 조절되지 않는 감염이 있는 환자
4) 황열 백신과 함께 투여하는 경우

3. 이상반응
다음 안전성 프로파일은 권장된 치료용법으로 치료한 환자 570명에 대한 임상시험 평가에 근거한다. 환자의 91%에서 이상반응이 나타났으며, 약 40%의 환자에서 grade 3, 4,의 이상반응이 나타났다. 가장 흔한 이상반응은 구역, 피로, 구토, 식욕감퇴, 호중구 감소증, 및 AST/ALT의 증가였다. 치명적인 이상반응은 환자의 1.9%에서 발생하였다. 그들은 때때로 범혈구감소증 및 발열성 호중구감소증 (이들 중 일부는 패혈증을 수반), 간 병변, 신부전, 횡문근융해증을 포함한 반응들이 복합적으로 나타난 결과였다.

<u>이상반응</u>
아래 표는 표준 MedDRA 신체 기관계에 따라 1% 이상의 환자에서 보고된 이상반응을 나타내고 있다. 이상반응과 실험실 수치는 모두 빈도를 제시하기 위하여 사용되었다. 이상반응은 빈도가 높은 순으로 나타내었다.
표 1−임상시험에서 추천된 용법 [1.5 mg/m^2, 3주마다 24 시간 주입 (24q3wk)]으로 투여했을 때 1% 이상의 환자에서 보고된 약물관련 이상반응 (n=570)

신체기관계	모든 등급 (%)
검사	
혈액 알부민 감소*	55
혈액 크레아티닌 증가*	31
혈액 크레아틴 포스포키나제 증가*	26
체중감소	6
혈액 및 림프계 장애	
빈혈*	97
백혈구감소증*	93
호중구감소증*	79
혈소판감소증*	49
발열성 호중구감소증	2
신경계 장애	
두통	11
미각이상	4
말초감각신경증	2
현기증	2
감각이상	2

호흡기, 흉부 및 종격 장애	
호흡곤란	5
기침	1
위장관 장애	
구역	63
구토	39
변비	16
설사	10
구내염	6
복통	5
소화불량	3
상복부 통증	2
피부 및 피하조직 장애	
탈모증	3
근골격 및 결합조직 장애	
근육통	5
관절통	2
요통	1
대사 및 영양 장애	
식욕부진	20
탈수	2
식욕감소	1
저칼륨혈증	1
감염 및 기생충침입	
감염	3
혈관 장애	
홍조	2
저혈압	2
일반적인 장애 및 투여부위상태	
피로	55
무기력증	11
발열	6
부종	2
말초부종	2
투여부위반응	2
간담도계 장애*	
알라닌 아미노기전이효소 증가	95
아스파라진산 아미노기전이효소 증가	94

감마-글루타밀기전이효소(Gamma-glutamyl transferase) 증가 혈액 알카리성 포스파타제 증가 고빌리루빈혈증	84 60 24
정신장애 불면증	 2

* 실험실적 측정에 근거함

가장 빈번한 이상반응

1) 혈액 및 림프계 장애

호중구 감소증: 호중구감소증은 79%의 환자에서 발생하였다. 등급 3 및 4의 호중구감소증은 각각 27%와 24%의 환자에서 나타났다. 호중구감소증은 신속한 발현과 가역성을 가지는 예측 가능한 양상으로 나타났으며, 열 또는 감염은 거의 동반되지 않았다.

혈소판 감소증: 등급 3 및 4의 혈소판 감소증은 각각 환자의 18% 및 3%에서 나타났다. 혈소판감소증과 관련된 출혈반응은 환자의 1% 미만에서 나타났다.

빈혈: 치료 전 환자의 52%가 빈혈이었으나, 치료 후 환자의 97%에서 빈혈이 발생하였다. 등급 3 및 4의 빈혈은 각각 환자의 13%와 4%에서 발생하였다.

2) 간담도계 장애

AST/ALT 증가: AST와 ALT의 등급 3의 일시적인 증가가 각각 환자의 38%와 44%에서, 등급 4의 증가는 각각 3%와 7%에서 관찰되었다. 최고수치에 도달한 시간의 중앙값은 AST와 ALT 모두 5일이었다. 대부분의 수치는 14-15일까지는 등급 1로 감소되거나 해소되었고, 주기의 2% 미만은 25일 이후에 회복되었다. ALT와 AST의 증가는 누적되지 않았고, 시간이 지날수록 증가되는 정도가 감소되는 경향을 보였다.

고빌리루빈혈증: 등급 1 내지 2의 빌리루빈 증가가 23%의 환자에서 관찰되었다. 등급 3의 고빌리루빈혈증은 1%의 환자에서 나타났다. 빌리루빈은 증상발현 후 약 1주일째에 최고치였고, 증상 발현 후 약 2주일 후 해소되었다.

중증 간 장애의 임상적 발현은 흔하지 않았고 황달, 간비대 또는 간 통증을 포함한 개별적인 징후 및 증상의 발생률은 1% 미만이었다. 간 손상의 존재 하에서 사망률은 환자의 1% 미만으로 나타났다.

기타 이상반응

1) 구역, 구토, 설사 및 변비: 구역과 구토는 각각 63%와 39%의 환자에서 보고되었다. 등급 3-4의 구역과 구토는 각각 6%와 7%의 환자에서 보고되었다. 등급 3-4의 설사와 변비는 1% 미만의 환자에서 보고되었다.
2) 구내염: 등급 3-4의 점막염이 1% 미만의 환자에서 보고되었다.
3) 피로/무기력증: 등급 3-4의 피로/무기력증은 각각 9%와 1% 미만의 환자에서 나타났다.
4) 식욕부진: 등급 3-4의 식욕부진은 1%의 환자에서 나타났다.

5) CPK 증가와 횡문근융해증: 모든 등급의 CPK 증가는 26%의 환자에서 관찰되었다. 등급 3 또는 4의 CPK 증가는 4%의 환자에서 관찰되었다. 횡문근융해증과 관련된 CPK 증가는 1% 미만의 환자에서 보고되었다.
6) 호흡곤란: 트라벡테딘과 관련된 것으로 보고된 등급 3-4의 호흡곤란은 2%의 환자에서 발생하였다.
7) 탈모증: 탈모증은 전체 환자의 약 3%에서 보고되었고, 그 중 대다수는 등급 1의 탈모증이었다.

4. 일반적 주의
1) 모든 환자에게 덱사메타손과 같은 코르티코스테로이드제로 전처치하여야 한다. 필요에 따라 항구토제를 추가적으로 투여할 수도 있다.
2) 트라벡테딘을 말초정맥으로 투여했을 때, 환자들은 중증의 투여부위반응(injection site reaction)이 일어날 수 있으므로 중심정맥을 통한 투여법이 강력하게 추천된다.
3) 간독성과 관련있는 약물을 트라벡테딘과 병용할 경우, 간독성의 위험이 증가될 수 있으므로 주의해야 한다.
4) 수태기 남성과 가임기 여성은 효과적인 피임법을 사용해야 하는데, 여성은 치료 중과 치료 후 3개월까지 피임해야 하고, 임신할 경우 치료담당 의사에게 즉시 알려야 한다. 남성은 치료 중과 치료 후 5개월까지 피임해야 한다.
5) 트라벡테딘은 유전독성을 나타낼 수 있다. 이 약을 사용한 치료는 비가역적인 불임을 유발할 가능성이 있기 때문에, 치료 전에 정자보존을 고려해야 한다. 치료 후 아이를 갖길 원하는 환자의 경우도 이러한 점을 고려해야 한다.

5. 상호작용
1) 생체 내(*in vivo*) 상호작용 시험은 수행되지 않았다. 트라벡테딘은 주로 CYP3A4에 의해 대사되기 때문에, 이 동종효소를 저해하는 물질(예, 케토코나졸, 플루코나졸, 리토나비어 또는 클라리스로마이신)의 병용은 대사를 감소시켜 트라벡테딘 농도를 증가시킬 수 있다. 이와 같은 병용이 필요하다면, 독성을 주의 깊게 모니터링 하여야 한다. 마찬가지로 이 효소의 강력한 유도제(예, 리팜피신, 페노바비탈, 성요한초(Saint John's Wort))의 병용은 트라벡테딘에 대한 전신적 노출을 감소시킬 수 있다.
2) 전임상 데이터에서 트라벡테딘은 P-gp의 기질인 것으로 나타났다. P-gp의 저해제(예, 사이클로스포린, 베라파밀)의 병용은 트라벡테딘의 분포 및/또는 소실을 변화시킬 수 있다. 이 상호작용의 관련성(예, CNS 독성)은 확립되지 않았다. 이러한 상황에서는 주의를 기울이도록 한다.
3) 트라벡테딘과 알코올의 병용은 피해야 한다.
4) 페니토인과 트라벡테딘을 동시투여하는 경우 페니토인의 흡수를 감소시켜 발작 악화를 초래할 수 있다. 페니토인 또는 약독화 생균백신과 함께 투여하는 것은 권장되지 않으며 황열백신과 투여하는 것은 금기이다.

6. 임부, 수유부에 대한 투여

1) 임부

임산부에의 노출에 대한 충분한 임상적 데이터는 얻을 수 없다. 그러나 알려진 작용기전에 근거하면, 트라벡테딘을 임신 중에 투여하면 중대한 선천성 결함(birth defect)을 유발할 수 있다. 트라벡테딘은 명백하게 필요한 경우가 아니면 임신 중에 사용해서는 안 된다. 임신 중에 사용할 경우, 태아에게 미칠 수 있는 위험을 환자에게 알려야 하고, 주의 깊게 모니터링해야 한다. 트라벡테딘을 임신 말기에 사용할 경우, 신생아에서 나타날 수 있는 잠재적인 이상반응을 주의 깊게 모니터링해야 한다.

2) 수유부

트라벡테딘이 사람의 모유로 배설되는지는 알려져 있지 않다. 모유로의 트라벡테딘 배설은 동물에서 연구되지 않았다. 치료 중과 그 이후 3개월 동안 모유 수유는 금기이다.

7. 소아에 대한 투여

소아 환자에서 트라벡테딘의 안전성과 유효성은 아직 알려져 있지 않다. 따라서 이 약은 더 많은 데이터가 얻어질 때까지 어린이와 청소년에게 사용해서는 안 된다.

8. 노인에 대한 투여

노인 환자에 대한 특이적인 연구는 수행되지 않았다. 통합된 안전성 분석에서 1132명의 환자 중 총 19%가 65세 이상이었다. 이 환자 집단의 안전성 프로파일에 유의한 차이는 나타나지 않았다. 집단 약동학 분석 결과, 트라벡테딘의 혈장 청소율과 분포 용적은 연령의 영향을 받지 않은 것으로 나타났다. 따라서 연령을 기준으로 한 용량 조절은 통상적으로 추천되지 않는다.

9. 간기능 장애 환자에 대한 투여

간 장애 환자의 경우 독성의 위험이 증가될 수 있다. 간기능 장애 환자에 대한 이 약의 사용은 충분히 연구되지 않았으므로, 이러한 환자에서의 초기용량에 대한 권장사항을 설정할 수는 없다. 그러나, 이런 환자들에서는 전신 노출이 증가될 수 있고 간 독성의 위험이 증가될 수 있기 때문에, 특별한 주의가 권장되고, 용량 조절이 필요할 수도 있다. 주기를 시작할 때에 빌리루빈 수치가 높은 환자에게는 이 약을 투여해서는 안 된다.

10. 신기능 장애 환자에 대한 투여

중증의 신부전 환자 (크레아티닌 청소율 < 30 ml/min)를 포함한 시험은 수행되지 않았으므로 이 약은 이 환자 집단에서 사용될 수 없다. 트라벡테딘의 약동학 결과에 근거 경증 또는 중등도의 신 장애환자에 있어서는 투여용량의 조절이 권장되지 않는다.

11. 과량투여시의 처치

트라벡테딘 과량투여의 영향에 대한 자료는 제한적이다. 예상되는 주된 독성은 위장관계, 골수억제 및 간독성이다. 현재로서는 트라벡테딘에 대한 특이적인 해독제는 없다. 과량투여 했을

경우, 환자를 면밀히 모니터링해야 하고, 필요한 경우 대증적인 보조치료법을 실시해야한다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 이 약은 냉장보관(2℃ - 8℃) 한다. 이 약은 조제된 후 25℃ 이하에서 30시간에 대하여 물리적, 화학적 안정성이 증명되었다. 미생물학적 관점에서, 조제된 용액은 즉시 희석 및 사용되어야 한다. 즉시 희석 및 사용되지 않을 경우, 그 책임은 사용자에게 있으며, 관리 및 밸리데이션된 무균 조건에서 조제되지 않은 한 2℃-8℃에서 24시간을 넘어서는 안된다.

2) 어린이 손에 닿지 않도록 보관한다.

3) 취급과 처리에 관한 설명

이 약은 세포독성이 있는 항암제이고, 다른 잠재적인 독성 화합물과 마찬가지로, 취급하는 동안 주의를 기울여야 한다. 세포독성 약물의 취급과 처리에 관한 적절한 절차를 따라야 한다. 직원은 약물을 조제하고 희석하는 올바른 기술을 습득해야 하고, 조제하고 희석하는 동안 마스크, 고글 및 장갑과 같은 보호 장비를 착용해야한다. 임신한 직원은 이 약을 다루는 일에서 제외시켜야 한다. 사고로 피부, 눈 또는 점막과 접촉했을 경우에는 즉시 다량의 물로 처치하여야 한다. 끝.