전문의약품

옥스플라틴㈜ 5mg/mL (옥살리플라틴)

3세대 백금제제 10mL 50mg, 20mL 100mg

사용전에 사용설명서를 주의깊게 읽어 보십시오. 사용설명서를 반드시 제품과 함께 보관하십시오.

[약 리 기 전]
생체내 변화 후 DNA 변형을 야기하게 되고, 결국 세포의 DNA 및 단백질 합성이 억제되어 세포 독성 효과를 나타내게 됩니다.
이러한 DNA 변형 작용은 다른 백금 제제에 의해 야기되는 독성기전과 유사하지만 옥살리플라틴은 DNA 상의 guanine 염기에 더 강한 결합력을 갖습니다.

[성분 · 함량] - 1바이알 중 –
옥살리플라틴(EP) ····· 50mg,100mg

[성 상] 무색의 맑은 용액을 함유하는 무색의 바이알

[효능 · 효과]
1. 전이성 결장, 직장암에 1차 치료제로써 5-fluorouracil 및 folinic acid(leucovorin)와 병용 투여합니다.
2. 원발 종양을 수술로 완전히 절제(complete resection)한 stage Ⅱ (Duke's C) 결장암에 5-fluorouracil과 folinic acid (leucovorin)를 병용하여 보조적 요법(adjuvant treatment)으로 사용합니다.
3. 수술이 불가능한 진행성 또는 전이성 위암

[용법 · 용량]
1. 전이성 결장, 직장암에 1차 치료제로써 5-fluorouracil 과 folinic acid(leucovorin)와 병용투여
: 권장용량은 85mg/m²으로 매 2주마다 정맥내투여합니다.
2. 원발 종양을 수술로 완전히 절제(complete resection)한 stage Ⅲ (Duke's C)의 결장암에 5-fluorouracil과 folinic acid (leucovorin)를 병용하여 보조적 요법(adjuvant treatment)으로 사용합니다.:
권장 용법 · 용량은 다음과 같이 매 2주마다 투여하며, 12주기(6개월)동안 지속합니다.
투여 1일 : 이 약 85mg/m²를 점적정주하고 동시에 leucovorin 200mg/m²을 다른 bag으로 2시간에 걸쳐 점적정주한 후, 5-fluorouracil 400mg/m²을 bolus로 정맥주사하고, 5-fluorouracil 600mg/m²을 22시간에 걸쳐 점적정주합니다.
투여 2일 : leucovorin과 5-fluorouracil를 투여 1일과 동일하게 투여합니다. (leucovorin 200mg/m²을 2시간에 걸쳐 점적정주한 후, 5-fluorouracil 400mg/m²을 bolus로 정맥주사하고, 5-fluorouracil 600mg/m²을 22시간에 걸쳐 점적정주합니다)
3. 수술이 불가능한 진행성 또는 전이성 위암 :
권장 용량은 이약 100mg/m²로 특별한 독성이 나타나지 않을 경우, 매 2주마다 점적주입으로 투여된 5-fluorouracil 및 folinic acid(leucovorin)와 병용투여합니다.
용량은 내약성에 따라 조절되어야 합니다. 이약은 5-fluorouracil 보다 항상 먼저 투여되어야 합니다.
이 약은 권장용매로 재구성하고, 희석한 후 투여합니다.
5% glucose 용액 250-500mL에 희석하여 2~6 시간 동안 말초 정맥 혹은 중심정맥선을 통해 점적투여합니다.
이 약은 주로 5-fluorouracil의 연속 점적주입을 기본으로 하는 요법과 병용하여 투여되었습니다. 매 2주마다 투여시, 5-fluorouracil을 bolus로 투여하고, 연속 정주하는 투여요법이 사용되었습니다.
일혈(extravasation)이 발생하는 경우에는 즉각 투여를 중지합니다.
신손상 환자분 : 이 약은 심한 신손상 환자분을 대상으로 연구된 바 없습니다. 중등도의 신손상 환자분에게 투여할 때 정상 적인 권장 용량으로 투여를 시작할 수 있으며 약한 신부전 환자분에게 투여할 때는 용량을 조절할 필요가 없습니다.
간기능 부전환자분 : 이 약은 심한 간기능 손상 환자분을 대상으로 연구된 바 없습니다. 그러나 이 약 투여전 비정상적인 간기능 검사결과를 보인 소그룹의 환자분에서 급성독성은 증가하지 않았습니다. 개발도중 간기능 검사결과가 비정상적인 환자분에서 특별한 용량조절은 없었습니다.
고령자 : 이 약을 단독 혹은 5-fluorouracil 과 병용투여한 경우 65세이상의 환자분에서 중증 독성은 증가하지 않았습니다. 따라서 고령자를 대상으로 특별한 용량조절은 필요하지 않습니다.

[사용상의 주의사항]

1. 경고
1) 이 약은 항암제를 전문으로 사용하는 과에서만 사용되어야 하며, 항암제의 사용 경험이 있는 전문의의 감독하에서 투여되어야 합니다.
2) 중등도의 신기능 손상환자분에 대한 안정성에 관한 정보가 제한적이기 때문에, 환자분의 이점/위험에 대한 적절한 평가후에만 투여가 고려되어야 합니다. 이 경우, 신기능을 주의깊게 모니터링해야 하며, 독성에 따라 용량을 조절하여야 합니다.
3) 다른 백금제제에 대한 알러지반응의 기왕력이 있는 환자분의 경우 알러지반응을 모니터링하여야 합니다. 이 약 투여 후 수분 이내의 발진, 소양, 기관지경련, 호흡곤란, 혈압저하 등을 동반하는 쇼크, 아나필락시스 반응이 보고되고 있으므로, 환자분의 상태를 충분히 관찰하고, 과민증상(기관지경련, 호흡곤란, 혈압 저하 등)이 확인된 경우에는 투약은 즉각 중지되어야 되며, 적절한 대증요법을 시작하여야 합니다. 이 경우 이 약의 재투여는 금기입니다. 백금 화합물의 아나필락시스 반응에 의한 약물 관련 사망이 보고되어 왔습니다.
4) 약액이 혈관 밖으로 노출되는 경우 주사부위에 경결 · 괴사가 일어날 수 있으므로, 즉각 투약을 중지하고 국소 대증요법을 시작하여야 합니다.
5) 이 약의 신경학적 독성은 주의깊게 모니터링되어야 하며 특히, 특이적인 신경학적 독성을 일으키는 약물과의 병용투여의 경우 주의하여야 합니다. 신경학적 검사를 매 투여전 및 주기적으로 실시하여야 합니다.
6) 2시간의 투여중 또는 투여후 몇시간이내에 급성 인후두이감각증(laryngopharyngeal dysesthesias)이 발병한 환자분의 경우, 이 약의 다음 투여는 6시간 동안 지속하여 투여되어야 합니다.
7) 신경학적 증상(지각이상)이 발생하는 경우 증상의 지속기간 또는 중증도에 따라 다음과 같이 용량을 조절하여야 합니다.
- 증상이 7일이상 지속되고, 동통이 있는 경우, 다음회 이 약의 투여량은 85mg/m²에서 65mg/m² (전이성 결장직장암) 또는 75mg/m²(대장암의 보조 요법)으로 감소시켜야 합니다.
- 기능적인 손상없이 지각이상이 다음 주기까지 지속되면, 다음회 이 약의 투여량은 85mg/m²에서 65mg/m² (전이성 결장직장암) 또는 75mg/m²(대장암의 보조 요법)으로 감소시켜야 합니다.
- 기능적인 손상이 있고 지각이상이 다음 주기까지 지속되면 이 약 투여를 중단하여야 합니다.
- 만약 이러한 증상이 이 약 투여중지 후 개선된다면, 투약 재개를 고려할 수 있습니다.
8) 치료가 끝난 후 말초 감각 신경병증의 증상이 지속될 가능성이 있음을 환자분에게 알려주어야 합니다. 국소의 중등도의 지각이상 또는 기능적 활동을 방해할 수 있는 지각이상이 대장암의 보조 요법으로 투여 중단 후 3년째에도 지속될 수 있습니다.
9) 병용화학요법으로 이 약을 투여받은 환자에서 가역적 후백질 뇌병증 증후군(RPLS, Reversible Posterior Leukoencephalopathy syndrome 또는 PRES, Posterior Reversible Encephalopathy syndrome)의 사례가 일부 보고되었다. RPLS는 가역적이고 드물게 발생하며 빠르게 전개되는 신경학적 상태로 경련, 고혈압, 두통, 혼란, 시력상실 및 기타 지각적 · 신경학적 장애를 증상으로 할 수 있다. RPLS는 뇌영상, 뇌도록이면 MRI를 통한 확인에 기초하여 진단된다.(“4. 이상반응”항 참조)
10) 오심, 구토와 같은 위장관 독성은 예방적 및/ 또는 치료 의미의 항구토약으로 저지될 수 있습니다.
11) 특히 이 약과 5-fluorouracil을 병용하여 투여시 심한 설사/구토로 인해 탈수, 마비성 장폐색증, 장폐색, 저칼륨혈증, 대사성 산증, 신기능 손상이 유발될 수 있습니다.
12) 만약 혈액학적 독성(호중구수 (1.5 x 10^9/L 또는 혈소판수 (50 x 10^9/L) 이 발생하면, 다음회 투여는 혈액학적 수치가 수용가능한 수치로 돌아갈 때까지 연기하여야 합니다. 백혈구분획을 포함하는 모든 혈구수는 치료시작전과 매회 투여전 검사되어야 합니다.
13) 이 약과 5-fluorouracil 투여후 설사/구토, 점막염/구내염, 호중구감소증의 발생 위험이 있음을 환자분에게 알려주어야 하고, 이러한 증상이 있는 경우, 즉시 의사에게 연락하고 적절한 조치를 하여야 합니다.
14) 호중구감소증의 유무에 관계없이, 점막염/구내염이 발생할 경우, 최소한 1등급으로 회복되고/거나,호중구 수치가 1.5x 10^9/L 이상으로 회복될 때까지 다음회 투여를 연기하여야 합니다.
15) 5-fluorouracil과 병용투여할 경우, folinic acid와 병용투여 유무와 상관없이, 5-fluorouracil 독성으로 인해 5-fluorouracil의 용량을 조절하여야 합니다.
16) WHO 4등급 설사, 3-4등급 호중구 감소증(호중구 (1 x 10^9/L), 3-4등급 혈소판감소증(혈소판수 (50 x 10^9/L)이 발생하면, 5-fluorouracil 의 용량감소와 함께 이 약의 용량을 85mg/m²에서 65mg/m²(전이성 결장직장암) 또는 75mg/m²(대장암의 보조 요법)으로 감소시켜야 합니다.
17) 마른기침, 호흡곤란, 수포음, 방사선으로 증명된 폐의 침윤물과 같이 미지의 호흡기계 증상이 발생하면, 폐 검사를 실시하여 간질성폐질환의 가능성을 배제할 수 있을때까지 이 약 투여를 중단하여야합니다.
18) 간기능검사 결과에 이상이 있거나 간 전이에 의한 것인지 명확하지 않은 문맥고혈압이 발생하면, 매우 드물게 나타날 수 있는 약물에 의한 간혈관 이상의 가능성을 고려하여야 합니다.

2. 다음의 경우는 투여하지 마십시오.
1) 이 약 또는 기타 백금을 함유하는 약제에 과민증의 기왕력이 있는 환자분
2) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 부인, 수유부
3) 첫번째 투여주기이전에 호중구수 (2 x 10^9/L, 이고/이거나 혈소판수(100 x 10^9/L로써 골수 억제가 있는 환자분
4) 첫번째 투여주기 이전에 기능적 손상이 있는 말초감각신경병증이 있는 환자분(말초신경증상이 악화될 우려가 있습니다.)
5) 신기능이 심하게 손상된 환자분(크레아티닌 청소율이 30mL/min 이하(일반적 주의항을 참조하십시오.)
3. 다음의 경우는 신중히 투여하십시오.
1) 심질환이 있는 환자분(심질환이 악화될 우려가 있습니다.)
2) 감염증이 있는 환자분(이 약의 골수기능 억제작용에 의해 감염증이 악화될 우려가 있습니다.)
3) 수두환자분(치명적인 전신 장애가 나타날 우려가 있습니다.)
4) 고령자(고령자에 대한 투여를 참조하십시오.)
4. 이상반응
이 약을 5-fluorouracil/folinic acid (5-FU/FA)와 병용투여 하였을 때, 가장 빈번한 이상반응은 위장관계설사, 오심, 구토, 점막염), 혈액계(호중구감소증, 혈소판감소증), 신경계(급성 및 용량축적 말초감각 신경병증) 이상반응이었습니다. 전반적으로, 이러한 이상반응은 5-FU/FA 단독 투여시보다 이 약과 5-FU/FA를 병용투여할 때 더 빈번하고 정도가 심하였습니다.

아래 표에 나타낸 빈도는 전이성 결장직장암 및 대장암의 수술후 보조 요법에서의 임상시험(이약 + 5-FU/FA 투여군 각각 416명과 1108명의 환자분을 포함)과 시판후 경험에서 얻어진 결과입니다.
아래 표의 빈도는 다음과 같이 정의합니다: 매우 흔하게(≥1/10), 흔하게(≥1/100, ≤1/10), 때때로 (≥1/1000, ≤1/100), 드물게 (≥1/10000, ≤1/1000), 매우 드물게(≤1/10000)(단독보고 포함).
더 자세한 내용은 표 다음에 기재하였습니다. 국내에서 위암환자분 23명을 대상으로 실시한 임상시험에서 이 약과 5-fluorouracil 과 folinic acid 를 병용투여 받은 환자분에서 나타난 이상반응을 분석한 결과를 함께 나타내었습니다.

발현부위별 이상반응			
매우 흔하게	흔하게	때때로	드물게
주사부위 장애			
주사부위반응+			
자율신경계 장애			
	홍조		
전신 장애*			
발열 및 경직(떨림)+++, 피로, 알러지/알러지 반응++, 무력증,통증, 체중증가(보조적요법)	흉통, 체중감소(전이성 결장직장암), 언어장애		면역알러지성 혈소판감소증, 면역알러지성 용혈성 빈혈

++ 매우 흔하게 : 피부발진(특히,두드러기), 결막염, 비염과 같은 일반적인 알러지 반응
흔하게 : 기관지경련, 흉통, 혈관부종, 저혈압, 아나필락시스 쇼크를 포함하는 일반적인 아나필락시스 반응
+++ 감염/열성 호중구감소증을 동반하거나 하지 않음)으로 인하거나 면역학적 기전으로 인한 발열 및 경직(떨림)

신경계 장애*			
말초감각 신경병증 두통, 감각장애	어지러움, 졸음, 운동성 신경염,수막증		구어장애, 경련반도 불명, 가역적 후백질 뇌병증 증후군
위장관계 장애*			
설사, 오심, 구토 구내염/점막염, 복통, 변비, 식욕부진	소화불량, 위식도관역류, 말국질	장폐색증(Ileus), 장폐색	Clostridium difficile로 인한 설사를 포함한 대장염, 췌장염
대사 및 영양 장애			
	탈수증	대사성 산증	
근골격계 장애			
요통(요통이 나타나는 경우 드물게 보고되는 용량에 대해 검사해야 합니다.)	관절통, 골격통, 근육악화, 치주염		
혈소판, 출혈 및 응고 장애			
비출혈	출혈, 혈뇨, 객혈, 잠출혈, 혈, 혈변, 치질, 혈전증, 심부 혈전성정맥염, 폐색전증, 직장 출혈, 프로트롬빈 시간 연장		
정신계 장애			
	우울증, 불면증	신경과민증	
저항기전 장애			
감염			
호흡기계 장애			
호흡곤란, 기침	비염, 상기도감염		간질성 폐질환 폐섬유증
피부 및 부속기관 장애			
피부장애, 탈모	피부박탈(증, 수족증후군), 홍반성 발진, 발진, 발한증가, 손톱장애		
특수 감각, 기타 장애			
미각도착		이독성	청각상실
비뇨기계 장애			
뇨침사 이상	베뇨곤란, 요실금 베뇨빈도 이상		
시각 장애			
	결막염, 시각이상, 눈물 분비 이상		일시적 시력저하, 시야장해, 시신경염
검사치 이상			
혈액학적+ 빈혈, 호중구감소증, 혈소판감소증, 출혈두덩감소증, 림프구 감소증	**혈액학적+** 열성 호중구감소증/호중구감소성 패혈증 (은, 3, 4등급의 호중구감소증 및 감염) **화학** 크레아티닌 증가		
화학 알칼리성인스파타제 증가 빌리루빈 증가, 이상 혈당증, LDH증가, 저칼륨혈증, 간효소증가(SGPT/ALAT, SGOT/ASAT) 비정상니트륨 혈증			

*아래 자세한 내용을 참조하십시오.
1) 혈액계
① 전이성 결장직장암 및 대장암의 보조 요법에서 혈액계 이상반응 등급별 발생빈도(환자분%)

옥살리플라틴과 5-FU/FA 병용투여 85mg/m² 매 2주마다 투여	전이성 결장직장암			대장암의 보조요법		
	모든 등급	3등급	4등급	모든 등급	3등급	4등급
빈혈	82,2	3	(1	75,6	0,7	0,1
호중구감소증	71,4	28	14	78,9	28,8	12,3
혈소판감소증	71,6	4	(1	77,4	1,5	0,2
열성 호중구감소증	5,0	3,6	1,4	0,7	0,7	0,0
호중구감소성 패혈증	1,1	0,7	0,4	1,1	0,6	0,4

② 위암에서의 혈액계 이상반응 등급별 발생빈도(환자분%)

5-fluorouracil 및 folinic acid과 병용투여 100mg/m² 매 2주마다 투여	모든 등급	3등급	4등급
빈혈	17	–	4
호중구감소증	57	17	4
혈소판 감소증	44	4	–

국내에서 위암환자분 23명을 대상으로 이 약과 5-fluorouracil과 folinic acid를 병용투여한 임상시험에서, 그 이외의 이상반응으로 4등급의 백혈구감소증이 1례와, 2등급의 이상반응으로 빈혈의 악화가 1례, 백혈구 감소증이 4례가 보고되었습니다.
2) 소화기계
① 전이성 결장직장암 및 대장암의 보조 요법에서 소화기계 이상반응 등급별 발생빈도(환자분%)

옥살리플라틴과 5-FU/FA 병용투여 85mg/m² 매 2주마다 투여	전이성 결장직장암			대장암의 보조요법		
	모든 등급	3등급	4등급	모든 등급	3등급	4등급
오심	69,9	8	(1	73,7	4,8	0,3
설사	60,8	9	2	56,3	8,3	2,5
구토	49,0	6	1	47,2	5,3	0,5
점막염 /구내염	39,9	4	(1	42,1	2,8	0,1

등급별 발생빈도(환자분%)

② 위암에서의 소화기계 이상반응

5-fluorouracil folinic acid과 병용투여 100mg/m² 매 2주마다 투여	모든 등급	3등급	4등급
오심 / 구토	87	17	–
설사	30	–	–

국내에서 위암환자분 23명을 대상으로 실시한 임상시험에서 이 약과 5-fluorouracil과 folinic acid를 병용투여받은 환자분에서 그 이외의 2등급의 이상반응으로 식욕부진 7례, 구내염 3례, 딸꾹질 1례가 보고되었습니다. 예방적 및/또는 치료적 목적으로 강력한 항구토제가 투약됩니다.
특히 이 약과 5-FU 병용시 중증의 설사 및 구토에 의하여 탈수, 마비성 장폐색증, 장폐색증, 저칼륨증, 대사성산증 및 신장애가 유발될 수 있습니다.

3) 신경계
이 약의 용량제한 독성은 신경학적 이상반응입니다. 그 주 이상반응은 말초감각 신경병증이며 그 증상은 사지말단의 이상감각증과/ 또는 지각이상이며, 이는 경련을 수반하거나 하지 않을 수도 있고 종종 추위에 의해 촉발됩니다. 이러한 증상은 이 약물을 투여받은 95%의 환자분에서 나타납니다. 이 증상은 치료주기사이에는 보통 줄어들지만 증상의 지속기간은 치료주기가 증가함에 따라 증가합니다. 통증 및/ 혹은 기능적 이상이 발생하는 경우, 증상의 지속기간에 따라 용량을 조절하거나 치료를 중지하여야 합니다. 기능적 이상은 미세한 동작행위(손발 저림, 연하곤란, 보행장애 등)의 곤란을 포함하며 이는 감각손상의 후유증일 수 있습니다. 850mg/m² (10 주기)의 축적용량에서 지속적인 증상이 발생할 위험은 약 10%이며, 축적용량이 1,020mg/m²(12주기)일 때 20%에 달합니다.
대부분의 경우, 신경학적 징후 및 증상은 투여를 중단한 후 개선되거나 완전히 회복됩니다. 대장암의 수술후 보조요법에서 투여를 중단하고 6개월 후, 환자분의 87%에서 증상이 전혀 없거나 경미하였습니다. 3년간의 추적조사 이후에는 약 3%의 환자분이 지속적인 중등도의 국소의 지각이상을 보이거나 (2.3%), 기능적 활동을 방해하는 지각이상(0.5%)을 나타내었습니다. 급성 신경감각 증상이 보고된 바 있습니다. 이러한 증상은 일반적으로 2시간 동안의 투여 후 또는 수시간 이내에 시작되며 수시간 또는 수일 이내에 저절로 감소되며, 흔히 다음 투여주기에 다시 나타날 수 있습니다. 종종 차가운 온도나 물체에 노출되었을 때 발생하거나 악화될 수 있습니다. 이러한 증상은 주로 일시적 지각이상, 감각이상, 지각감퇴를 나타냅니다. 인후두 감각이상의 급성 증후군은 1%-2%의 빈도로 발생하는 것으로 추정되며, 이 증후군의 특징은 호흡곤란의 객관적 징후(청색증, 저산소증)나 후두 경련 또는 기관지 경련(현착은 전혀) 없이, 주관적으로 연하곤란과 호흡곤란/질식을 느끼는 것입니다. 때때로 다른 증상, 특히 뇌신경 이상이 관련되거나, 별개로 나타나는 증상으로 안검하수, 복시, 발성불능/발성장애/쉰소리가 관찰되며, 간혹 성대마비, 허위 감각 이상, 또는 구어장애로 표현되기도 하며, 간혹 언어상실증, 실차신경통/안면통/안구통, 시력감퇴, 시야이상으로 표현되기도 합니다. 또한 턱경련/근경련/불수의 근수축/근육단일수축/간대성 근경련, 근협동장애/보행장애/조화운동불능/평형장애, 기관지 또는 가슴의 긴장/압박감/불쾌감/통증이 관찰되었습니다.
심부 건반사의 소실, Lhermitte´s sign과 같은 신경학적 증상도 이 약 투여중 보고되었습니다. 시신경염이 단독으로 보고된 바 있습니다.

4) 알러지 반응

등급별 발생빈도 (환자분 %)

옥살리플라틴과 5-FU/FA 병용투여 85mg/m² 매 2주마다 투여	전이성 결장직장암			대장암의 보조요법		
	모든 등급	3등급	4등급	모든 등급	3등급	4등급
알러지 반응/알러지	9.1	1	<1	10.3	2.3	0.6

5) 간-담도계
간효소의 상승(1~2등급)은 이 약 투여시 빈번하게 발견되었습니다. 5-fluorouracil, folinic acid의 두약물을 병용투여한 군과 5-fluorouracil, folinic acid, oxaliplatin의 세 약물을 병용투여한 군을 비교한 무작위 비교임상실험에서 3~4등급의 간효소상승이라는 이상반응 발현율은 양군에서 상호 필적할 만 합니다. 국내위암환자분 23명을 대상으로 이 약과 5-fluorouracil 와 folinic acid를 병용투여 한 임상시험에서 3등급의 SGPT 상승이 1례 보고되었습니다.
매우 드물게 간 정맥폐쇄성 질환으로도 알려져 있는 간 시누소이드 폐쇄 증후군, 또는 간 자쇅반병, 결절증식증, 시누소이드 섬유증, 문맥고혈압 등과 같은 간 이상과 관련된 병리학적 징후가 보고되었습니다.

6) 신장 및 비뇨기계
매우 드물게 급성 신부전으로 발전할 수 있는 급성 세뇨관간질 신장해가 보고되었습니다. 용혈성 요독증 증후군이 나타날 수 있으므로 충분히 관찰하고 이상이 있을 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 합니다.

7) 심혈관계
혈전색전증이 나타날 수 있으므로 충분히 관찰하고 이상이 있을 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 해야 합니다.
심실성 부정맥, 심근경색이 나타날 수 있으므로 충분히 관찰하고 이상이 있을 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 해야 합니다.

8) 기타 이상반응
- 비이글개에 대한 아급성•만성독성시험결과 130mg/m²용량에서 시험물질과 관련된 사망이 관찰되었습니다.
- 국내에서 위암환자분 23명을 대상으로 실시한 임상시험에서 이 약과 5-fluorouracil 과 folinic acid를 병용투여받은 환자분에게서 2등급의 이상반응으로 발열 4례, 체중감소 3례, 감각신경독성 3례, 탈모 3례, 오한 2례, 쇠약 2례 이외에 체중증가, 두통, 인후통, 고혈압, 관절통, 무력증 및 전신통 (general bodyache) 가 각각 1례씩, 연구자에 의해 약물과 관련이 있는 것으로 보고되었습니다.

9) 국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 674명의 전이성 결장·직장암 환자분을 대상으로 실시한 시판후 조사결과 이상반응의 발현증례율은 인과관계와 상관없이 57.01%(374/656례)였습니다. 이 중 약과 인과관계가 있는 것으로 조사된 것은 52.29%(343/656례)로 다음 표와 같습니다.

기관계 \ 발현빈도	10% 이상	1 ~ 10% 미만	0.1% ~ 1% 미만
위장관계 이상	구역, 구토, 설사	식욕부진, 복통, 구내염, 변비, 점막염	딸꾹질, 소화불량증, 장폐색증, 항문질환, 인공항문출혈, 결장출혈, 고창, 궤양성 구내염, 연하곤란
백혈구 및 세망내피계 이상	백혈구감소증, 과립구감소증		백혈구증가증, 과립구증가증
중추 및 말초신경계 이상	신경병증	지각이상, 두통	말초신경병, 현기증, 음성장애, 안후두이감각증
혈소판, 적혈구, 출혈 및 응고 이상	혈소판감소증	혈뇨증, 빈혈	
간 및 담도계			간효소증가, 빌리루빈감소
전신 이상		열, 무력	체중감소, 동통, 흉통, 권직, 말초성 부종, 전신성 부종, 실신
피부 및 부속기계, 투여부위		탈모증, 피부박탈	소양감, 발진, 발한증가, 피부염, 주사부위 반응
대사 및 영양 이상		알칼리성모스파타제지증가	저칸백혈증
호흡기계 이상			호흡곤란, 인두염, 비염, 폐렴
비뇨생식기계			알부민뇨, 비단백질소증가, 요로감염, 희음통(남성)
정신신경계 이상			불면, 신경과민증, 조병, 혼미
심혈관계 이상			고혈압, 저혈압, 심계항진, 부정맥
기타			요통, 근육통, 상지통증, 대상포진, 시지이상, 청력저하

10) 국내에서 재심사를 위하여 4년 동안 633명의 위암 환자분을 대상으로 실시한 시판 후 조사결과 이상반응의 발현증례율은 인과관계와 상관없이 49.02%(299/610례)로 보고되었고, 이 중 인과관계가 있는 것으로 조사된 것은 43.93%(268/610례)로 다음 표와 같습니다.

기관계 \ 발현빈도	10% 이상	1 ~ 10% 미만	0.1% ~ 1% 미만
백혈구 및 세망내피계 이상	백혈구 감소증 (16.2%)		열성 호중구감소증, 호중구감소증
위장관계 이상		오심, 식욕부진, 구토, 설사, 구내염	복통, 고창, 변비, 딸꾹질, 점막염, 복부불쾌감
전신 이상		무력, 피로, 열	오한, 안면홍조, 전신성 부종, 동통, 흉통
적혈구 이상		빈혈	범혈구감소증
혈소판, 출혈 및 응고이상		혈소판감소증	종양부위 출혈, 위장관출혈, 장액염
간 및 담도계 이상		간효소 증가, SGOT 상승, SGPT 상승	빌리루빈혈증
중추 및 말초신경계 이상		신경병증, 지각이상	말초신경병, 현기증, 두통, 뇌위축, 척수염
호흡기계 이상			폐렴, 호흡곤란, 흉막유출, 기침
신생조직물			간신생물, 골육종
대사 및 영양 이상			알칼리성포스파타제지증가
근골격계 이상			근육통
정신신경계 이상			불면, 착란, 경면, 기억상실
요로계 이상			비단백질소증가
피부 및 부속기관 이상			두드러기, 발한증가, 소양감, 탈모증
콜라겐 이상			맥관염

5. 일반적 주의
1) 원발 종양을 수술로 완전히 절제(complete resection)한 stage III (Duke's C)의 결장암에 5-fluorouracil과 folinic acid(leucovorin)를 병용하는 보조적 요법(adjuvant treatment)에 대한 이 약의 유효성은 disease-free survival의 개선에 근거를 두고 있으며 4년(중앙값)의 추적관찰기간 후 overall survival에서 이 약의 이점은 입증되지 않았습니다.
2) 수술이 불가능한 진행성 또는 전이성 위암에 대한 효능•효과는 반응률을 근거로 허가된 것으로 생존기간의 증가 등과 같은 임상적 유익성을 입증하는 임상시험 보고는 없었습니다.
3) 골수기능 억제 등의 중대한 이상반응이 일어나는 일이 있어, 때로 치명적인 경과에 이르는 경우가 있으므로, 정기적으로 임상검사(혈액검사, 간기능 검사, 신기능 검사 등)를 하는 등, 환자분의 상태를 충분히 관찰 해야 합니다.
이상이 확인된 경우에는 감량, 휴약, 중지 등 적절한 처치를 해야 합니다.
4) 신장애 환자분에서는 이 약의 환외여과혈장 중 백금의 클리어런스가 감소하므로 충분히 관찰하고 이상반응이 나타나는 경우 적절한 처치를 해야 합니다.
5) 운전 및 기계 조작 능력에 대한 시험은 행해진 바 없습니다. 그러나 이 약을 투여하였을 때, 어지러움, 구역, 구토, 기타 신경계 증상이 나타날 위험이 증가하며, 그로 인해 보행이나 평형유지에 경미하거나 중증도의 영향을 미칠 수 있습니다.

6. 약물상호작용
1) 5-fluorouracil의 투여직전, 이 약 85mg/m²를 단회 투여받은 환자분에서 5-fluorouracil에 대한 영향의 정도는 변하지 않았습니다. 3주마다 이 약 130mg/m²을 투여받은 그룹에서 5-fluorouracil의 혈장농도가 약 20% 증가했습니다.
2) In vitro에서, 다음 화합물들과 병용투여시, oxaliplatin의 단백결합의 유의한 변화는 관찰되지 않았습니다. : 에리스로마이신, 살리실레이트, granisetron, paclitaxel, 발프로산 나트륨.
3) 기타 항악성종양제, 방사선조사 : 세포독성이 증가되어 골수기능 억제 등을 증강하는 일이 있으므로 병용요법을 하는 경우에는 환자분의 상태를 충분히 관찰하고 필요에 따라 감량 또는 투약간격을 연장해야 합니다.
4) 백금 함유 화합물은 주로 신장을 통해 배설되기 때문에 신독성을 지닌 화합물의 병용에 의해 클리어런스가 감소될 수 있습니다. 이에 대해 구체적으로 연구된 바는 없습니다.

7. 임부 및 수유부
권장용량에서 임부에 대한 옥살리플라틴의 안전성에 대한 정보는 현재까지 밝혀진 바 없습니다.
전임상시험자료에 따르면, 권장용량에서 oxaliplatin은 태아에게 치명적이거나 기형을 유발시킬 것이라고 예상됩니다. 따라서 이 약은 임신하고 있는 동안에는 권장되지 않으며 태아위험에 대한 적절한 평가와 환자분의 동의하에서만 사용되어야 합니다.
모유를 통한 전달에 대해서는 연구되지 않았습니다. oxaliplatin 치료중 수유는 금기입니다.

8. 고령자에 대한 투여
고령자에서는 일반적으로 생리기능(골수기능, 간기능, 신기능 등)이 저하되어 있으므로, 용량 및 투여 간격에 유의하는 등 환자분의 상태를 관찰하면서 신중히 투여합니다.
결장암 보조치료의 무작위 임상시험 결과, 이 약을 투여받은 65세 이상 환자분에서 65세 미만의 환자분에서보다 설사, 탈수, 저칼륨혈증, 백혈구 감소증, 피로, 실신 등의 발생률이 더 높았습니다. 시작용량의 조절은 필요하지 않았습니다.

9. 과량투여
옥살리플라틴의 해독제는 알려져있지 않습니다. 과량투여의 경우, 혈소판 감소 등의 골수기능 억제, 신경독성, 오심, 구토, 설사 등 이상반응들의 악화가 나타날 수 있습니다. 혈액학적 파라미터의 모니터링을 시작하여야 하며, 대증요법을 실시하여야합니다.

10. 적용상의 주의사항
1) 배합금기
- 염기성 약물 또는 용액특히, 5-fluorouracil, 염기성 용액, trometamol, 부형제로 trometamol을 함유하는 folinic acid 약물)과 함께 사용하지 마십시오.
- 생리식염수 또는 염소를 함유하는 다른 용액으로 재구성하거나 희석하지 마십시오.(화합물 함유용액에 의해 분해됩니다.)
- 동일한 주입용 bag 또는 주입 라인에 다른 약물과 섞지 마십시오.
- 이 약은 알루미늄과 접촉시 분해될 수 있으므로, 알루미늄을 함유한 투여 장치를 사용하지 마십시오.

2) 취급시 주의사항
다른 독성 물질과 마찬가지로 옥살리플라틴 용액 제조 및 취급시는 특별히 주의하여야 합니다.
이 약물을 취급할 때에는 항상 작업자와 작업환경이 보호될 수 있도록 주의를 기울여야 합니다.
세포독성 물질의 주사용액은 사용되는 약에 대하여 지식을 가지고 있는 전문가에 의해 조제되어야 하며, 작업환경과 작업자가 보호될 수 있는 상태에서 수행되어야 합니다. 따라서 이러한 목적의 준비 구역이 필요하며, 이 곳에서는 흡연 및 음식을 먹거나 마시는 것이 금지되어야 합니다.
적절한 보호용 장비, 특히 소매가 긴 가운, 보호용 마스크, 모자, 보안경, 멸균된 1회용 장갑, 작업장 보호덮개, 용기, 폐기물 용기가 제공되어야 합니다.
배설물 및 구토물은 주의하여 처리해야 합니다.
임산부는 세포독성 약물을 취급하지 않도록 주의해야 합니다.
깨진 용기는 오염된 폐기물로 간주하여 반드시 주의를 기울여 처리해야 합니다. 오염된 폐기물은 레이블링된 견고한 용기에 넣어 태워야 합니다.
이 약 점적투여용 용액이 피부 또는 점막에 묻은 경우, 즉시 물로 철저하게 씻어냅니다.

3) 투여시 주의사항
- 알루미늄을 함유하는 투여장치를 사용하지 마십시오.
- 희석하지 않은 채로 투여하지 마십시오.
- 생리식염수 또는 염소를 함유한 용액으로 희석하지 마십시오.
- 동일한 infusion bag에 다른 약과 혼합하거나 동일한 투여선으로 동시에 투여하지 마십시오.
(특히, 5-fluorouracil, 염기성 용액, trometamol, 부형제로 trometamol을 함유하는 folinic acid 약물)
주사부위 직전에 Y-line을 끼우고, 이 약과 folinic acid를 동시에 투여할 수 있습니다. 이 약물들은 동일한 infusion bag에 섞으면 안됩니다. Folinic acid는 5% glucose 용액과 같은 등장 주입용액으로 희석해야 하며 염화나트륨 용액 또는 염기성 용액으로 희석하여서는 안됩니다. 옥살리플라틴 투여후, 투여 선을 세척합니다.
- 권장용매만을 사용하십시오.

4) 점적주사용 농축액
- 사용 전 육안으로 확인하고 입자가 없는 깨끗한 용액만을 사용해야 합니다.
- 이 약은 1회 사용을 위한 것이므로 사용하지 않은 농축액은 폐기해야 합니다.

5) 점적주사 전의 희석
바이알에서 필요한 양의 농축액을 취하여 250mL-500mL의 5% 포도당 용액으로 희석하여 이 약 농도가 0.2mg/mL 이상이 되도록 합니다.

6) 점적주입
이 약 투여시 미리 hydration 할 필요가 없습니다.
이 약은 최종 농도가 0.2mg/mL 이상이 되도록 5% 포도당 용액 250-500mL에 희석한 후 말초정맥 혹은 중심 정맥선으로 2-6시간 동안 점적 주사 하여야 합니다. 5-fluorouracil과 병용투여할 경우, 옥살리플라틴은 5-fluorouracil 보다 먼저 투여되어야 합니다.

7) 폐기
사용하고 남은 주사용액 및 희석, 투여에 사용된 모든 물질은 세포독성제에 관한 병원내 표준 처리기준 및 위험 폐기물 처리에 관한 현행 법에 따라 폐기되어야 합니다.

8) 안정성
5% 포도당 용액으로 희석한 용액은 화학적 및 물리학적 관점에서 볼 때, 2~8℃에서 24시간 동안 또는 25℃에서 6시간 동안 안정합니다.
미생물학적 관점에서, 주사용액은 즉시 사용하여야 합니다.
즉시 사용하지 않는다면 사용전의 저장 기간 및 조건은 사용자의 책임입니다. 그러나 통제되고 인정된 무균조건하에서 희석을 실시한 경우 이외에는 2~8℃에서 24시간 이상 보관하여서는 안됩니다.

11. 기타
- 이전에 치료경험이 없는 결장 직장암 환자분을 대상으로 실시한 다국가, 다기관, 무작위 3상 임상시험에서 5-FU와 folinic acid(210명, 투여 1일 : folinic acid 200mg/m²을 2시간에 걸쳐 점적 투여후 5-FU 400mg/m²을 bolus로 투여하고, 5-FU 600mg/m²을 22시간에 걸쳐 점적 투여. 투여 2일째 반복)을 2주 간격으로 투여하는 군과 5-FU와 folinic acid를 동일하게 투여하고 옥살리플라틴(85mg/m²을 매2주마다 투여)을 병용하는 군(210명)을 비교한 결과, 투여된 주기의 중간값은 5-FU/folinic acid 투여군에서 11주기, 옥살리플라틴/5-FU/folinic acid 투여군에서 12주기로 나타났습니다. 독립된 방사선학적 검토(n=420, intent to treat 분석)후, 5-FU/folinic acid에 옥살리플라틴을 병용하여 투여하였을 때 반응율(49% vs 22%)이 유의하게 높았으며 질병 관해 생존기간(8.2개월 vs 6개월)에서도 유의한 차이가 나타났습니다. 그러나 두 군간 전체 생존기간의 중간값(16개월 vs 14.7개월)에서는 유의한 차이가 없었습니다. 이 시험은 전체 생존의 차이를 조사하기 위한 것은 아니었습니다. 또한, 두 군에서 시험 후 다른 약물로 치료한 것이 생존에 영향을 미쳤을 수도 있습니다.
- 세균을 이용한 복귀돌연 변이시험, 포유류 배양 세포를 이용한 염색체 이상시험 및 마우스 골수세포를 이용한 소핵시험에서 모두 양성 효과가 보고되고 있습니다.
- 단독정맥 내 투여에 의한 원숭이 안전성약리시험 및 독성시험에서 9.1mg/kg 이상의 용량으로, 투여 후 QTc 연장이나 심근괴사가 관찰되었다는 보고가 있습니다.

[저장방법] 밀봉용기, 실온보관(1-30℃)

[포장단위] 옥스플라틴주 10mL 50mg : 1바이알 / 옥스플라틴주 20mL 100mg : 1바이알

[사용기간] 제조일로부터 36개월입니다.

※ 본 의약품은 엄격한 품질관리를 필한 제품입니다. 만약 구입시 사용기한이 경과되었거나 변질·변패 또는 오염되거나 손상된 제품은 구입처를 통하여 교환하여 드립니다.

※ 이 첨부문서 작성일자(2012년 01월 31일)이후 변경된 내용은 www.reyonpharm.co.kr 이나 ezdrug.kfda.go.kr 에서 확인 하실 수 있습니다.

※ 의약품 용어설명이나 기타 자세한 의약품 정보는 이지드럭(ezdrug.kfda.go.kr) 의약품 정보 참조

설명서 개정년월일 : 2012. 01. 31
제품의 사용기한은 외부용기에 표기

제조발매원
이연제약주식회사
본사 : 서울 용산구 동빙고동 38-6
공장 : 충북 진천군 덕산면 한천리 27-27