

5-FU in a pill as prodrug

젤로빅정

150mg정500mg

(카페시타빈)

원료약품의 보량 (1정 중)

젤로빅정150mg	카페시타빈(USP)	150.0mg
	참가제(타르색소) : 황색203호	
젤로빅정500mg	카페시타빈(USP)	500.0mg
	참가제(타르색소) : 황색203호	

성상 젤로빅정150mg, 500mg
미홍색의 타원형 필름코팅정

효능·효과

- 결장 직장암
 - 전이성 결장직장암의 1차요법
 - stageⅢⅢ(Dukes'C)의 결장암의 수술 후 보조요법(ajuvant treatment) stageⅢⅢ(Dukes'C)의 결장암 환자에서 원발 종양을 수술로 완전히 절제(complete resection)하고 fluoropyrimidine치료요법이 우선 선택되는 경우 단독으로 사용 stageⅢⅢ(Dukes'C) 결장암 원발 종양을 완전히 절제(complete resection)하고 육살리를 라틴과 병용하여 사용
- 위암
 - Taxanes(파클리탁셀 또는 도세탁셀) 및 anthracycline계 약물포함 화학요법제 모두에 실패하였거나 Taxanes(파클리탁셀 또는 도세탁셀) 요법에 실패한 환자로서 더 이상 anthracycline 치료계획이 없는(예, 누적량으로 독스루비신 400mg/m² 또는 이에 상당 하는 독스루비신 유도제를 투여한 환자) 국소진행성 또는 전이성 유방암 치료
 - docetaxel과 병용(combination)하여, anthracycline계 약물을 포함한 세보독성화학 요법에 실패한 국소진행성 또는 전이성 유방암 치료
- 위암
 - 수술이 불가능한 진행성 또는 전이성 위암
 - 백금계 약물을 기본으로 하는 요법과 병용하여 진행성 위암의 1차 치료
 - 옥살리플라틴과 병용하여 stageⅡ, Ⅲ 환자의 위암 수술 후 보조 요법

용법·용량

- 결장직장암, 유방암

이 약의 권장 용법용량은 3주간을 주기로 1일 2회(아침, 저녁) 1회 1,250mg/m²를 2주간 경구투여후 1주 휴약합니다. 이 약은 식사후 30분 이내에 물과 함께 삼켜야 합니다. 도세탁셀과 병용하는 경우 이 약의 권장 용법·용량은 3주간을 주기로 1일 2회(약 12시간 간격) 1회 1,250mg/m²를 2주간 경구투여후 1주 휴약하고, 3주마다 도세탁셀 75mg/m²를 1시간동안 정맥 주사합니다. 이 약과 도세탁셀을 병용하는 경우 도세탁셀 투여 전에 도세탁셀의 허가사항에 따라 전치료(premedication regimen)를 하여야 합니다.

stageⅢⅢ(Dukes'C) 결장암의 수술 후 보조 요법시, 다음과 같이 투여합니다.

이 약의 단독요법으로 투여 시, 3주간을 주기로 1일 2회(아침, 저녁) 1회 1,250mg/m²를 2 주간 경구투여 후 1주 휴약하며 총 8주기(24주)를 투여하는 것이 권장됩니다.

이 약과 옥살리플라틴을 병용하는 경우, 3주간을 주기로 이 약은 1일 2회(아침, 저녁) 1회 1,000mg/m²를 2주간 경구투여 후 1주 휴약하며 옥살리플라틴은 주기 제1일째 이 약 최초 용량 투여 전 130mg/m²를 2시간에 걸쳐 정맥내 주입 하고, 총 8주기(24주)를 투여하는 것이 권장됩니다. 이 약과 옥살리플라틴을 병용하는 경우 옥살리플라틴의 허가사항에 따라 옥살리플라틴 투여 전에 항구토제와 전치차(premedication)하는 것이 권장됩니다.
- 위암
 - 1) 수술이 불가능한 진행성 또는 전이성 위암

이 약의 권장 용법용량은 3주간을 주기로 1일 2회(아침, 저녁) 1회 1,250mg/m²를 2주간 경구투여후 1주 휴약합니다. 이 약은 식사후 30분 이내에 물과 함께 삼켜야 합니다.
 - 2) 백금계 약물을 기본으로 하는 요법과 병용하여 진행성 위암의 1차 치료

이 약의 최초 용량을 1,000mg/m²으로 1일 2회, 2주간 경구 투여 후 1주 휴약하는 3주간을 주기로 투여하거나 625mg/m²를 1일 2회, 3주간 연속 투여하는 것이 권장됩니다.

이 약은 식사후 30분 이내에 물과 함께 삼켜야 합니다. 이 약과 시스플라틴을 병용하는 경우 시스플라틴 투여 전에 시스플라틴의 허가사항에 따라 전치료(premedication regimen)를 하여야 합니다.
 - ① 시스플라틴과 병용하는 경우 이 약의 권장 용법용량은 3주간을 주기로 1일 2회(아침, 저녁) 1회 1,000mg/m²으로 2주간 경구 투여 후 1주 휴약하고, 3주마다 시스플라틴 80mg/m²를 2시간동안 정맥으로 점적주입 합니다.
 - ② 시스플라틴 및 에피루비신과 병용하는 경우 이 약의 권장 용법용량은 3주간을 주기로 1일 2회(아침, 저녁) 1회 625mg/m²를 3주간 연속투여하고, 3주마다 시스플라틴 60mg/m²를 2시간동안 정맥으로 점적주입하고, 3주마다 에피루비신 50mg/m²를 정맥으로 bolus 투여합니다.
 - ③ 옥살리플라틴 및 에피루비신과 병용하는 경우 이 약의 권장 용법용량은 3주간을 주기로 1일 2회(아침, 저녁) 1회 625mg/m²를, 3주간 연속투여하고, 3주마다 옥살리플라틴 130mg/m²를 2시간동안 정맥으로 점적주입하고, 3주마다 에피루비신 50mg/m²를 정맥으로 bolus투여합니다.
 - ④ stage Ⅱ, Ⅲ 위암의 수술 후 보조요법 으로 옥살리플라틴과 병용하는 경우 이 약의 권장 용법 용량은 3주간을 주기로 2주 동안 1일 2회 1000 mg/m²를 경구 투여 하고 1주 휴약 하며, 옥살리플라틴은 3주마다 130 mg/m²를 2시간에 걸쳐 정맥으로 점적 주입합니다.
- 다음 표에 체표면적에 따른 1회 총 투여량과 매 1회 복용시 정제수가 표시되어 있습니다.

체표면적에 의한 용량 계산 (1250mg/m ²)					
	1회 1250mg/m ² (1일 2회)				
	1250mg/m ²	각각 복용할 정제수 (아침, 저녁)	(75%용량) 950mg/m ²	(50%용량) 625mg/m ²	
체표면적(m ²)	1회 투여량(mg)	150mg	500mg	1회 투여량(mg)	1회 투여량(mg)
≤1.26	1500	0	3	1150	800
1.27~1.38	1650	1	3	1300	800
1.39~1.52	1800	2	3	1450	950
1.53~1.66	2000	0	4	1500	1000
1.67~1.78	2150	1	4	1650	1000
1.79~1.92	2300	2	4	1800	1150
1.93~2.06	2500	0	5	1950	1300
2.07~2.18	2650	1	5	2000	1300
≥2.19	2800	2	5	2150	1450

체표면적에 의한 용량 계산 (1000mg/m ²)					
	1회 1000mg/m ² (1일 2회)				
	1000mg/m ²	각각 복용할 정제수 (아침, 저녁)	(75%용량) 750mg/m ²	(50%용량) 500mg/m ²	
체표면적(m ²)	1회 투여량(mg)	150mg	500mg	1회 투여량(mg)	1회 투여량(mg)
≤1.26	1150	1	2	800	600
1.27~1.38	1300	2	2	1000	600
1.39~1.52	1450	3	2	1100	750
1.53~1.66	1600	4	2	1200	800
1.67~1.78	1750	5	2	1300	800
1.79~1.92	1800	2	3	1400	900
1.93~2.06	2000	0	4	1500	1000
2.07~2.18	2150	1	4	1600	1050
≥2.19	2300	2	4	1750	1100

○ 투여용량 조정지침 :

환자들에게 독성이 나타나는지 주의하여 모니터링해야 합니다. 이 약 투여에 의한 독성은 대증 치료, 투약 일시 중단 및 용량조정에 의해 조절될 수도 있습니다. 한변 용량이 감소되면 추후에 용량을 증량시키지 않도록 합니다. 중대하지 않거나 치명적이지 않은 것으로 판단되는가 판단하는 독성 (예, 탈모, 미각변화, 손발톱 변화)이 나타날 경우에는 용량 감소 또는 투여 중단 없이 동일한 용량으로 치료를 지속할 수 있습니다. 중증도 또는 중증의 독성이 발생한 경우에는 즉시 치료를 중단할 필요성이 있다는 점을 환자에게 알려야 합니다.

이 약 투여 시의 투여용량 조정

독성 급수*	치료주기중	다음 주기의 용량 조정 (치료개시일에 대한 %)
1등급	투여량을 유지	투여량을 유지
2등급		
첫번째 발현시	0~1급으로 악화될 때까지 일시 투여중단	100%
두번째 발현시	0~1급으로 악화될 때까지 일시 투여중단	75%
세번째 발현시	0~1급으로 악화될 때까지 일시 투여중단	50%
네번째 발현시	치료를 영구중단	
3등급		
첫번째 발현시	0~1급으로 악화될 때까지 일시 투여중단	75%
두번째 발현시	0~1급으로 악화될 때까지 일시 투여중단	50%
세번째 발현시	치료를 영구중단	
4등급		
첫번째 발현시	치료를 영구 중단하거나 또는 치료, 계속이 환자에게 가장 유리하게도 판단되면 0~1급으로 악화될 때까지 일시 투여중단	50%
두번째 발현시	치료를 영구중단	

* NCIC CTG의 일반적 독성 평가 기준 및 항암치료 평가 프로그램의 CTCvE이 사용되었습니다.

혈액학 : 기저치 호중구수 1.5×10⁹/L 미만 및/또는 혈소판수 100×10⁹/L 미만인 환자는 이 약을 복용해서는 안됩니다. 치료주기 중 임상병리검사수치가 호중구수 1.0×10⁹/L 이하 또는 혈소판수치 75×10⁹/L 이하로 떨어진 경우에는 이 약의 복용을 중단해야 합니다.

타 약제와 병용하여 3주간을 주기로 이 약을 투여하는 경우, 독성에 따른 투여용량 조정지침: 타 약제와 병용하여 3주간을 주기로 이 약을 투여하는 경우에는 이 약 투여시의 투여용량 조정지침과 병용하는 약제의 허가사항에 따라 조정해야 합니다.

- 치료주기 초기에 발생한 독성으로 인하여 이 약과 타 약제의 투여를 일시적으로 중단한 경우에는 병용하는 약제와 이 약의 투여 재개 요건이 모두 부합할 때까지 투여를 재개해서는 안됩니다.

- 치료주기 도중 이 약과 연관되지 않은 것으로 판단되는 독성이 발생한 경우에는 이 약은 투여를 지속하고 타 약제는 허가사항에 따라 용량을 조정해야 합니다.

- 타 약제의 치료를 영구 중단한 경우, 이 약은 투여 재개 요건에 부합한 경우 투여를 지속할 수 있습니다.

위 사항은 허가된 모든 효능·효과에 대하여 적용되는 모든 환자군에 적용됩니다.

타 약제와 병용하여 이 약을 연속요법으로 투여하는 경우, 독성에 따른 투여용량 조정지침 : 타 약제와 병용하여 이 약을 연속요법으로 투여하는 경우, 독성에 따른 권장 용법·용량은 이 약 투여시의 투여용량 조정지침과 병용하는 약제의 허가사항에 따라 조정해야 합니다.

특수 환자군에서의 용법·용량

간장애 환자

이 약의 투여가 간장애 환자에 미치는 영향에 대한 안전성 및 유효성 데이터가 충분하지 않으며, 간장애 또는 간염에 인한 간장애에 관한 정보가 없습니다.

신장애 환자

중증의 신장애가 있는 환자(크레아티닌 클리어런스 30mL/min 미만)는 이 약을 복용해서는 안됩니다. 중증도 이상의 신장애가 있는 환자(크레아티닌 클리어런스 30~50mL/min)에서는 3등급 또는 4등급 이상반응 발생율이 상승하는 것으로 확인되었습니다. 중증도의 신장애가 있는 환자는 1250mg/m²의 75%로 용량을 감소하며, 1000mg/m² 용량에 대해서는 조정이 필요하지 않습니다. 경미한 신장애가 있는 환자(크레아티닌 클리어런스 51~80mL/min)는 용량조정이 필요하지 않습니다. 치료기간 중 2등급, 3등급, 4등급 이상반응이 발생한 환자는 면밀하게 모니터링하고, 이 약 투여시의 투여용량 조정지침을 참조하여 이후 투여량을 조정하는 것이 바람직합니다. 치료기간 중 크레아티닌 클리어런스 수치가 30mL/min미만으로 감소되면 이 약의 복용을 중단해야 합니다. 신장애가 있는 환자의 용량 조정은 단독요법 및 병용요법에 모두 적용됩니다.

쇼아 18세 미만 환자에 대한 투여 경험은 없습니다.

고령자

- ◆ 이 약 단독요법 시 용량 조정은 필요하지 않습니다. 그러나 60세 이상의 고령자에서는 치료와 연관된 3등급 또는 4등급 이상반응의 발생빈도가 높았습니다.
- ◆ 타 약제와 병용하여 이 약을 복용한 65세 이상의 고령자에서는 치료중단을 초래하는 3등급 또는 4등급 이상반응의 발생빈도가 높았으므로, 60세 이상의 고령자에게 이 약을 투여하는 경우에는 면밀하게 모니터링 하여야 합니다.
- 도세탁셀과의 병용요법 : 60세 이상의 고령자에서 치료와 연관된 3등급 또는 4등급 이상 반응 및 중대한 이상반응의 발생빈도가 증가하였습니다. 60세 이상의 고령자에게 도세 탁셀과 병용하여 이 약을 투여하는 경우 75%용량으로(950mg/m² 1일 2회) 투여하며, 75% 용량으로 투여해도 독성이 발생하지 않는다면, 1250mg/m² 1일 2회 투여용법으로 증량할 수 있습니다.

시용상의 주의사항

1. 경고

① 검사 : 이 약은 설사를 유발할 수 있으며, 때로는 심할 수도 있습니다. 심한 설사 환자는 주의감게 모니터링해야 하며, 탈수될 경우에는 수액제 및 전해질 보충제를 투여해야 합니다. 첫 2~4등급 설사가 나타나기까지의 평균기간은 31일이었습니다(범위 1~322일), 캐나다 국립암연구소(NCIC CTC)는 설사 등급을 아래와 같이 분류하고 있습니다. 2등급: 1일 배변횟수 4~6회로 증가 또는 야간 배변 3등급 : 1일 배변횟수 7~9회로 증가 또는 변실금 및 흡수불량 4등급 : 1일 배변횟수 10회 이상으로 증가 또는 육안적 혈변 또는 수액제 공급필요 만일 2등급 설사가 재차 발생하거나 2, 3등급 또는 4등급 설사가 나타나면 설사가 소실되거나 또는 1등급으로 악화될 때까지 본제 투여를 즉시 중단해야 합니다. 3등급 또는

4등급 설사가 나타나면 이후의 본제 투여량을 감소시켜야 하며(용법·용량 참조). 표준설사 치료법(예 : 로페라미드 투여)이 권장됩니다. 과사성 소장결장염(충수염)이 보고된 바 있습니다.

2) 탈수증 : 탈수증은 미리 예방되거나 발생시 즉시 보정되어야 합니다. 식욕부진, 무력증, 구역, 구토 또는 설사가 있는 환자의 경우 급속히 탈수될 수 있습니다. 탈수증은 특히 기증에 이미 신기능이 손상된 환자, 또는 신독성이 있는 약물과 카페시타빈을 병용한 환자에서, 급성 신부전을 유발할 수 있으며, 이로 인한 치명적인 신부전이 보고된 바 있습니다. 만약 2등급 이상의 탈수가 발생한다면 이 약 투여를 즉시 중단하고 탈수증세를 보정하여야 합니다. 환자가 원상태로 회복되고 유발원인이 보정 또는 조절될 때까지 치료를 재개하지 않습니다. 필요시 해당 이상반응에 대해 용량조절을 실시하여야 합니다.

3) DPD(dihydro-pyridine dehydrogenase) 결핍 : DPD 감소에 의한 5-FU와 관련 있는 예상치 못한 심각한 독성 (예: 구내염, 설사, 호중구감소증, 신경계독성)이 드물게 나타났습니다. DPD의 감소와 증가 된 5-FU의 치명적인 독성 가능성의 관련성을 배제해서는 안됩니다.

4) 수축증후군 : 1등급의 수축증후군은 무감각, 이각각증, 지각이상, 따끔거림, 무통성 또는 동통성 부종, 홍반, 박리, 수포 및 심한 동통, 저림, 무통성 종기, 육신거림이나 환자의 정상 활동에 방해가 되지 않는 불편함 등으로 정의됩니다. 2등급 수축증후군은 동통성 홍반을 수반하는 손 및/또는 발의 충창으로서 불편을 초래하여 환자의 일상활동에 영향을 미칩니다. 3등급 수축증후군은 손 및/또는 발에 습윤성 박리, 궤양, 수포 및 심한 동통이 나타나는 상태로 환자에게 심한 불편을 초래하여 환자가 일을 하거나 일상적인 활동을 영위할 수 없도록 합니다. 2등급 또는 3등급 수축증후군이 나타나면 부작용이 소실되거나 1등급으로 악화될 때까지 본제 투여를 일시 중단해야 합니다. 3등급 수축증후군이 나타나면 이후의 본제 투여량을 감소시켜야 합니다. 이 약과 시스플라틴을 병용할 경우, 비타민 B6(피리독신)이 시스플라틴 효과를 감소시킬수 있다는 보고가 있으므로 수축증후군 증상치로나 합병증 예방을 위한 비타민 B6(피리독신)의 투여가 권장되지 않습니다. 이 약으로 투여한 환자에게 수축증후군 예방에 맥스판데놀이 효과적이라는 임상시험결과가 있습니다.

5) 심장 : 불확피리미딘계 치료와 관련하여 심근경색/허혈, 협심증, 부정맥, 심심성 쇼크, 율동 장애, 심정지, 심부전, 돌연사 및 심전도 변화를 포함하는 심장독성이 보고된 바 있습니다. 이들 부작용은 관상동맥 병력이 있는 환자에서 더 흔하게 나타날 수 있습니다. 이 약을 투여 받은 환자에서 심장성 부정맥, 협심증, 심근경색증, 심부전, 심근병증이 보고되었습니다. 따라서, 유의한 심질환, 부정맥 및 협심증의 병력이 있는 환자에 주의를 기울여야 합니다.

6) 저/고칼슘혈증 : 카페시타빈 치료 중 저칼슘혈증 또는 고칼슘혈증이 보고되었으므로, 선제성 저칼슘혈증 또는 고칼슘혈증 환자에게 카페시타빈을 투여할 때에는 주의하여야 합니다.

7) 중추/말초 신경계 질환 : 뇌전지, 신경병증 등 중추 또는 말초 신경계 질환이 있는 환자에게 카페시타빈을 투여할 때에는 주의하여야 합니다.

8) 당뇨병 및 전해질 장애 : 당뇨병 또는 전해질 장애가 있는 환자는 이 약 투여시 악화될 수 있으므로 주의하여야 합니다.

9) 쿠마린계 항응고제 : 약물상호작용 연구에서 와르파린을 단회 투여시 S-와르파린의 AUC 가 유의하게 증가하였습니다(+57%). 본 상호작용은 카페시타빈의 싸이토크롬 P450 2C9 동효효소에 저해작용에 기인한 것으로 추정됩니다. 카페시타빈을 경구용 쿠마린계 항응고제와 병용하는 환자에 대해서는 항응고제의 효과(INR이나 prothrombin time)를 면밀히 모니터링하여 하며, 그 결과에 따라 항응고제 용량을 조정하여야 합니다.

10) 간장애 : 간손상 환자에 대한 안전성 및 유효성에 대한 자료가 부족하기 때문에 카페시타 빈을 복용하는 경도 내지 중등도 간부전환자에 대하여 간전이 여부와 관계없이 면밀히 모니터링합니다. 빌리루빈수치가 3.0ULN 초과하거나, 간아미노전이효소들(ALT,AST) 수치가 2.5ULN을 초과하는 경우, 카페시타빈 투여를 중단해야 합니다. 빌리루빈수치가 3.0ULN이하로 감소하거나, 간아미노전이효소들 수치가 2.5ULN이하로 감소한 경우에는 카페시타빈 단독요법을 재개할 수 있습니다.

11) 신장애 : 중등도의 신장애가 있는 환자(크레아티닌 클리어런스 30~50mL/min)에서는 3 등급 또는 4등급 이상반응 발생율이 상승하는 것으로 확인되었습니다.

12) 피부반응 : 이 약은 스티븐스-존슨 증후군이나 독성 표피 괴사증(TEN)같은 중증 피부 반응을 야기할 수 있습니다. 이 약에 기인한 중증 피부반응을 경험한 환자는 투약을 영구적으로 중단해야 합니다.

2. 다음 환자에게는 투여하지 마십시오.

- 1) 카페시타빈 또는 이 약의 구성성분에 대하여 과민증의 기왕력이 있는 환자
- 2) 플루로오피리미딘계 약물에 대해 중증의 예기치 않은 반응을 보인 적이 있거나 플루로로우 라실에 대한 과민증이 확인된 환자
- 3) 임신 및 수유부
- 4) 중증 신부전 환자(크레아티닌 클리어런스 30mL/min 미만)
- 5) 소아비전 혹은 브리부전과의 병용투여(화학적으로 유사합니다)
- 6) DPD(dihydro-pyridine dehydrogenase)결핍 환자 (플루로로우라실과 연관된 중증의 예기치 않은 반응(구내염, 설사, 호중구감소증, 신경계독성이 나타날 수 있습니다.)
- 7) 심한 백혈구 감소증, 호중구감소증, 또는 혈소판감소증이 있는 환자의 경우
- 8) 심한 간장 손상이 있는 경우
- 9) 티가푸르·기메라실·오티라실칼륨 복합제를 복용중이거나 및 복용중단 후 7일 이내의 환자(‘상호작용’ 항 참조)
- 10) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glu- cose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 됩니다.

3. 다음 환자에게는 신중히 투여하십시오.

- 1) 중등도 신부전 환자 2) 간부전 환자 3) 저/고칼슘혈증 병력이 있는 환자
- 4) 뇌전지 또는 신경병증 등과 같은 중추 또는 말초 신경계 질환 병력이 있는 환자
- 5) 당뇨병이나 전해질 장애 병력이 있는 환자
- 6) 고령자(‘고령자에 대한 투여’ 항 참조)
- 7) 관상동맥질환의 병력이 있는 환자(심근병증이 발생할 수 있습니다.)
- 8) 골수억제 환자(골수억제가 악화될 수 있습니다.)
- 9) 위장관 궤양 또는 출혈환자

4. 이상반응

1) 카페시타빈의 전체적인 안전성 프로파일은 다양한 적응증에서 서로 다른 화학요법과 카페 시타빈의 병용요법 또는 카페시타빈 단독요법으로 치료받은 3000명 이상의 환자로부터 얻은 데이터에 기인한 것입니다. 전이성 유방암, 전이성 결장직장암, 결장암의 수술 후 보조요법 간에 단독요법의 안전성양상은 유사하였습니다. 가장 빈번하게 보고된/또는 임상적으로 유의하게 치료와 연관된 이상반응은 위장관계 장애(특히 설사, 구역, 구토, 복통, 구내염), 수축증후군, 피로, 무력감, 식욕부진, 심장독성, 이전에 신기능 저하가 있었던 환자에서 신부전증 증가, 혈전/색전증 이었습니다.

2) 이상반응 요약

연구자에 의해 카페시타빈 투여와 연관 가능성이 있거나 확박할 것으로 판단되는 이상반응이 아래 표에 나타나 있습니다. 빈도에 따라 이상반응을 다음과 같이 분류하였 습니다. : 매우 흔함(≥1/10), 흔함(≥1/100, 1/10), 흔하지 않음(≥1/1000, 1/100), 각 빈도 그룹에서 이상반응은 중증도 감소 순으로 나열하였습니다.

① 카페시타빈 단독요법

아래 표는 1900명 이상의 환자를 포함하는 주요한 3건의 임상연구(M66001, S014695, S014796)의 안전성 데이터를 통한 분석한 결과 카페시타빈 단독요법과 연관된 이상반응을 나열한 것입니다.

카페시타빈 단독요법으로 치료받은 환자에서 보고된 이상반응 요약			
기관	매우 흔함 모든 등급	흔함 모든 등급	흔하지 않음 중증 및/또는 치명적(3~4등급) 또는 의학적 연관성이 고려되는
감염		헤르페스 감염, 비인두염, 하기도 감염	패혈증, 오토키감염, 봉아직염, 편도염, 인두 염, 구강 칸디다증, 인플루엔자, 위장감, 진균감염, 감염증, 치아 농양
양성, 악성 종양 및 분류되지 않음			지방종
혈액 및 림프계		호중구감소증, 빈혈	열성 호중구감소증, 병혈구감소증, 과립구 감소증, 혈소판감소증, 백혈구감소증, 용혈 성 빈혈, INR증가/프로트롬빈시간(PT)연장
면역계 장애			과민성 반응
대사 및 영양학적 장애	식욕부진	탈수, 식욕감소, 체중 감소	당뇨, 저칼륨혈증, 식욕 이상, 영양결핍, 화학성지방증
정신적 장애		불면증, 우울	혼란상태, 공황발작, 우울모드, 성욕감소
신경계 장애		두통, 기면, 어지 러움, 지각이상, 미각이상	언어상실증, 기억력 장애, 조화운동불능, 실신, 균형감각장애, 감각기 이상, 말초신 경병증
시각장애		눈물 증가, 결막 염, 안구자극	시력저하, 복시
귀 및 미로 장애			어지러움, 귀통증
심장장애			불안정 협심증, 협심증, 심근허혈, 심방세동, 부정맥, 빈맥, 동성빈맥, 심계항진
혈관계 장애		혈전정맥염	심부 정맥혈전증, 고혈압, 정상출혈, 저혈압, 홍조, 말초냉증
호흡기계, 흉부 및 종격 장애		호흡곤란, 비출혈, 기침, 목물	폐색전증, 기흉, 각혈, 천식, 운동 호흡곤란
위장관 장애	설사, 구토, 구역, 구내 염, 복통	위장관 출혈, 변 비, 상복부통증, 소화불량, 위조 조, 구강건조	장폐색, 복수, 장염, 위염, 연하곤란, 하복부 통증, 식도염, 복부 불쾌감, 위식도역류성 질환, 대장염, 혈변
간도담계 장애		고빌리루빈혈증, 간기능수치 이상	황달
피부 및 피하조직 장애	수축증후군	발진, 탈모, 홍반, 피부무진 소양증, 색소침착적 반 상성진, 표피발적, 피부염 색소침착 장애, 조갑장애	피부궤양, 발진, 두드러기, 광과민성 반응, 수창종반, 얼굴부종, 자색반종
근골격계 및 결합조직 장애		사지통증, 오동, 관절통	관절부종, 골통, 안면통, 근골격 경직, 근육 약화
신장 및 비뇨기계 장애			수신증, 요실금, 혈뇨, 야뇨증, 혈중 크레 아티닌 증가
생식기계 및 유방 장애			질출혈
전신 장애 및 투여부위	피로, 무력감	발열, 기면, 말 초부종, 권태감, 홍통	부종, 오한, 인플루엔자유사질환, 경직, 체온 상승
심해, 중독 및 적용상 합병증			수포, 과량투여

② 카페시타빈 병용요법 :

아래 표는 3000명 이상 환자의 안전성 데이터에 근거하여 다양한 적응증에서 서로 다른 화학요법과의 카페시타빈 병용요법에서 카페시타빈 관련 이상반응을 나열한 것입니다. 이상반응은 주요 임상연구에서 나타난 최대 빈도에 따라 적절하게 분류되었으며(매우 흔함 또는 흔함, 카페시타빈 단독요법에 비해 보다 높은 빈도로 나타나거나 카페시타빈 단독요법에서 나타난 것 이외에 병용요법에서 보고된 이상반응이 추가되었습니다. 카페시타빈 병용요법에서 보고된 흔하지 않은 이상반응은 카페시타빈 단독요법 또는 병용제를 사용한 단독요법에서 보고된 이상반응과 유사하였습니다. 일부 이상반응은 병용요법(도세탁셀 또는 옥살리플라틴 : 말초신경병증, 배비시주암 : 고혈압)에서 흔히 발생하는 것이었으며, 카페시타빈 요법에 의한 악화 가능성을 배제할 수는 없습니다.

카페시타빈 단독요법에 비해 보다 높은 빈도로 나타나는 카페시타빈 단독요법에서 나타난 것 이외에 카페시타빈 병용요법에서 보고된 이상반응 요약

기관	매우 흔함 모든 등급	흔함 모든 등급
감염		대상포진, 오토키감염, 구강 칸디다증, 상기도감염, 비염, 인플루엔자, *염증증, 구강단순포진
혈액 및 림프계	호중구감소증, 백혈구감 소증, 빈혈, 호중구감소성 발열, 혈소판감소증	골수 억제, 열성 호중구감소증
면역계 장애		과민성반응
대사 및 영양학적 장애	식욕감소	저칼슘혈증, 저나트륨혈증, 저마그네슘혈증, 저칼슘혈증, 고혈당증
정신적 장애		수면장애, 불안감
신경계 장애	미각이상, 지각이상 및 감각이상, 말초신경병증, 말초감각신경병증, 미각 이상, 두통	신경독성, 진전, 신경통, 과민성반응, 감각저하
시각장애	눈물증가	시각장애, 안구건조, 안구 통증, 시각손상, 흐린 시야
귀 및 미로 장애		이명, 난청
심장장애		심방세동, 심근허혈/경색
혈관계 장애	하지부종, 고혈압, *색전증 및 혈전증	홍조, 저혈압, 고혈압 위기, 열성 홍조, 정맥염 및 혈전증

호흡기계, 흉부 및 종격 장애	인후통, 인두 감각이상	말폭질, 인후통, 발성장애
위장관 장애	변비, 소화불량	상부 위장관 출혈, 구강 궤양, 위염, 복부팽창, 위식도역류성 질환, 구강 통증, 연하곤란, 직장 출혈, 하복부 통증, 구강 감각이상, 구강 지각 이상, 구강 감각저하, 복부 불쾌감
간도담계 장애		간기능 이상
피부 및 피하조직 장애	탈모, 조갑장애	다한증, 반상발진, 두드러기, 아크발한
근골격계 및 결합조직 장애	근육통, 관절통, 사지통증	턱 통증, 근육연축, 입벌림 장애, 근육약화
신장 및 요로장애		혈소, 단백뇨, 크레아티닌 클리어런스 감소, 백모 곤란
전신 장애 및 투여부위	발열, 쇠약, *기면, 체온 불내성	점막염증, 사지 통증, 통증, 체온 불내성, 오한, 흉통, 인플루엔자유사질환, *발열, 주입 연관반응, 주사부위 반응, 주입부위 통증, 주사부위 통증
상해, 중독 및 적응상 합병증		타박상

* 각 이상반응의 빈도수는 모든 등급의 이상반응에 기반한 것입니다. *^{*} 로 표시된 이상 반응의 빈도수는 3~4회 이상반응에 기반한 것입니다. 이상반응은 주요 병용요법 임상연구에서 보고된 최대 빈도에 따라 포함되었습니다.

● 해외 시판후 사용경험

시판후 사용 경험에서 다음과 같은 중대한 이상반응이 확인되었습니다.

－ 탈수증후로 인한 급성 신부전 (치명적 결과 포함)

－ 피부홍반무루스, 스티븐스-존슨 증후군이나 독성 표피 괴사용해(TEN)같은 중증 피부 반응

－ 눈관절척증, 각막염을 포함한 각막 이상

－ 간부전 및 담즙울체성 간염이 임상시험 및 시판후 조사중에 보고되었습니다.

● 주요 이상반응

－ 수축중후군 : 카페시타빈 1250mg/m² 용량으로 1일 2회, 1~14일간 투여 시(3주 주기), 카페시타빈 단독요법에서 모든 등급 수축중후군은 53%~60% 빈도로 보고되었습니다 (결장암의 수술 후 보조요법, 전이성 결장직장암 치료, 유방암 치료에 관한 임상연구 포함, 전이성 유방암 치료를 위한 카페시타빈/도세탁셀 치료군에서 보고된 빈도는 63%였습니다. 카페시타빈 1000mg/m² 용량으로 1일 2회, 1~14일간 투여 시(3주 주기), 카페시타빈 병용 요법에서 모든 등급 수축중후군은 22~30% 빈도로 보고되었습니다).

다양한 적응증에서 서로 다른 화학요법과의 카페시타빈 병용요법 또는 카페시타빈 단독요법으로 치료받은 약 3800명의 환자를 대상으로 한 13건의 임상연구 메타분석 결과, 카페시타빈 투여 시작 155일(중간값, 95%신뢰구간 135, 187) 후 1788명의 환자(47%)에서 수축중후군(모든 등급)이 보고되었습니다. 모든 임상연구에서, 수축중후군 발생 위험 증가와 통계학적으로 유의한 연관성을 가진 공변수들은 다음과 같습니다 : 카페시타빈 초용량량 증가(그림), 카페시타빈 누적용량 증가(0.1*kg), 첫 6주간 상대적 용량강도 증가, 투여기간 증가(주), 연령 증가(10년 증가에 따라), 여성 성별, 시험시작 시 ECOG 수행상태 양호(0 대 ≥1).

－ 설사 : 카페시타빈은 설사를 초래할 수 있으며, 환자의 최대 50%에서 관찰되었습니다. 카페시타빈으로 치료받은 약 3800명의 환자를 대상으로 한 13건의 임상연구 메타분석 결과, 설사 발생 위험 증가와 통계학적으로 유의한 연관성을 가진 공변수들은 다음과 같습니다 : 카페시타빈 초용량량 증가(그림), 투여기간 증가(주), 연령 증가(10년 증가에 따라), 여성 성별, 설사 발생 위험 감소와 통계학적으로 유의한 연관성을 가진 공변수들은 다음과 같습니다 : 카페시타빈 누적용량 증가(0.1*kg), 첫 6주간 상대적 용량강도 증가.

－ 심장독성 : 위 표에 기재된 이상반응 외에, 949명의 환자를 포함하는 7건의 임상연구(전이성 결장직장암 및 전이성 유방암에서의 3상연구 2건 및 2상연구 5건) 안전성 데이터를 통한 분석한 결과 카페시타빈 단독요법에서 0.1% 이하의 빈도를 나타낸 이상반응은 다음과 같습니다: 심근병증, 심부전, 돌연사 및 심상성 기아소추.

－ 뇌병증 : 위 표에 기재된 7건의 임상연구 안전성 데이터 통합분석에서 표에 나열된 이상반응 외에 카페시타빈 단독요법과 관련하여 0.1% 이하의 빈도를 나타낸 이상반응으로는 뇌병증이 있습니다.

3) 위암 단독요법 : 진행성 또는 전이성 위암환자를 대상으로 한 임상연구에서 이 약을 2주간 1일 2회 1250mg/m²씩 투약하고, 1주 휴약합니다. 본 연구에서 확인된 치료와의 관련성이 있는 것으로 판단되는 이상반응은 다음과 같습니다.

신체계/이상반응	진행성 또는 전이성 위암에 대한 제2상 임상시험(44명)		
	총계(%)	3급(%)	4급(%)
피부 및 피하조직			
수축중후군	68		9
탈모	7		
색소침착	7		
피부염	5		
가려움증	5		
수포	2		
악진	2		
고정진	2		
소화기계			
구역	27		
설사	20		
구내염	14		
구토	11		
변비	7		
구순염	5		
상복부통증	2		
대사 및 영양			
식욕부진	27		
식욕감퇴	2		
전신			
점막염증	5		
무력	5		
발열	2		
피로	2		
혈액 및 림프계			
빈혈	7		
백혈구감소증	5		
신경계			
헨기[vertogo 재외]	9		
호흡기계			
기침	2		
비출혈	2		
비루(rhinorrhea)	2		
감염증			
봉소염	2		
Herpex simplex	2		
상기도감염	2		
근골격계			
관절통	2		
생식계			
음성전립선비대	2		
생식기발진	2		
간 및 담도계			
고단백혈증	2		

4) 국내 시판 후 조사 결과

(1) 국내에서 4년 동안 실시한 직장·결장암에 대한 시판 후 사용성적조사결과 약과의 인과관계에 상관없이 총 1,272건 중 646례에서 1,381건의 이상반응이 보고되어 이상반응 발현증례율은 50.79%로 나타났습니다. 수축중후군이 28.46%로 가장 많았고, 피부변색, 탈모증, 설사, 구역, 구토, 복통, 구내염, 식욕부진, 변비, 무력, 지각이상, 과립구감소증이 1%이상~10%미만에서 나타났습니다. 그 밖에 1% 미만으로 발생한 이상반응을 기관별로 분류하면 다음과 같습니다.

- 피부 및 부속기계 : 피부박탈, 수축구증후군, 발진, 소양감, 피부염, 조갑장애, 각화증, 대수포진, 두드러기, 손발진, 손톱변색, 피부경화, 피부부상, 피부열창, 홍반(다형성)
- 위장관계 : 소화불량증, 점막염, 구강, 복부팽만, 위장관질환, 항문통증, 혈변, 방귀, 직장출혈, 궤양, 복부불쾌감, 식도염, 위염
- 전신 및 대사이상 : 동통, 발열, 피로, 부종, 체중증가, 체중변화, 배통, 흉통, 오한, 체중감소, 알칼리성포스파타제지 증가
- 중추 및 말초신경계 : 헨기증, 신경병증, 두통
- 호흡기계 : 호흡곤란, 기침, 인두염, 비출혈, 코의 통증
- 혈액계 : 백혈구감소증, 혈소판감소증, 혈구감소증, 빈혈, 호중구감소증
- 근골격계 : 근육통, 관절통, 어깨통증, 대퇴부 통증
- 요로 및 생식기계 : 뇨배곤란, 빈뇨증, 인면부증, 혈뇨, 요로감염, 요도통, 질출혈
- 기타 : 불면, 간기능이상, 빌리루빈혈증, 노발리아증, 대상포진, 빈맥, 이창에

(2) 국내에서 6년 동안 실시한 유방암에 대한 시판 후 사용성적조사 결과 약과의 인과관계에 상관없이 총 1,009건 중 630례에서 1,499건의 이상반응이 보고되어 이상반응 발현증례율은 62.4%로 조사되었습니다. 수축중후군이 26.07%로 가장 많았으며 구역이 11.30%로 나타났고 구내염, 설사, 구토, 복통/상복부통증, 변비, 소화불량, 피부변색, 동통, 무력, 발열, 피로, 부종(얼굴, 말초성, 사지), 사지통증, 두통, 지각이상, 감각이상, 신경병증, 헨기증, 요통, 관절통, 근육통, 기침, 호흡곤란, 식욕부진/감퇴, 백혈구감소증, 호중구감소증, 혈소판감소증이 1%이상~10%미만에서 나타났습니다. 그밖에 1% 미만으로 발생한 이상반응을 기관별로 분류하면 다음과 같습니다.

- 피부 및 부속기계 : 소양감, 피부질환, 손톱질환, 피부비대, 피부부기, 홍반, 발진, 대상포진, 탈모증, 음부반진, 피부박리, 피부열창, 피부간조
- 위장관계 : 고창, 구갈, 설염, 위염, 토혈, 복부팽만
- 전신 및 대사이상 : 복수, 저체온증, 황달, 경색오한, 체중감소, 칼슘 증가
- 중추 및 말초신경계 : 변성/신목삭리, 경련, 마비(편마비/반신마비), 연하곤란, 현훈, 수축통증, 말초신경증, 손발저림, 불면, 진전, 불안
- 호흡기계 : 흉약유출, 흉통, 인후통, 상기도감염, 콧물, 객담, 비염(알러지성), 폐렴
- 혈액계 : 빈혈, SGOT 증가, SGPT 증가, 빌리루빈증가, 헤모글로빈감소, 과립구감소증, 알칼리인 포스파타제 상승, 혈구감소증, 혈액검사이상(CBC)
- 신혈관계 : 심장항진, 빈맥, 심장대맥증후군
- 요로 및 생식기계 : 백대하, 질출혈, 배뇨곤란
- 기타 : 감염, 패혈증, 가슴답답, 시야이상, 눈증각

(3) 국내에서 4년 동안 실시한 위암에 대한 시판 후 사용성적조사결과 이상반응의 발현증례율은 인과관계와 상관없이 53.0%(607례/1,145례)로 보고되었습니다. 빈혈(18.9%), 수축중후군(13.6%), 구역/구토(13.3%), 호중구이상/감소증(10.6%)이 발현빈도가 높았으며, 식욕부진/감퇴, 혈당이상/증가, 백혈구이상/감소증, 복통, 설사, 변비, 구내염, 점막염, 혈소판이상/감소증, 간기능검사 이상, 쇠약, 고빌리루빈혈증, 조갑부만혈증, 피로, 근육통, 요통, 말초 감각이상, 불면증, 지각이상, 발열 및 오한, 부종, 지각이상, 탈모가 1% 이상~10% 미만에서 나타났습니다. 그 밖에 1% 미만으로 보고된 이상반응을 기관별로 분류하면 다음과 같습니다.

- 피부 및 부속기계 : 가려움증, 대상포진, 모낭염, 발진, 색소과다침착, 연조직염, 피부박리, 피부변색, 혈관염
- 위장관계 : 구갈, 말폭질, 복부불편감, 복수, 상복부통, 소화기출혈, 소화불량, 속쓰림, 연하곤란, 장폐색 및 위염, 흑색변 및 토혈/객혈
- 전신 및 대사이상 : 사지통증, 수면증, 통증, 흉통, 저혈당증, 체중감소, 체중증가, ALP 상승, HCT감소, 고요산혈증, 림프구감소증, 열성호중구감소증, 저나트륨혈증, 저칼슘혈증, 적혈구감소증, 질소혈증, 혈구감소증, 혈형크레아티닌증가
- 중추 및 말초신경계 : 감각이상, 두통, 헨기증/어지럼증
- 호흡기계 : 감기/기침, 객담, 인두기능이상, 인후통, 콧물, 호흡곤란
- 혈액계 : 혈액응고이상
- 기타 : 감염, 요로감염, 칸디다증, 폐렴, 이명, 치은염, 관절통

5. 일반적 주의

- 이 약은 항암화학요법서 경험에 있는 의사에 의해서만 처방되어야 합니다. 대부분의 부작용은 가역적인 것들이며 투약을 종료할 필요는 없으며, 복용을 보류하거나 용량감소가 필요할 수도 있습니다 (용법·용량 참조).
- 이 약의 전이성 결장직장암에 대한 유효성에 있어서 임상시험결과 이 약 단독으로 5-FU/LV보다 더 생존기간(Survival benefit)에 있어서는 입증하지 못하였습니다. 병용요법에서 5-FU/LV 대신 이 약 사용에 대한 안전성 또는 생존 연장을 입증할 만큼 충분히 연구가 되어 있지 않습니다.
- Stage III(DukesC)의 결장암의 수술 후 보조요법(adjuvant treatment)
 - 이 약의 stage III(DukesC) 결장암의 수술후 보조요법에 대한 유효성에 있어서, 이 약 단독요법은 5-fluorouracil과 folinic acid(leucovorin)를 병용하는 보조적 요법(5-FU/LV)과 비교하여 무병생존(Disease Free Survival)에 대해 비열등함을 근거로 허가되었습니다.
 - 이 약의 stageIII(DukesC) 결장암의 수술 후 보조요법에 대한 유효성에 있어서, 옥살리플라티나과 병용요법은 5-fluorouracil과 folinic acid(leucovorin)를 병용하는 보조적요법(5-FU/LV)과 비교하여 1차 평가변수인 무병생존(Disease Free Survival)에 대해 우월하였으나 57개월중양암의 추적관찰기간 후 분석시점에서 2차 평가변수 중 전체 생존(Overall Survival)에 대해서는 통계적으로 유의성을 보여주지 못하였습니다.
- 위암 단독요법은 반응율을 근거로 허가되었으며 질병과 관련된 부작용의 개선 또는 생존기간의 증가 등과 같은 임상적 유익성을 입증하는 임상시험 결과는 없었습니다.
- 이 약은 대체로 집에서 복용하게 되므로 치료에 앞서 환자에게 발생가능한 부작용과 아울러 부작용 환자에 대하여 부작용 관련사항을 면담해 주시킴이 필요합니다.(13. 기타 항 참조). 이 약 복용환자에 대하여 부작용 관련사항을 대해 주지시켜야 합니다.
- 과빌리루빈혈증 : 이 약 단독요법에 대한 임상시험의 종합 안전성 데이터에 의하면, 2주 투약 1주 휴약 방식으로 단독요법으로서 이 약을 1일 2회 1회 1250mg/주 투여함에 있어 1회 이상 이 약을 복용한 전이성 유방암 또는 결장직장암 환자 875명 중 15.2%(133명)에서 3급(1.5~3ULN) 과빌리루빈혈증이, 그리고 3.9%(34명)에서 4급(3ULN) 과빌리루빈혈증이 발생하였습니다. 치료개시 당시 간전이가 확인된 환자 566명 및 간전이가 이루어지지 않았던 환자 309명 가운데 각각 22.8%, 및 12.3%에서 3~4급 과빌리루빈혈증이 나타났습니다. 3급 또는 4급 과빌리루빈혈증 167례중 18.6%(31명)는 알칼리인 포스파타제 치도 상승하였으며, 마전기치로 27.5%(46명)는 트랜스아미나제치가 증가하였으나(단반드시 통치에 상응한 것은 아님), 이들 환자 대부분, 즉 64.5%(20명) 및 71.7%(33명)는 임상개시 당시 간전이 상태이었습니다. 아울러 알칼리인 포스파타제지 또는 트랜스아미나제치가 투약전후 모두 상승한 환자는 총 167명 중 각각 57.7%(96명)와 35.3%(59명)이었다. 3,4급 알칼리인 포스파타제 증가 또는 트랜스아미나제 증가 발생율은 각각 7.8%(13명), 3.0%(5명)이었습니다. 전이성 결장직장암의 치료법으로 이 약을 투여받은 환자 596명에서의 3,4급 과빌리루빈혈증 발현율은 전체 단독요법 임상시험 안전성 데이터와 비슷하였습니다.

3,4급 과빌리루빈혈증으로 평가되었으며, 이 중 46명은 치료개시 당시 간전이가 있었습니 다. 이 약과 도세탁셀 병용요법을 받은 전이성 유방암 환자 251명에 있어서는 3급(1.5~3ULN) 과빌리루빈혈증이 7%(17명)에서, 4급(3ULN) 과빌리루빈혈증은 2%(5명)에서 발생하였습니다. 투약과 관련된 2~4급 빌리루빈치 상승이 발생할 경우 과빌리루빈혈증이 소실되거나 그 정도가 1급으로 약화될 때까지 이 약 투여를 즉시 중단해야 합니다. 캐나다 국립암연구소(NCIC) 정역에 의하면 2급 과빌리루빈혈증은 정상치의 1.5배, 3급 과빌리루빈혈증은 정상치의 1.5~3배, 4급 과빌리루빈혈증은 정상치 3배 이상을 의미합니다. (용법·용량 중 용량 조정지침참조).

- 혈액학 : 단독요법으로 2주 투약, 1주 휴약하면서 1일 2회 1250mg/m²씩을 투여받은 전이성 유방암 또는 결장직장암 환자 875명 가운데 3.2%, 1.7% 및 2.4%에 해당하는 환자에서 각각 3,4급 호중구감소증, 혈소판감소증 또는 헤모글로빈 감소가 발생하였습니다. 이 약을 도세탁셀과 병용한 전이성 유방암 환자 251명의 경우는 이중 68%가 3,4급 호중구감소증, 2.8%가 3,4급 혈소판감소증, 9.6%는 3,4급 빈혈을 나타내었습니다.
- 5-FU와 연관된 드물고 예상치 못한 중증 독성(예를 들면 구내염, 설사, 호중구감소증 및 신장독성)이 DPD(Dihydropyrimidine dehydrogenase) 활성 결핍으로 인해 발생되었 습니다. 따라서 DPD 감소와 5-FU의 치명적인 독성 증가간의 관계를 배제할 수 없습니다.

6. 약물 상호작용

- 쿠마린 항응고제 : 이 약을 경구용 쿠마린계 항응고제와 병용하는 환자에 대해서는 항응고제의 효과(INR이나 prothrombin time)를 매우 자주 면밀히 모니터링하여야 하며, 그 결과에 따라 항응고제 용량을 조정하여야 합니다(경고 참조). 이 약을 와르파린 및 펠프로쿠몬 등의 쿠마린계 항응고제와 병용한 환자에서 혈액응고 파라미터 수치를 낮출 일이 보고된 바 있습니다. 이러한 현상은 이 약 투약개시 후 수일 이내에서 발생하며, 일부 환자의 경우 이 약 투약중지 후 1개월 이내 발생한 경우도 있습니다. 이는 간전이 여부와 관계없이 발생합니다. 약물상호작용 연구에서 와르파린 20mg을 1회 투약시 5-와르파린의 AUC가 유의하게 증가(57%정도)하였습니다. 여기서 관찰된 INR치는 최대 91%까지 증가하였습니다. R-와르파린의 대사는 영향을 받지 않으므로 본 시험결과는 카페시타빈이 동중효소 2C9를 저해하고 동중효소 1A2 및 3A4에는 영향을 미치지 않음을 암시합니다.
- 제산제 : 수산알루미늄 및 수산화 마그네슘 배합 제산제가 이 약의 체내동태에 미치는 영향을 조사하였으나, 이 약과 대사제 5-DFCR의 혈중농도가 약간 증가하는 한편, 3종의 주요 대사제 5-DFUR, 5-FU 및 α-fluoro-β-alanine(FBAL)에는 영향이 없었습니다.
- 알로푸리놀 : 알로푸리놀과 5-FU 간의 상호작용이 확인되었으므로(5-FU 효과 감소의 가능성) 알로푸리놀과 카페시타빈의 병용투여는 피하여야 합니다.
- 파클리탁셀 : 카페시타빈이 파클리탁셀의 체내동태에 미치는 영향 및 파클리탁셀이 카페시타빈 체내동태에 미치는 영향을 임환자를 피할대상으로 하여 조사하였습니다. 카페시타빈은 파클리탁셀의 약물동력학(Cmax, AUC)에 영향을 미치지 않는 것으로 확인되었으며, 파클리탁셀은 카페시타빈의 약물동력학에 대하여 임상적으로 유의한 영향이 없는 것으로 나타났습니다.
- 소리부딘 및 유사약물 : 소리부딘 및 5-FU의 경우, 소리부딘에 의한 dihydropyrimidine dehydrogenase 억제에 따른 것으로서 임상적으로 유의한 상호작용이 보고되었습니다. 이러한 상호작용으로 플루오로피리미딘의 독성이 증가하고 이는 치명적일 수 있습니다. 따라서 소리부딘이나 소리부딘 등 화학적 유사성이 있는 약물과 병용해서는 안됩니다. 또한, 소리부딘 또는 브리부딘과 같은 화학적 유사약물 투여후 최소 4주후에 이 약 투여를 시작해야 합니다.
- 페니토인 : 일과성으로 페니토인 중독 증상을 초래하는 페니토인 혈장 농도 증가가 이 약과 페니토인을 병용한 환자에서 관찰되었습니다. 이 약과 페니토인을 병용하는 환자에 대해서는 페니토인의 혈장농도 상승에 대해 규칙적으로 모니터링하여야 합니다.
- 혈장단백 : 카페시타빈의 혈장단백결합율은 낮습니다(54%). 따라서 단백질합율이 높은 약물로 치환되는 과정에서 비롯되는 상호작용은 우려되지 않습니다.
- 싸이토크롬 P-450 : 동중효소 1A2, 2C9 및 3A4와의 상호작용에 대해서는 1) 쿠마린계 항응고제항을 참고합니다.
- 인테페론 알파 : 인테페론 알파 2a(하루 3MU/m²)와 병용시 카페시타빈 최대내량은 하루 2000mg/m²이었으며, 이것은 카페시타빈이 단독요법시 하루 3000mg/m²인 것과 비교됩니다. 1) 방사선치료법 : 간헐요법시 카페시타빈 단독요법의 최대내량은 하루 3000mg/m² 인데 반해, 직장암에 대한 방사선 치료법과 결부되었을 경우에는 카페시타빈 최대내량이 하루 2000mg/m²였습니다(4주 방사선요법기간동안 연속투여하거나 월~금요일동안 매일 투여).
- 폴린산 : 카페시타빈과 폴린산의 병용연구에 따르면 폴린산은 카페시타빈의 약동학 및 그 대사체에 별다른 영향을 미치지 않으나 약력학에 영향을 미쳐 카페시타빈의 독성이 증가될 수 있습니다 : 즉, 간헐요법으로 카페시타빈 단독요법시 최대내량이 하루 3000mg/m² 정도인데 반해, 폴린산과 함께(1일 2회, 30mg 경구투여) 병용하는 경우는 하루 2000mg/m²에 불과 합니다.
- 테라푸르·기메라실·오레라실칼륨 복합제 복용 중단 후 7일 이내 또는 병용으로 이 약을 사용해서는 안됩니다. 기메라실은 플루오로우라실 대사를 억제하여, 혈중 플루오로우라실의 농도가 현저히 증가해, 심각한 혈액장애, 설사, 구내염 등의 위장관 장애가 나타납니다.
- 옥살리플라틴 : 카페시타빈/옥살리플라틴의 병용 또는 카페시타빈/옥살리플라틴/베바시주마의 병용 시, 카페시타빈 또는 그 대사체, 유리형 platinum 또는 총 platinum 노출정도에 있어 임상적으로 유의한 차이는 없었습니다.

7. 임신, 수유부에 대한 투여

- 이 약의 임신부에 대한 안전성은 확립되지 않았습니다.
- 동물에 대상으로 한 생식독성연구에서는 카페시타빈 투여가 태자치사 및 최기형성과 연관성이 있었습니다. 이런 결과는 불화피리미딘계 유도체의 경우에 예상되는 것입니다. 임신기간 동안 이 약을 사용하면 태아에 손상을 줄 수도 있으므로 카페시타빈은 사람에서 최기형성 유발 가능물질로 간주되어야 합니다. 따라서 임신 중 이 약의 사용을 금합니다. 임신기간 중에 이 약을 복용하였거나 이 약물치료 동안 임신이 된 경우에는 태아에 줄 수 있는 위험을 환자에게 주지시켜야 합니다.
- 이 약을 복용하는 여성 및 남성은 피임토록 합니다.
- 이 약이 모유 중으로 분비되는지는 알려지지 않으나 마우스에 이 약을 단독투여한 시험에서 유즙 중 카페시타빈 대사체가 다량 검출되었고, 많은 약물이 모유로 분비되므로 유아에 대한 심각한 영향을 줄 가능성을 고려하여 이 약 치료를 받는 동안에는 수유를 중단하는 것이 바람직합니다.

8. 소아에 대한 투여

18세 미만의 환자에 대한 이 약의 안전성과 유효성은 확립되어 있지 않습니다.

9. 고령자에 대한 투여

- 고령자의 경우(≥65세) 젊은 환자들에 비해 이 약의 부작용이 보다 현저하게 나타나므로 주의깊게 모니터링하는 것이 바람직합니다.
- 나이가 카페시타빈 및 그 대사체의 약물동력학에 미치는 영향에 대한 별도 연구는 실시되지 않았습니다. 80세이상의 환자들은 3급 또는 4급 위장관계 부작용을 더 많이 겪을 수 있습니다.
- 고령환자는 약리학적으로 5-FU의 독성에 더 민감할 수도 있으므로 고령자에게 본제 투여시에는 본제의 부작용 모니터링에 특히 주의해야 합니다.

10. 과량투여

- 이 약의 임상시험에서는 과량투여로 인한 부작용이 보고되지 않았습니 다. 최대내량 (3514mg/m²/일) 투약환자로부터 입수된 경험에 근거하면 단회과량투여시 발생할 것으로 예상되는 부작용은 구역, 구토, 설사, 위장관 자극 및 출혈, 골수 억제성입니다. 과량투여 시에는 임상증상을 교정하기 위하여 일반적인 대중요법들이 사용되며 임상경험은 보고된 바 없지만, 카페시타빈의 저분자대사물인 5-DFUR의 순환 농도 저하를 위해 투석이 도움이 될 수도 있습니다.
- 이 약을 2000mg/kg 용량까지 마우스, 랫트, 원숭이에 단회 투여시 치사率は 없었습니다 (시랄 1일 권장량 (mg/m²)의 2.4, 4.8 및 9.6배).

11. 운전 및 기계작업능력에 대한 영향

이 약은 어지러움, 피로 및 구역을 유발할 수 있어 운전하거나 기계를 사용하는 능력에 영향을 미칠 수 있습니다.

12. 보관 및 취급상의 주의

- 30℃ 이상에서 보관하지 않습니다.
- 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관합니다.
- 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의해야 합니다.

13. 기타

- 환자를 위한 정보 : 환자 및 환자 보호자에게 이 약으로 인해 나타날 수 있는 부작용, 특히 구역, 구토, 설사 및 수축중후군에 대하여 알려주어야 하며, 치료도중 환자 개인별로 용량조절이 필요함도 알려주어야 합니다 (용법·용량 참조). 본제 투여시 흔히 나타나는 2급 독성을 환자에서 인하시도록 도와주어야 합니다.
- 설사 : 2급 설사 (1일 배변횟수, 4~6회로 증가 또는 아간 배변) 또는 그 이상의 설사가 나타나면, 이 약의 투여를 즉시 중단하도록 해야합니다. 표준 설사치료법 (예 : 로페라미드 투여)이 권장됩니다.
- 구역 : 2급 구역 (음식을 섭취가 매우 감소되나 간헐적으로 섭취 가능) 또는 그 이상의 구역이 나타나면 이 약의 투여를 즉시 중단하도록 해야 합니다. 구역에 대한 대중요법 실시가 권장됩니다.
- 구토 : 2급 구토 (24시간내에 2~5회 발생) 또는 그 이상의 구토가 나타나면 이 약의 투여를 중단토록 해야 합니다. 구토에 대한 대중요법 실시가 권장됩니다.
- 수축중후군 : 2급 수축중후군 (동통성 흉만을 수반하는 손 및/또는 발의 종창으로서 불편을 초래하여 환자의 일상활동에 영향을 미침) 또는 그 이상의 수축중후군이 나타나면 이 약의 투여를 즉시 중단토록 해야 합니다.
- 구내염 : 2급 구내염 (구강 또는 혀에 동통성 흉반, 부종 또는 궤양) 나타나나 먹을 수는 있음) 또는 그 이상의 구내염이 나타나면 이 약의 투여를 즉시 중단토록 해야 합니다(용법·용량 참조).
- 발열 및 호중구 감소 : 38℃ 이상 발열이나 감염증 가능 증가가 있을 경우에는 담당의사와 상담토록 해야 합니다.
- 약물-음식 상호작용 : 모든 임상시험에서 환자들은 식후 30분 이내에 본제를 복용토록 하였습니다. 현재의 유효성 및 안전성 자료는 식사와 함께 투여시 얻어진 것들로서 본제는 식사시 투여가 권장됩니다 (용법·용량 참조).
- 마우스에 대한 수태능 및 초기배 발생시험에서 760mg/kg/일을 투여할 때 수컷동물에서 수태능 감소, 고환 및 부고환 종량 감소, 정모세포 및 정자세포수 감소를 포함하는 퇴행성 고환변화를 나타내었으며, 임컷동물에서는 교배율 감소, 발정장지기간 증가 및 태자사망 증가를 나타내었습니다.
- 마우스를 이용한 배·태자 발생독성시험에서 이 약 198mg/kg/일을 기관형성 기간 동안 투여할 때 구개열, 무관구증, 소안구증, 다지증, 혈지증, 꼬리의 비틀림(kinky tail), 뇌실확장 등의 최기형성과 태자사망을 유발하였습니다. 약물동력학적 시험에서 이 용량은 일일권장량을 투여한 환자에서 5-DFUR의 AUC의 0.2배에 상응하는 농도입니다.
- 원숭이를 이용한 배·태자 발생독성시험에서 이 약 90mg/kg/일을 투여할 때 태자사망을 일으켰습니다. 이 용량은 일일권장량을 투여한 환자에서 5-DFUR의 AUC의 0.6배에 상응하는 농도입니다.
- 동물시험결과와 면역기능을 저해할 것으로 나타났습니 다.
- 전임상시험결과, 사람 말초혈액세포를 이용한 염색체이상시험에서 대사활성제가 없을 때 통계적으로 유의한 염색체조 이상을 나타내었습니다.

저장방법

밀폐용기, 실온(1~30℃) 보관

포장단위

젤로빅팅 150mg : 60정

젤로빅팅 500mg : 60정, 120정

- 이 제품은 공정거래위원회 고시 소비자 분쟁해결기준에 의거 교환 또는 보상받을 수 있습니다.

- 이 설명서는 2014년 9월 11일자로 작성되었으며 이후로 변경된 내용은 홈페이지(www.ildong.com)에서 확인 할 수 있습니다.

일동제약주식회사

본사 서울특별시 서초구 바우포로 27길 2 (전화) 02-526-3114
공장 경기도 안성시 공단로 25
소비자상담실 : (전화) 080-022-1010 (수신자부담)