P18-0733/500R/95
000439

잘보빈® 정 500 mg (카페시타빈)
XALVOBIN®

전문의약품	
분류번호	421

Alvogen

[원료약품 및 그 분량] 이 약 1정 중
카페시타빈(EP)----------500mg

[성상]
분홍색의 장방형 필름코팅정

[효능·효과]
- 결장 직장암
- 전이성 결장직장암
- stage Ⅲ(Dukes'C)의 결장암의 수술 후 보조요법(adjuvant treatment)
  - stage Ⅲ(Dukes'C)의 결장암 환자에서 원발 종양을 수술로 완전히 절제(complete resection)하고 fluoropyrimidine치료요법이 우선 선택되는 경우 단독으로 사용
  - stage Ⅲ(Dukes'C) 결장암 원발 종양을 완전히 절제(complete resection)하고 옥살리플라틴과 병용하여 사용

- 유방암
- Taxanes(파클리탁셀 또는 도세탁셀) 및 anthracycline계 약물포함 화학요법치료 모두에 실패하였거나 Taxanes(파클리탁셀 또는 도세탁셀) 요법에 실패한 환자로서 더 이상 anthracycline 치료계획이 없는(예, 누적량으로 독소루비신 400mg/m² 또는 이에 상당하는 독소루비신 유도체를 투여한 환자) 국소진행성 또는 전이성 유방암 치료
- docetaxel과 병용(combination)하여. anthracycline계 약물을 포함한 세포독성화학요법에 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 휴약한다. 이 약은 식사후 30분이내에 물과 함께 삼켜야 한다. 도세탁셀과 병용하는 경우 이 약의 권장 용법·용량은 3주간을 주기로 1일 2회(약 12시간 간격) 1회 1,250mg/m²을 2주간 경구투여후 1주 휴약하고, 3주마다 도세탁셀 75mg/m²를 1시간동안 정맥 주사한다. 이 약과 도세탁셀을 병용하는 경우 도세탁셀 투여 전에 도세탁셀의 허가사항에 따라 전치료(premedication regimen)를 하여야 한다.
전이성 결장직장암에서, 옥살리플라틴과 병용 요법 시, 이 약의 권장 용법·용량은 3주간을 주기로 1일 2회, 1회 1000mg/m²을 2주간 경구 투여 후 1주 휴약한다. 베바시주맙과 병용 시에 이 약의 초회 용량에 영향을 끼치지 않는다.

stage Ⅲ(Dukes' C) 결장암의 수술 후 보조 요법시. 다음과 같이 투여한다. 이 약의 단독요법으로 투여 시, 3주간을 주기로 1일 2회(아침, 저녁) 1회 1,250mg/m²을 2주간 경구투여 후 1주 휴약하며 총 8주기(24주)를 투여하는 것이 권장된다.
이 약과 옥살리플라틴을 병용하는 경우, 3주간을 주기로 이 약은 1일 2회(아침, 저녁) 1회 1,000mg/m²을 2주간 경구투여 후 1주 휴약하며 옥살리플라틴은 주기 제1일째 이 약 최초 용량 투여 전 130mg/m²을 2시간에 걸쳐 정맥내 주입 하고, 총 8주기(24주)를 투여하는 것이 권장된다. 이 약과 옥살리플라틴을 병용하는 경우 옥살리플라틴의 허가사항에 따라 옥살리플라틴 투여 전에 항구토제와 전처치(premedication)하는 것이 권장된다.

- **위암**

1) 수술이 불가능한 진행성 또는 전이성 위암
   이 약의 권장 용법용량은 3주간을 주기로 1일 2회(아침, 저녁) 1회 1,250mg/m²를 2주간 경구투여 후 1주 휴약한다. 이 약은 식사 후 30분 이내에 물과 함께 삼켜야 한다.
2) 백금계 약물을 기본으로 하는 요법과 병용하여 진행성 위암의 1차 치료
   이 약의 초회 용량을 1,000mg/m²으로 1일 2회, 2주간 경구 투여 후 1주 휴약하는 3주간을 주기로 투여하거나 625mg/m²을 1일 2회, 3주간 연속 투여하는 것이 권장된다.
   이 약은 식사 후 30분 이내에 물과 함께 삼켜야 한다. 이 약과 시스플라틴을 병용하는 경우 시스플라틴 투여 전에 시스플라틴의 허가사항에 따라 전치료(premedication regimen)를 하여야 한다
   (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 한다.
   (2) 시스플라틴 및 에피루비신과 병용하는 경우 이 약의 권장 용법용량은 3주간을 주기로 1일 2회(아침, 저녁) 1회 625mg/m²을 3주간 연속투여하고, 3주마다 시스플라틴 60mg/m²를 2시간동안 정맥으로 점적주입하고, 3주마다 에피루비신 50mg/m²를 정맥으로 bolus투여한다.
   (3) 옥살리플라틴 및 에피루비신과 병용하는 경우 이 약의 권장 용법용량은 3주간을 주기로 1일 2회(아침, 저녁) 1회 625mg/m²을, 3주간 연속투여하고, 3주마다 옥살리플라틴 130mg/m²를 2시간동안 정맥으로 점적주입하고, 3주마다 에피루비신 50mg/m²를 정맥으로 bolus투여한다.
3) stage Ⅱ, Ⅲ 위암의 수술 후 보조요법으로 옥살리플라틴과 병용하는 경우 이 약의 권장 용법 용량은 3주간을 주기로 2주 동안 1일 2회 1000 mg/m² 을 경구 투여 하고 1주 휴약 하며, 옥살리플라틴은 3주마다 130 mg/m²을 2시간에 걸쳐 정맥으로 점적 주입한다.

- 다음 표에 체표면적에 따른 1회 총 투여량과 매 1회 복용시 정제수가 표시되어 있다.

체표면적에 의한 용량 계산 (1250mg/m²)

	1회 1250mg/m²(1일 2회)				
	1250mg/m²	각각 복용할 정제수 (아침, 저녁)		(75%용량) 950mg/m²	(50%용량) 625mg/m²
체표면적 (m²)	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/m²)

	1회 1000mg/m²(1일 2회)				
	1000mg/m²	각각 복용할 정제수 (아침, 저녁)		(75%용량) 750mg/m²	(50%용량) 500mg/m²
체표면적 (m²)	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 모니터해야 한다. 이 약 투여에 의한 독성은 대증 치료, 투약 일시 중단 및 용량조정에 의해 조절될 수도 있다. 한번 용량이 감소되면 추후에 용량을 증량시키지 않도록 한다. 중대하지 않거나 치명적이지 않은 것으로 담당의사가 판단하는 독성 (예, 탈모, 미각변화, 손발톱 변화)이 나타날 경우에는 용량 감소 또는 투여 중단 없이 동일한 용량으로 치료를 지속할 수 있다. 중등도 또는 중증의 독성이 발생한 경우에는 즉시 치료를 중단할 필요성이 있다는 점을 환자에게 알려야 한다.
이 약 투여 시의 투여용량 조정

독성 급수*	치료주기중	다음 주기의 용량 조정 (치료개시량에 대한 %)
1등급	투여용량을 유지	투여용량을 유지
2등급		
·첫번째 발현시	0-1급으로 약화될 때까지 일시 투여중단	100%
·두번째 발현시	0-1급으로 약화될 때까지 일시 투여중단	75%
·세번째 발현시	0-1급으로 약화될 때까지 일시 투여중단	50%
·네번째 발현시	치료를 영구중단	
3등급		
·첫번째 발현시	0-1급으로 약화될 때까지 일시 투여중단	75%
·두번째 발현시	0-1급으로 약화될 때까지 일시 투여중단	50%
·세번째 발현시	치료를 영구중단	
4등급		
·첫번째 발현시	치료를 영구 중단하거나 또는 치료계속이 환자에게 가장 유리하다고 판단되면 0-1급으로 약화될 때까지 일시 투여중단	50%
·두번째 발현시	치료를 영구 중단	

* NCIC CTG의 일반적 독성 평가 기준 및 항암치료 평가 프로그램의 CTCAE이 사용되었다.

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

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 한다.
- 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 안된다.
- 치료주기 도중 이 약과 연관되지 않은 것으로 판단되는 독성이 발생한 경우에는 이 약은 투여를 지속하고 타 약제는 허가사항에 따라 용량을 조정해야 한다.
- 타 약제의 치료를 영구 중단한 경우, 이 약은 투여 재개 요건에 부합한 경우 투여를 지속할 수 있다.

위 사항은 허가된 모든 효능·효과에 대하여 투여되는 모든 환자군에 적용된다

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 한다.

- **특수환자군에서의 용법·용량**

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

신장애 환자
중증의 신장애가 있는 환자(크레아티닌 클리어런스 30mL/min 미만)는 이 약을 복용해서는 안된다. 중등도의 신장애가 있는 환자(크레아티닌 클리어런스 30-50mL/min)에서는 3등급 또는 4등급 이상반응 발생율이 상승하는 것으로 확인되었다. 중등도의 신장애가 있는 환자는 1250mg/m² 의 75%로 용량을 감소하며, 1000mg/m² 용량에 대해서는 조정이 필요하지 않다. 경미한 신장애가 있는 환자(크레아티닌 클리어런스 51-80mL/min)는 용량조정이 필요하지 않다. 투여기간 중 2등급, 3등급, 4등급 이상반응이 발생한 환자는 면밀하게 모니터링하고, 이 약 투여시의 투여용량 조정지침을 참조하여 이후 투여량을 조정하는 것이 바람직하다. 치료기간 중 크레아티닌 클리어런스 수치가 30mL/min 미만으로 감소되면 이 약의 복용을 중단해야 한다. 신장애가 있는 환자의 용량 조정은 단독요법 및 병용요법에 모두 적용된다.

소아
18세 미만 환자에 대한 투여 경험이 없다.

고령자
- 이 약 단독요법 시 용량 조정은 필요하지 않다. 그러나 60세 이상의 고령자에서는 치료와 연관된 3등급 또는 4등급 이상반응의 발생빈도가 높았다.
- 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 한다.
- 도세탁셀과의 병용요법: 60세 이상의 고령자에서 치료와 연관된 3등급 또는 4등급 이상반응 및 중대한 이상반응의·발생빈도가 증가하였다. 60세 이상의 고령자에게 도세탁셀과 병용하여 이 약을 투여하는 경우 75%량으로(950mg/m² 1일 2회) 투여하며, 75% 용량으로 투여해도 독성이 발생하지 않는다면, 1250mg/m² 1일 2회 투여용법으로 증량할 수 있다

P18-0733/500R/95
000439
Xalvobine Alvogen

[사용상의 주의사항]

1. 경고
   1) 설사: 이 약은 설사를 유발할 수 있으며, 때로는 심할 수도 있다. 심한 설사 환자는 주의 깊게 모니터해야 하며, 탈수될 경우에는 수액제 및 전해질 보충제를 투여해야 한다. 첫 2 - 4등급 설사가 나타나기까지의 평균기간은 31일이었다 (범위 1~322일). 캐나다 국립암연구소 (NCIC CTC)는 설사 등급을 아래와 같이 분류하고 있다.
      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 약해질 때까지 이 약 투여를 즉시 중단해야 한다. 3등급 또는 4등급 설사가 나타나면 이후의 이 약의 투여량을 감소시켜야 하며 (용법·용량 참조), 표준설사 치료법 (예: 로페라미드 투여)이 권장된다. 괴사성 소장결장염 (중수염)이 보고된 바 있다.
   2) 탈수증: 탈수증은 미리 예방되거나 발생시 즉시 보정되어야 한다. 식욕부진, 무력증, 구역, 구토 또는 설사가 있는 환자의 경우 급속히 탈수될 수 있다. 탈수증은 특히 기존에 이미 신기능이 손상된 환자, 또는 신독성이 있는 약물과 카페시타빈을 병용한 환자에서, 급성 신부전을 유발 할 수 있으며, 이로 인한 치명적인 신부전이 보고된 바 있다.
      만약 2등급 이상의 탈수가 발생한다면 이 약 투여를 즉시 중단하고 탈수증세를 보정하여야 한다. 환자가 원상태로 회복되고 유발원인이 보정 또는 조절될 때까지 치료를 재개하지 않는다. 필요시 해당 이상반응에 대해 용량조절을 실시하여야 한다.
   3) DPD(dihydro-pyridine dehydrogenase) 결핍: DPD 감소에 의한 5-FU와 관련 있는 예상치 못한 심각한 독성 (예: 구내염, 설사, 호중구감소증, 신경계독성)이 드물게 나타났다. 시판 후 보고에 따르면, DPD 유전자에 특정한 동형접합 변이 또는 이형접합 변이가 있어 DPD 활성이 전혀 없거나 거의 없거나 부분적으로 있는 환자는 이 약으로 인해 급성 조기발병(early-onset) 독성 및 중증의 생명을 위협하거나 치명적인 이상반응의 위험이 높다(예: 구내염, 설사, 호중구감소증, 신경계독성). 급성 조기발병(early-onset) 독성 또는 비정상적 중증 독성이 있어 DPD 활성이 전혀 없거나 거의 없거나 부분적으로 있다고 진단된 환자에게서 관찰된 독성의 시작, 지속기간, 중증도를 임상적으로 평가하여 이 약을 일시중단하거나 영구중단 해야 한다. DPD 활성이 전혀 없는 환자에게 어떠한 용량도 안전하다고 증명되지 않았다. 특정 검사로 부분적 DPD활성이 있다고 진단된 환자에게 특정용량을 권고하기에 자료가 불충분하다.
   4) 수족증후군: 1등급의 수족증후군은 무감각, 이감각증, 지각이상, 따끔거림, 무통성 또는 동통성 부종, 홍반, 박리, 수포 및 심한 동통, 저림, 무통성 종기, 욱신거림이나 환자의 정상 활동에 방해가 되지 않는 불편함 등으로 정의된다. 2등급 수족증후군은 동통성 홍반을 수반하는 손 및/또는 발의 종창으로서 불편을 초래하여 환자의 일상활동에 영향을 미친다. 3등급 수족증후군은 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 한다. 2등급 또는 3등급 수족증후군이 나타나면 부작용이 소실되거나 1등급으로 약해질 때까지 이 약 투여를 일시 중단해야 한다. 3등급 수족증후군이 나타나면 이후의 이 약 투여량을 감소시켜야 한다. 이 약과 시스플라틴을 병용할 경우, 비타민 B6(피리독신)이 시스플라틴 효과를 감소시킬 수 있다는 보고가 있으므로 수족증후군 증상치료나 합병증 예방을 위한 비타민 B6(피리독신)의 투여가 권장되지 않는다. 이 약으로 투여한 환자에게 수족증후군 예방에 덱스판테놀이 효과적이라는 임상시험결과가 있다.
   5) 심장: 불화피리미딘계 치료와 관련하여 심근경색/허혈, 협심증, 부정맥, 심인성 쇼크, 울동장애, 심정지, 심부전, 돌연사 및 심전도 변화를 포함하는 심장독성이 보고된 바 있다. 이들 부작용은 관상동맥 병력이 있는 환자에서 더 흔하게 나타날 수 있다. 이 약을 투여 받은 환자에서 심장성 부정맥, 협심증, 심근경색증, 심부전, 심근병증이 보고되었다. 따라서, 유의한 심질환, 부정맥 및 협심증의 병력이 있는 환자에 주의를 기울여야 한다.
   6) 저/고칼슘혈증: 카페시타빈 치료 중 저칼슘혈증 또는 고칼슘혈증이 보고되었으므로, 선재성 저칼슘혈증 또는 고칼슘혈증 환자에게 카페시타빈을 투여할 때에는 주의하여야 한다.
   7) 중추/말초 신경계 질환: 뇌전이, 신경병증 등 중추 또는 말초 신경계 질환이 있는 환자에게 카페시타빈을 투여할 때에는 주의하여야 한다.
   8) 당뇨병 및 전해질 장애: 당뇨병 또는 전해질 장애가 있는 환자는 이 약 투여시 악화될 수 있으므로 주의하여야 한다.
   9) 쿠마린계 항응고제: 약물상호작용 연구에서 와르파린을 단회 투여시 S-와르파린의 AUC가 유의하게 증가하였다(+57%). 본 상호작용은 카페시타빈의 싸이토크롬 P450 2C9 동종효소계 저해작용에 기인하는 것으로 추정된다. 카페시타빈을 경구용 쿠마린계 항응고제와 병용하는 환자에 대해서는 항응고제의 효과(INR이나 prothrombin time)를 면밀히 모니터하여야 하며, 그 결과에 따라 항응고제 용량을 조정하여야 한다.
   10) 간장애: 간손상 환자에 대한 안전성 및 유효성에 대한 자료가 부족하기 때문에 카페시타빈을 복용하는 경도 내지 중등도 간부전환자에 대하여 간전이 여부와 관계없이 면밀히 모니터한다. 빌리루빈수치가 3.0ULN 초과하거나, 간아미노전이효소들(ALT,AST) 수치가 2.5ULN을 초과하는 경우, 카페시타빈 투여를 중단해야 한다. 빌리루빈수치가 3.0ULN이하로 감소하거나, 간아미노전이효소들 수치가 2.5ULN 이하로 감소한 경우에는 카페시타빈 단독요법을 재개할 수 있다.
   11) 신장애: 중등도의 신장애가 있는 환자(크레아티닌 클리어런스 30-50mL/min)에서는 3등급 또는 4등급 이상반응 발생율이 상승하는 것으로 확인되었다.
   12) 피부 반응: 이 약은 스티븐스-존슨 증후군이나 독성 표피 괴사용해(TEN)같은 중증 피부 반응을 야기할 수 있다. 이 약에 기인한 중증 피부반응을 경험한 환자는 투약을 영구적으로 중단해야 한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것.
   1) 카페시타빈 또는 이 약의 구성성분에 대하여 과민증의 기왕력이 있는 환자
   2) 플루오로피리미딘계 약물에 대해 중증의 예기치 않은 반응을 보인 적이 있거나 플루오로우라실에 대한 과민증이 확인된 환자
   3) 임신 및 수유부
   4) 중증 신부전 환자(크레아티닌 클리어런스 30mL/min 미만)
   5) 소리부딘 혹은 브리부딘과의 병용투여(화학적으로 유사하다)
   6) DPD(dihydro-pyridine dehydrogenase)결핍으로 알려진 환자
   7) 심한 백혈구 감소증, 호중구감소증, 또는 혈소판감소증이 있는 환자의 경우
   8) 심한 간장 손상이 있는 경우
   9) 테가푸르·기메라실·오테라실칼륨 복합제를 복용중이거나 및 복용중단 후 7일 이내의 환자('상호작용' 항 참조)

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것
   1) 중등도 신부전 환자
   2) 간부전 환자
   3) 저/고칼슘혈증 병력이 있는 환자
   4) 뇌전이 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 있다.)
   8) 골수억제 환자(골수억제가 악화될 수 있다.)
   9) 위장관 궤양 또는 출혈환자

4. 이상반응
   1) 카페시타빈의 전체적인 안전성 프로필은 다양한 적응증에서 서로 다른 화학요법과 카페시타빈의 병용요법 또는 카페시타빈 단독요법으로 치료받은 3000명 이상의 환자로부터 얻은 데이터에 기인한 것이다. 전이성 유방암, 전이성 결장직장암, 결장암의 수술 후 보조요법 간에 단독요법의 안전성양상은 유사하였다. 가장 빈번하게 보고된/또는 임상적으로 유의하게 치료와 연관된 이상반응은 위장관계 장애(특히 설사, 구역, 구토, 복통, 구내염), 수족증후군, 피로, 무력감, 식욕부진, 심장독성, 이전에 신기능 저하가 있었던 환자에서 신부전증 증가, 혈전/색전증 이었다.
   2) 이상반응 요약
   - 연구자에 의해 카페시타빈 투여와 연관 가능성이 있거나 희박할 것으로 판단되는 이상반응이 아래 표에 나타나있다. 빈도에 따라 이상반응을 다음과 같이 분류하였다: 매우 흔함(≥1/10), 흔함 (≥1/100. <1/10), 흔하지 않음(≥1/1000. <1/100). 각 빈도 그룹에서 이상반응은 중증도 감소 순으로 나열하였다.
   (1) 카페시타빈 단독요법
       아래 표는 1900명 이상의 환자를 포함하는 주요한 3건의 임상연구(M66001, SO14695, SO14796)의 안전성 데이터를 통합 분석한 결과 카페시타빈 단독요법과 연관된 이상반응을 나열한 것이다.

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, 하기도감염	패혈증, 요로감염, 봉와직염, 편도염, 인두염, 구강 칸디다증, 인플루엔자, 위장염, 진균감염, 감염증, 치아 농양
양성, 악성 종양 및 분류되지 않음	-	-	지방종
혈액 및 림프계	-	호중구감소증. 빈혈	열성 호중구감소증, 범혈구감소증, 과립구감소증, 혈소판감소증, 백혈구감소증, 용혈성 빈혈, INR증가/프로트롬빈시간(PT)연장
면역계 장애	-	-	과민성반응
대사 및 영약학적 장애	식욕부진	탈수, 식욕감소, 체중감소	당뇨, 저칼륨혈증, 식욕 이상, 영양결핍, 과중성지방혈증
정신적 장애	-	불면증, 우울	혼란상태, 공황발작, 우울모드, 성욕감소
신경계 장애	-	두통, 기면, 어지러움, 지각이상, 미각이상	언어상실증, 기억력 장해, 조화운동불능, 실신, 균형감각장애, 감각기 이상, 말초신경병증
시각장애	-	눈물 증가, 결막염, 안구자극	시력저하, 복시
귀 및 미로 장애	-	-	어지러움, 귀통증
심장 장애	-	-	불안정 협심증, 협심증, 심근허혈, 심방세동, 부정맥, 빈맥, 동성빈맥, 심계항진
혈관계 장애	-	혈전정맥염	심부 정맥혈전증, 고혈압, 점상출혈, 저혈압, 홍조, 말초냉증
호흡기계, 흉부 및 종격 장애	-	호흡곤란, 비출혈, 기침, 콧물	폐색전증, 기흉, 각혈, 천식, 운동 호흡곤란
위장관 장애	설사, 구토, 구역, 구내염, 복통	위장관 출혈, 변비, 상복부통증, 소화불량, 위고창, 구강건조	장폐색, 복수, 장염, 위염, 연하곤란, 하복부 통증, 식도염, 복부 불쾌감, 위식도역류성 질환, 대장염, 혈변
간담도계 장애	-	고빌리루빈혈증, 간기능수치 이상	황달
피부 및 피하조직 장애	수족증후군	발진, 탈모, 홍반, 피부건조, 소양증, 색소과다침작, 반상발진, 표피탈락, 피부염, 색소침착장애, 조갑장애	피부궤양, 발진, 두드러기, 광과민성 반응, 수장홍반, 얼굴부종, 자색반증
근골격계 및 결합조직 장애	-	사지통증, 요통, 관절통	관절부종, 골통, 안면통, 근골격 경직, 근육 약화
신장 및 비뇨기계 장애	-	-	수신증, 요실금, 혈뇨, 야뇨증, 혈중 크레아티닌 증가
생식기계 및 유방 장애	-	-	질출혈
전신 장애 및 투여부위	피로, 무력감	발열, 기면, 말초부종, 권태감, 흉통	부종, 오한, 인플루엔자유사질환, 경직, 체온 상승
상해, 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 것이다. 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 추가되었다. 카페시타빈 병용요법에서 보고된 흔하지 않은 이상반응은 카페시타빈 단독요법 또는 병용제를 사용한 단독요법에서 보고된 이상반응과 유사하였다

       일부 이상반응은 화학요법(도세탁셀 또는 옥살리플라틴: 말초신경병증)또는 베바시주맙(고혈압)과 병용 시 흔히 발생하는 것이었으나, 카페시타빈 요법에 의한 악화 가능성을 배제할 수는 없다.

KOREA PHARMACEUTICAL INFORMATION CENTER

카페시타빈 단독요법에 비해 보다 높은 빈도를 나타나거나 카페시타빈 단독요법에서 나타난 것 이외에 카페시타빈 병용요법에서 보고된 이상반응 요약

기관	매우 흔함 모든 등급	흔함 모든 등급
감염	-	대상포진, 요로감염, 구강 칸디다증, 상기도 감염, 비염, 인플루엔자, +감염증, 구강단순포진
혈액 및 림프계	호중구감소증, 백혈구감소증, 빈혈, 호중구감소성 발열, 혈소판감소증	골수 억제, 열성 호중구감소증
면역계 장애	-	과민성반응
대사 및 영양학적 장애	식욕감소	저칼륨혈증, 저나트륨혈증, 저마그네슘혈증, 저칼슘혈증, 과혈당증
정신적 장애	-	수면장애, 불안감
신경계 장애	지각이상 및 감각이상, 말초신경병증, 말초감각신경병증, 미각이상, 두통	신경독성, 진전, 신경통, 과민성반응, 감각저하
시각장애	눈물증가	시각장애, 안구건조, 안구 통증, 시각손상, 흐린 시야
귀 및 미로 장애	-	이명, 난청
심장 장애	-	심방세동, 심근허혈/경색
혈관계 장애	하지부종, 고혈압, +색전증 및 혈전증	홍조, 저혈압, 고혈압 위기, 열성 홍조, 정맥염
호흡기계, 흉부 및 종격 장애	인후통, 인두 감각이상	딸꾹질, 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 지각이상, 구강 감각저하, 복부 불쾌감
간담도계 장애	-	간기능 이상
피부 및 피하조직 장애	탈모, 조갑장애	다한증, 반상발진, 두드러기, 야간발한
근골격계 및 결합조직 장애	근육통, 관절통, 사지통증	턱 통증, 근육연축, 입벌림 장애, 근육약화
신장 및 요로 장애	-	혈뇨, 단백뇨, 크레아티닌 클리어런스 감소, 배뇨 곤란
전신 장애 및 투여부위	발열, 쇠약, +기면, 체온 불내성	점막염증, 사지 통증, 통증, 체온 불내성, 오한, 흉통, 인플루엔자유사질환, +발열, 주입 연관 반응, 주사부위 반응, 주입부위 통증, 주사부위 통증
상해, 중독 및 적용상 합병증	-	타박상

+ 각 이상반응의 빈도수는 모든 등급의 이상반응에 기인한 것이다.
"+"로 표시된 이상반응의 빈도수는 3-4급 이상반응에 기인한 것이다.
이상반응은 주요 병용요법 임상연구에서 보고된 최대 빈도에 따라 포함되었다.

- 해외 시판후 사용경험

시판후 사용 경험에서 다음과 같은 중대한 이상반응이 확인되었다.

- 탈수증으로 인한 급성 신부전 (치명적 결과 포함)
- 피부홍반루푸스, 스티븐스-존슨 증후군이나 독성 표피 괴사용해(TEN)같은 중증 피부 반응
- 누관협착증, 각막염을 포함한 각막 이상
- 독성 백색질뇌증
- 간부전 및 담즙울체성 간염이 임상시험 및 시판후 조사중에 보고되었다.

- 주요 이상반응
- 수족증후군: 카페시타빈 1250 mg/m² 용량으로 1일 2회, 1-14일간 투여 시(3주 주기), 카페시타빈 단독요법에서 모든 등급 수족증후군은 53%-60% 빈도로 보고되었다(결장암의 수술 후 보조요법, 전이성 결장직장암 치료, 유방암 치료에 관한 임상연구 포함). 전이성 유방암 치료를 위한 카페시타빈/도세탁셀 치료군에서 보고된 빈도는 63%였다. 카페시타빈 1000 mg/m² 용량으로 1일 2회, 1-14일간 투여 시(3주 주기), 카페시타빈 병용요법에서 모든 등급 수족증후군은 22-30% 빈도로 보고되었다.
  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 수족증후군(모든 등급)이 보고되었다. 모든 임상연구에서, 수족증후군 발생 위험 증가와 통계학적으로 유의한 연관성을 가진 공변수들은 다음과 같다: 카페시타빈 초회용량 증가(그램), 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 관찰되었다.
  카페시타빈으로 치료받은 약 3800명의 환자를 대상으로 한 13건의 임상연구 메타분석 결과, 설사 발생 위험 증가와 통계학적으로 유의한 연관성을 가진 공변수들은 다음과 같다: 카페시타빈 초회용량 증가(그램), 투여기간 증가(주), 연령 증가(10년 증가에 따라), 여성 성별. 설사 발생 위험 감소와 통계학적으로 유의한 연관성을 가진 공변수들은 다음과 같다: 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 통합 분석한 결과 카페시타빈 단독요법에서 0.1% 이하의 빈도를 나타낸 이상반응은 다음과 같다: 심근병증, 심부전, 돌연사 및 심실성 기외수축.
- 뇌병증: 위 표에 기재된 7건의 임상연구 안전성 데이터 통합분석에서 표에 나열된 이상반응 외에 카페시타빈 단독요법과 관련하여 0.1% 이하의 빈도를 나타낸 이상반응으로는 뇌병증이 있다.

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

신체계/이상반응	진행성 또는 전이성 위암에 대한 제2상 임상시험 (44명)		
	총계(%)	3급(%)	4급(%)
피부 및 피하조직			
수족증후군	68	9	
탈모	7		
색소침착	7		
피부염	5		
가려움증	5		
수포	2		
약진	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			
현기(vertigo 제외)	9		
호흡기계			
기침	2		
비출혈	2		
비루(rhinorrhea)	2		
감염증			
봉소염	2		
Herpes 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 1,272례 중 646례에서 1,381건의 이상반응이 보고되어 이상반응 발현증례율은 50.79%로 나타났다. 수족증후군이 28.46%로 가장 많았고, 피부변색, 탈모증, 설사, 구역, 구토, 복통, 구내염, 식욕부진, 변비, 무력, 지각이상, 과립구감소증이 1%이상~10%미만에서 나타났다. 그 밖에 1% 미만으로 발생한 이상반응을 기관별로 분류하면 다음과 같다.
 (1) 피부 및 부속기계: 피부박탈, 수족구증후군, 발진, 소양감, 피부염, 조갑장해, 각화증, 대수포진, 두드러기, 손반점, 손톱변색, 피부경화, 피부손상, 피부열창, 홍반(다형성)
 (2) 위장관계: 소화불량증, 점막염, 구갈, 복부팽만, 위장관질환, 항문통증, 혈변, 방귀, 직장출혈, 궤양, 복부불쾌감, 식도염, 위염
 (3) 전신 및 대사이상: 동통, 발열, 피로, 부종, 체중증가, 체중변화, 배통, 흉통, 오한, 체중감소, 알칼리성포스파타제치 증가
 (4) 중추 및 말초신경계: 현기증, 신경병증, 두통
 (5) 호흡기계: 호흡곤란, 기침, 인두염, 비출혈, 코의 통증
 (6) 혈액계: 백혈구감소증, 혈소판감소증, 혈구감소증, 빈혈, 호중구감소증
 (7) 근골격계: 근육통, 관절통, 어깨통증, 대퇴부 통증
 (8) 요로 및 생식기계: 배뇨곤란, 빈뇨증, 안면부종, 혈뇨, 요로감염, 요도통, 질출혈
 (9) 기타: 불면, 간기능이상, 빌리루빈혈증, 모닐리아증, 대상포진, 빈맥, 이장애
(2) 국내에서 6년 동안 실시한 유방암에 대한 시판 후 사용성적조사 결과 약과의 인과관계에 상관없이 총 1,009례 중 630례에서 1,499건의 이상반응이 보고되어 이상반응 발현증례율은 62.4%로 조사되었다. 수족증후군이 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, 현기증, 요통, 관절통, 근육통, 기침, 호흡곤란, 식욕부진/감퇴, 백혈구감소증, 호중구감소증, 혈소판감소증이 1%이상~10%미만에서 나타났다. 그밖에 1% 미만으로 발생한 이상반응을 기관별로 분류하면 다음과 같다.
 (1) 피부 및 부속기계: 소양감, 피부질환, 손톱질환, 피부비대, 피부염, 홍반, 발진, 대상포진, 탈모증, 음부반점, 피부박리, 피부열창, 피부건조
 (2) 위장관계: 고창, 구갈, 설염, 위염, 토혈, 복부팽만
 (3) 전신 및 대사이상: 복수, 저체온증, 황달, 경직(오한), 체중감소, 칼슘 증가
 (4) 중추 및 말초신경계: 변성/쉰목소리, 경련, 마비(편마비,반신마비), 연하곤란, 현훈, 수족통증, 말초신경증, 손발저림, 불면, 진전, 불안
 (5) 호흡기계: 흉막유출, 흉통, 인후통, 상기도감염, 콧물, 객담, 비염(알러지성), 폐렴
 (6) 혈액계: 빈혈, SGOT 증가, SGPT 증가, 빌리루빈증가, 헤모글로빈감소, 과립구감소증, 알칼라인 포스파타제 상승, 혈구감소증, 혈액검사이상(CBC)
 (7) 심혈관계: 심계항진, 빈맥, 상대정맥증후군
 (8) 요로 및 생식기계: 백대하, 질출혈, 배뇨곤란
 (9) 기타: 감염, 패혈증, 가슴답답, 시야이상, 누액증가
(3) 국내에서 4년 동안 실시한 위암에 대한 시판 후 사용성적조사결과 이상반응의 발현증례율은 인과관계와 상관없이 53.0%(607례/1,145례)로 보고되었다. 빈혈(18.9%), 수족증후군(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, 저알부민혈증, 피로, 근육통, 요통, 말초감각이상, 불면증, 지각이상, 발열 및 오한, 부종, 조갑이상, 탈모가 1%이상~10% 미만에서 나타났다. 그 밖에 1% 미만으로 보고된 이상반응을 기관별로 분류하면 다음과 같다.
 (1) 피부 및 부속기계: 가려움증, 대상포진, 모낭염, 발진, 색소과다침착, 연조직염, 피부박리, 피부변색, 혈관염
 (2) 위장관계: 구갈, 딸꾹질, 복부불편감, 복수, 상복부통, 소화기출혈, 소화불량, 속쓰림, 연하곤란, 장폐색 및 위염, 흑색변 및 토혈/객혈
 (3) 전신 및 대사이상: 사지통증, 수면증, 통증, 흉통, 저혈당증, 체중감소, 체중증가, ALP상승, HCT감소, 고요산혈증, 림프구감소증, 열성호중구감소증, 저나트륨혈증, 저칼슘혈증, 적혈구감소증, 질소혈증, 혈구감소증, 혈청크레아티닌증가
 (4) 중추 및 말초신경계: 감각이상, 두통, 현기증/어지럼증
 (5) 호흡기계: 감기/기침, 객담, 인두기능이상, 인후통, 콧물, 호흡곤란
 (6) 혈액계: 혈액응고이상
 (7) 기타: 감염, 요로감염, 칸디다증, 폐렴, 이명, 치은염, 관절통

5. 일반적 주의

1) 이 약은 항암화학요법의 경험이 있는 의사에 의해서만 처방되어야 한다. 대부분의 부작용은 가역적인 것들로서 투약을 종료할 필요는 없으며, 복용을 보류하거나 용량감소가 필요할 수도 있다 (용법·용량 참조).
2) 이 약의 전이성 결장직장암에 대한 유효성에 있어서 임상시험결과 이 약 단독으로 5-FU/LV보다 더 생존이점(Survival benefit)이 있다는 것을 입증하지 못하였다. 병용요법에서 5-FU/LV 대신 이 약 사용에 대한 안전성 또는 생존 연장을 입증할 만큼 충분히 연구가 되어 있지 않다.
3) Stage Ⅲ(Dukes'C)의 결장암의 수술 후 보조요법(adjuvant treatment)
 (1) 이 약의 stage Ⅲ(Dukes' C) 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 허가되었다.
 (2) 이 약의 stage Ⅲ(Dukes' C) 결장암의 수술 후 보조요법에 대한 유효성에 있어서, 옥살리플라틴과 병용요법은 5-fluorouracil과 folinic acid(leucovorin)를 병용하는 보조적요법(5-FU/LV)과 비교하여 1차 평가변수인 무병생존(Disease Free Survival)에 대해 우월하였으나 57개월(중앙값)의 추적관찰기간 후 분석시점에서 2차 평가변수 중 전체생존(Overall Survival)에 대해서는 통계적으로 유의성을 보여주지 못하였다.
4) 위암 단독요법은 반응율을 근거로 허가되었으며 질병과 관련된 증상의 개선 또는 생존기간의 증가 등과 같은 임상적 유익성을 입증하는 임상시험 결과는 없었다.
5) 이 약은 대체로 집에서 복용하게 되므로 치료에 앞서 환자에게 발생가능한 부작용과 아울러 부작용 발생시 취해야 할 사항에 대해 주지시켜야 한다(13. 기타 항 참조). 이 약 복용환자에 대하여 부작용 관련사항을 면밀히 모니터해야 한다.
6) 과빌리루빈혈증: 이 약 단독요법에 대한 임상시험의 종합 안전성 데이터에 의하면, 2주 투약, 1주 휴약 방식으로 단독요법으로서 이 약을 1일 2회 1회 1250mg/m² 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 발생하였다. 치료개시 당시 간전이가 확인된 환자 566명 및 간전이가 이루어지지 않았던 환자 309명 가운데 각각 22.8% 및 12.3%에서 3~4급 과빌리루빈혈증이 나타났다. 3급 또는 4급 과빌리루빈혈증 167례중 18.6%(31명)는 알칼린 포스파타제치도 상승하였으며, 마찬가지로 27.5%(46명)는 트랜스아미나제치가 증가하였다(반드시 동시에 상승한 것은 아님). 이들 환자 대부분, 즉 64.5%(20명) 및 71.7%(33명)는 임상개시 당시 간전이 상태이었다. 아울러 알칼린 포스파타제치 또는 트랜스아미나제치가 투약전후 모두 상승한 환자는 총 167명 중 각각 57.7%(96명)와 35.3%(59명)이었다. 3,4급 알칼린 포스파타제 증가 또는 트랜스아미나제 증가 발생율은 각각 7.8%(13명), 3.0%(5명)이었다.
 전이성 결장직장암의 1차요법으로 이 약을 투여받은 환자 596명에서의 3,4급 과빌리루빈혈증 발현율은 전체 단독요법 임상시험 안전성 데이터와 비슷하였다. 전이성 결장직장암 환자군의 3,4급 과빌리루빈혈증 발현시점은 중앙값으로서 64일 경과시였으며, 총빌리루빈이 치료개시전 8μg/L에서 이 약 투여 중 13μg/L로 증가하였다. 3,4급 과빌리루빈혈증이 확인된 결장직장암 환자 136명 중 49명은 최종검사에서도 3,4급 과빌리루빈혈증으로 평가되었으며, 이 중 46명은 치료개시 당시 간전이가 있었다.
 이 약과 도세탁셀 병용요법을 받은 전이성 유방암 환자 251명에 있어서는 3급(1.5~3ULN) 과빌리루빈혈증이 7%(17명)에서, 4급(>3ULN) 과빌리루빈혈증은 2%(5명)에서 발생하였다.
 투약과 관련된 2~4급 빌리루빈치 상승이 발생할 경우 과빌리루빈혈증이 소실되거나 그 정도가 1급으로 약화될 때까지 이 약 투여를 즉시 중단해야 한다. 캐나다 국립암연구소(NCIC) 정의에 의하면 2급 과빌리루빈혈증은 정상치의 1.5배, 3급 과빌리루빈혈증은 정상치의 1.5~3배, 4급 과빌리루빈혈증은 정상치 3배 이상을 의미한다(용법·용량 중 용량 조정지침참조).
7) 혈액학: 단독요법으로 2주 투약, 1주 휴약하면서 1일 2회 1250mg/m²씩을 투약받은 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 발생하였다. 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 나타내었다.

6. 약물 상호작용

1) 쿠마린 항응고제: 이 약을 경구용 쿠마린계 항응고제와 병용하는 환자에 대해서는 항응고제의 효과(INR이나 prothrombin time)를 매우 자주 면밀히 모니터하여야 하며, 그 결과에 따라 항응고제 용량을 조정하여야 한다(경고 참조). 이 약을 와르파린 및 펜프로쿠몬 등의 쿠마린계 항응고제와 병용한 환자에서 혈액응고 파라미터 변동 및 출혈이 보고된 바 있다. 이러한 현상은 이 약 투약개시 후 수일 이내에서 수개월까지 발생하며, 일부 환자의 경우 이 약 투약중지 후 1개월 이내 발생한 경우도 있다. 이는 간전이 여부와 관계없이 발생한다. 약물상호작용 연구에서 와르파린 20mg을 단회 투약시 S-와르파린의 AUC가 유의하게 증가(57% 정도)하였다. 여기서 관찰된 INR치는 최대 91%까지 증가하였다. R-와르파린의 대사는 영향을 받지 않으므로 본 시험결과는 카페시타빈이 동종효소 2C9를 저해하고 동종효소 1A2 및3A4에는 영향을 미치지 않음을 암시한다.
2) 제산제: 수산화알루미늄 및 수산화 마그네슘 배합 제산제가 이 약의 체내동태에 미치는 영향을 조사하였다. 이 약과 대사체 5-DFCR의 혈중농도가 약간 증가하는 한편, 3종의 주요 대사체 5-DFUR, 5-FU 및 a-fluoro-ß-alanine(FBAL)에는 영향이 없었다.
3) 알로푸리놀: 알로푸리놀과 5-FU 간의 상호작용이 확인되었으므로 (5-FU 효과 감소의 가능성) 알로푸리놀과 카페시타빈의 병용투여는 피하여야 한다.
4) 파클리탁셀: 카페시타빈이 파클리탁셀의 체내동태에 미치는 영향 및 파클리탁셀이 카페시타빈 체내동태에 미치는 영향을 암환자를 피험대상으로 하여 조사하였다. 카페시타빈은 파클리탁셀의 약물동력학(Cmax, AUC)에 영향을 미치지 않는 것으로 확인되었으며, 파클리탁셀은 카페시타빈의 약물동력학에 대하여 임상적으로 유의한 영향이 없는 것으로 나타났다.
5) 소리부딘 및 유사약물: 소리부딘 및 5-FU의 경우, 소리부딘에 의한 dihydropyrimidine dehydrogenase 억제에 따른 것으로서 임상적으로 유의한 상호작용이 보고되었다. 이러한 상호작용으로 플루오로피리미딘의 독성이 증가하고 이는 치명적일 수 있다. 따라서 소리부딘이나 브리부딘 등 화학적 연관성이 있는 약물과 병용해서는 안된다. 또한, 소리부딘 또는 브리부딘과 같은 화학적 유사약물 투여후 최소 4주후에 이 약 투여를 시작해야 한다.
6) 페니토인: 일과성으로 페니토인 중독 증상을 초래하는 페니토인 혈장 농도 증가가 이 약과 페니토인을 병용한 환자에서 관찰되었다. 이 약과 페이토인을 병용하는 환자에 대해서는 페니토인의 혈장농도 상승에 대해 규칙적으로 모니터링하여야 한다.
7) 혈장단백: 카페시타빈의 혈장단백결합율은 낮다(54%). 따라서 단백결합율이 높은 약물로 치환되는 과정에서 비롯되는 상호작용은 우려되지 않는다.
8) 싸이토크롬 P-450: 동종효소 1A2, 2C9 및 3A4와의 상호작용에 대해서는 1) 쿠마린계 항응고제항을 참고한다.
9) 인터페론 알파: 인터페론 알파 2a (하루 3MIU/m²)와 병용시 카페시타빈 최대 내량은 하루 2000mg/m²이였으며, 이것은 카페시타빈이 단독요법시 하루 3000mg/m²인 것과 비교된다.
10) 방사선치료법: 간헐요법시 카페시타빈 단독요법의 최대내량은 하루 3000mg/m² 인데 반해, 직장암에 대한 방사선 치료법과 결부되었을 경우에는 카페시타빈 최대내량이 하루 2000mg/m²였다(6주 방사선요법기간동안 연속투여하거나 월~금요일동안 매일 투여).
11) 폴린산: 카페시타빈과 폴린산의 병용연구에 따르면 폴린산은 카페시타빈의 약동학 및 그 대사체에 별다른 영향을 미치지 않으나 약력학에 영향을 미쳐 카페시타빈의 독성이 증가될 수 있다: 즉, 간헐요법으로 카페시타빈 단독요법시 최대내량이 하루 3000mg/m² 정도인데 반해 폴린산과 함께 (1일 2회, 30mg 경구투여) 병용하는 경우는 하루 2000mg/m²에 불과하다.
12) 테가푸르·기메라실·오테라실칼륨 복합제 복용 중단 후 7일 이내 또는 병용으로 이 약을 사용해서는 안된다. 기메라실은 플루오로우라실 대사를 억제하여, 혈중 플루오로우라실의 농도가 현저히 증가해, 심각한 혈액장애, 설사, 구내염 등의 위장관 장애가 나타난다.
13) 옥살리플라틴: 카페시타빈/옥살리플라틴의 병용 또는 카페시타빈/옥살리플라틴/베바시주맙의 병용 시, 카페시타빈 또는 그 대사체, 유리형 platinum 또는 총 platinum 노출정도에 있어 임상적으로 유의한 차이는 없었다.

7. 임신, 수유부에 대한 투여

1) 이 약의 임신부에 대한 안전성은 확립되지 않았다.
2) 동물을 대상으로 한 생식독성연구에서는 카페시타빈 투여가 태자치사 및 최기형성과 연관성이 있었다. 이런 결과는 불화피리미딘계 유도체의 경우에 예상되는 것이다. 임신기간 동안 이 약을 사용하면 태아에 손상을 줄 수도 있으므로 카페시타빈은 사람에서 최기형성 유발 가능물질로 간주되어야 한다. 따라서 임신 중 이 약의 사용을 금한다. 임신기간 중에 이 약을 복용하였거나 이 약물치료 동안 임신이 된 경우에는 태아에 줄 수 있는 위해를 환자에게 주지시켜야 한다.
3) 이 약을 복용하는 여성 및 남성은 피임토록 한다.
4) 이 약이 모유 중으로 분비되는지는 알려지지 않으나 마우스에 이 약을 단회투여한 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 바람직하다.

8. 소아에 대한 투여

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

9. 고령자에 대한 투여

1) 고령자의 경우(>65세) 젊은 환자들에 비해 이 약의 부작용이 보다 현저하게 나타나므로 주의깊게 모니터하는 것이 바람직하다.
2) 나이가 카페시타빈 및 그 대사체의 약물동력학에 미치는 영향에 대한 별도 연구는 실시되지 않았다. 80세이상의 환자들은 3급 또는 4급 위장관계 부작용을 더 많이 겪을 수 있다.
3) 고령환자는 약리학적으로 5-FU의 독성에 더 민감할 수도 있으므로 고령자에게 이 약 투여시에는 이 약의 부작용 모니터링에 특히 주의해야 한다.

10. 과량투여

1) 이 약의 임상시험에서는 과량투여로 인한 부작용이 보고되지 않았다. 최대내량(3514mg/m²/일) 투약환자로부터 입수된 경험에 근거하면 단회과량투여시 발생할 것으로 예상되는 부작용은 구역, 구토, 설사, 위장관 자극 및 출혈, 골수 억제이다. 과량투여시에는 임상증상을 교정하기 위한 일반적인 대증요법들이 사용되며 임상경험은 보고된 바 없지만, 카페시타빈의 저분자대사물인 5-DFUR의 순환 농도 저하를 위해 투석이 도움이 될 수도 있다.
2) 이 약을 2000mg/kg 용량까지 마우스, 랫트, 원숭이에 단회 투여시 치사례는 없었다 (사람 1일 권장량 < mg/m²>의 2.4, 4.8 및 9.6배).

11. 운전 및 기계조작능력에 대한 영향

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

12. 보관 및 취급상의 주의

1) 30℃ 이상에서 보관하지 않는다.
2) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
3) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.

13. 기타

1) 환자를 위한 정보: 환자 및 환자 보호자에게 이 약으로 인해 나타날 수 있는 부작용, 특히 구역, 구토, 설사 및 수족증후군에 대하여 알려주어야 하며, 치료도중 환자 개인별로 용량조절이 필요함도 알려주어야 한다 (용법·용량 참조). 이 약 투여시 흔히 나타나는 2급 독성을 환자들이 인식하도록 도와주어야 한다
 (1) 설사: 2급 설사 (1일 배변횟수, 4~6회로 증가 또는 야간 배변) 또는 그 이상의 설사가 나타나면, 이 약의 투여를 즉시 중단하도록 해야한다. 표준 설사치료법 (예: 로페라미드 투여)이 권장된다.
 (2) 구역: 2급 구역 (음식물 섭취가 매우 감소되나 간헐적으로 섭취 가능) 또는 그 이상의 구역이 나타나면 이 약의 투여를 즉시 중단하도록 해야 한다. 구역에 대한 대증요법 실시가 권장된다.
 (3) 구토: 2급 구토 (24시간내에 2 - 5회 발생) 또는 그 이상의 구토가 나타나면 이 약의 투여를 중단토록 해야 한다. 구토에 대한 대증요법 실시가 권장된다.
 (4) 수족증후군: 2급 수족증후군 (동통성 홍반을 수반하는 손 및/또는 발의 종창으로서 불편을 초래하여 환자의 일상활동에 영향을 미침) 또는 그 이상의 수족증후군이 나타나면 이 약의 투여를 즉시 중단토록 해야 한다.
 (5) 구내염: 2급 구내염 (구강 또는 혀에 동통성 홍반, 부종 또는 궤양이 나타나나 먹을 수는 있음) 또는 그 이상의 구내염이 나타나면 이 약의 투여를 즉시 중단토록 해야 한다(용법·용량 참조).
 (6) 발열 및 호중구 감소: 38℃ 이상 발열시나 감염증 가능 증거가 있을 경우에는 담당의사와 상담토록 해야 한다.
 (7) 약물-음식 상호작용: 모든 임상시험에서 환자들은 식후 30분 이내에 이 약을 복용토록 하였다. 현재의 유효성 및 안전성 자료는 식사와 함께 투여시 얻어진 것들로서 이 약은 식사시 투여가 권장된다 (용법·용량 참조).
2) 마우스에 대한 수태능 및 초기배 발생시험에서 760mg/kg/일을 투여할 때 수컷동물에서 수태능 감소, 고환 및 부고환 중량 감소, 정모세포 및 정자세포수 감소를 포함하는 퇴행성 고환변화를 나타내었으며, 암컷동물에서는 교배율 감소, 발정정지기간 증가 및 태자사망 증가를 나타내었다.
3) 마우스를 이용한 배·태자 발생독성시험에서 이 약 198mg/kg/일을 기관형성 기간 동안 투여할 때 구개열, 무안구증, 소안구증, 다지증, 합지증, 꼬리의 비틀림(kinky tail), 뇌실확장 등의 최기형성과 배자사망을 유발하였다. 약물동력학적 시험에서 이 용량은 일일권장량을 투여한 환자에서 5-DFUR의 AUC의 0.2배에 상응하는 농도이다.
4) 원숭이를 이용한 배·태자 발생독성시험에서 이 약 90mg/kg/일을 투여할 때 배자사망을 일으켰다. 이 용량은 일일권장량을 투여한 환자에서 5-DFUR의 AUC의 0.6배에 상응하는 농도이다.
5) 동물시험결과 면역기능을 저해할 것으로 나타났다.
6) 전임상시험결과, 사람 말초혈액임파구를 이용한 염색체이상시험에서 대사활성계가 없을 때 통계적으로 유의한 염색체구조이상을 나타내었다.

[저장방법 및 사용기간] 밀폐용기, 실온(1~30℃)보관
사용기간: 제조일로부터 36개월

[포장단위] 120정

※ 주의

1. 의약품을 어린이 손에 닿지 않게 보관하십시오.
2. 정해진 용법·용량을 준수하여 사용하십시오.
3. 의약품을 사용하기 전에 사용자께서는 첨부문서를 주의 깊게 읽으시고, 의약품과 함께 보관하십시오.
4. 의약품을 원래 용기에서 꺼내어 다른 용기에 보관하는 것은 의약품 오용(잘못사용)에 의한 사고 발생이나 의약품 품질 저하의 원인이 될수 있으므로 원래의 용기에 넣어 보관하십시오.
5. 사용기한이 지난 의약품은 사용하지 마십시오.

[취급상의 주의사항]

1. 본 의약품은 엄격한 품질관리를 필한 제품입니다. 만약 구입시 변질, 변패 또는 오손된 제품이 발견될 경우에는 구입처를 통하여 교환하여 드립니다.
2. 의약품 정보는 식품의약품안전처 온라인의약도서관(http://drug.mfds.go.kr)을 참조하세요

제조자
Remedica Ltd.
Ahamon Street. Limassol Industrial Estate, 3056, Limassol, Cyprus

수입자
알보젠코리아주식회사
충남 공주시 정안면 정안농공단지길 55-8
소비자상담: 080-729-5800

작성년월일: 2015년 11월 03일
이 첨부문서 (2015년 11월 03일)이후 변경된 내용은 이지드럭(http://ezdrug.mfds.go.kr) → [정보마당] - [의약품정보] 란에서 확인할 수 있습니다.

KOREA PHARMACEUTICAL INFORMATION CENTER