

파세론^주

(팔로노세트론염산염)

전문약품

최토제, 진토제

※ 의약품은 사용하기기 전에 첨부서류를 주의 깊게 읽고, 의약품과 함께 보관하십시오.

[조성·성상]

1. 원료약품 및 그 분량 : 이 약 1mL 중

■ 유효성분 : 팔로노세트론염산염(별규) 0.056mg(팔로노세트론으로서 0.05밀리그램)

■ 기타첨가제 : D-만니톨, 수산화나트륨, 시트르산나트륨수화물, 시트르산수화물, 염산, 티오향산나트륨수화물

■ 용제 : 주사용수

2. 성상 : 무색투명한 액이 들어있는 무색투명한 프리필드시린지

[효능·효과]

성인

1. 중등도와 심한 구토 유발성 항암 화학요법제의 초기 및 반복적인 치료에 의해 유발되는 급성 구역 및 구토의 예방

2. 중등도의 구토 유발성 항암 화학요법제의 초기 및 반복적인 치료에 의해 유발되는 지연형 구역 및 구토의 예방

3. 수술 후 24시간까지의 구역 및 구토의 예방

4. 수술 후 구역 및 구토의 치료

소아

1. 중등도와 심한 구토 유발성 항암 화학요법제의 초기 및 반복적인 치료에 의해 유발되는 급성 구역 및 구토의 예방

[용법·용량]

1. 성인

1) 항암 화학요법에 의해 유발되는 구역 및 구토의 예방 : 화학요법 시작 30분 전에 팔로노세트론 0.25 mg을 1회 30초 이상에 걸쳐 정맥 주사한다.

2) 수술 후 구역 및 구토의 예방 : 마취유도 직전 0.075 mg을 1회 10초 이상에 걸쳐 정맥 주사한다. 다른 항구토제와 마찬가지로 수술 후 구역 및 구토가 유발될 가능성이 낮다고 예상되는 환자에게

전체적으로 투여하는 것은 권장 되지 않는다. 수술 후 구역 및 구토를 피해야하는 환자에게는, 수술 후 구역 및 구토가 발생할 확률이 낮더라도 이 약의 투여를 권장한다.

3) 수술 후 구역 및 구토의 치료 : 구역 및 구토가 나타나는 즉시 0.075 mg을 1회 10초 이상에 걸쳐 정맥 주사한다.

2. 소아 (2개월 이상)

1) 항암 화학요법에 의해 유발되는 급성 구역 및 구토의 예방 : 화학요법 시작 30분 전에 팔로노세트론 0.02mg/kg(최대 1.5mg)을 1회 15분 이상에 걸쳐 정맥 정맥주사한다.

신생아에서 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다(자료가 없다).

영아(2개월 미만)에서 항암 화학요법에 의해 유발되는 구역 및 구토 예방에 대한 이 약의 사용에 관한 자료는 제한적이다.

3. 고령자, 간장애 환자 및 신장애 환자에게 별도의 용량조절은 필요치 않다. 투석중인 말기신장애 환자에 대한 임상자료는 없다.

이 약은 다른 약물과 혼합해서는 안된다.

이 약의 투여 전후에 주입관에 생리식염수를 흘려준다.

[사용상의 주의사항]

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약 및 구성 성분에 과민증이 있는 환자

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 다른 선택적인 5-HT3 수용체 길항제에 과민반응을 나타낸 환자는 이 약에도 과민반응을 나타낼 수 있다.

2) 이 약은 대장 통과시간을 연장시키므로 변비 병력이 있거나 이급성 장폐색의 증상이 있는 환자는 신중히 모니터링 되어야 한다.

3. 다른 세로토닌성 약물(선택적 세로토닌 재흡수 억제제(SSRI)와 세로토닌 노르아드레날린 재흡수 억제제(SNRI) 등을 투여받고 있는 환자(일반적투여량 4.5) 참조)

3. 이상반응

1) 항암 화학요법에 의해 유발되는 구역 및 구토

① 성인

② 중등도와 심한 구토 유발성의 항암 화학요법에 의해 발현되는 구역·구토를 예방하기 위한 임상시험에서 1374명의 환자에게 팔로노세트론이 투여되었다. 팔로노세트론 이상반응은 발생빈도 및 중상정도 측면에서 온다세트론, 돌라세트론과 유사하였다. 2% 이상의 환자에서 발현율을 보인 이상반응은 표 1과 같다.

표 1 : 항암 화학요법에 의해 유발되는 구역 및 구토 임상시험에서 2% 이상 관찰된 이상반응

이상반응	팔로노세트론 0.25 mg M(n=633)	온다세트론 32 mg M(n=410)	돌라세트론 100 mg M(n=194)
두통	60(9%)	34(8%)	32(16%)
변비	29(5%)	8(2%)	12(6%)
설사	8(1%)	7(2%)	4(2%)
어지럼증	8(1%)	9(2%)	4(2%)
피로감	3(1% 미만)	4(1%)	4(2%)
복부통증	1(1% 미만)	2(1% 미만)	3(2%)
불면증	1(1% 미만)	3(1%)	3(2%)

② 다른 시험에서 약 0.75 mg (항암 화학요법에 의해 유발되는 구역 및 구토의 예방을 위한 권장용량의 3배)의 팔로노세트론을 단회 투여했을 때 두 명의 참가자가 심한 변비를 경험하였다. 이 중 한 명은 수술 후 구역·구토 임상시험에서 10 ug/kg을 경구투여하였고, 다른 한 명은 약물동태 연구에서 0.75 mg을 정맥주사하였다.

③ 이 약을 항암 화학요법제 치료를 병용하고 있는 성인환자에게 투여했을 때 다음과 같은 이상반응이 나타났으며, 치료와의 관련성 여부가 연구자들에 의해 평가되었다.

— 심혈관계: 비정상성 빈맥, 사맥, 저혈압 (1%)

— 피부: 알러지성 피부염, 발진 (1% 미만)

— 눈/귀: 말미, 이명, 눈의 작열감, 약시 (1% 미만)

— 소화기계: 설사 (1%), 소화불량, 복통, 구강건조, 목감질, 복부팽만감 (1% 미만)

— 전신: 식욕 (1%), 피로, 발열, 전신 열감, 유사 감작증후군(like syndrome) (1% 미만)

— 간: 일시적이며 무증상인 AST 그리고/또는 ALT 및 빌리루빈의 증가 (1% 미만), 이러한 변화들은 심한 구토 유발성 화학요법제를 투여받은 환자에서 주로 나타났다.

— 대사: 고칼륨혈증 (1%), 전해질 변동, 고혈당, 대사성 산증, 당뇨(glycosuria), 식욕감소, 식욕부진 (1% 미만)

— 골격기계: 관절통 (1% 미만)

— 신경계: 어지럼증 (1%), 졸림, 불면증, 과다수면, 지각이상 (1% 미만)

— 정신계: 불안(1%), 행복감 (1% 미만)

— 비뇨기계: 뇨정제 (1% 미만)

— 혈관계: 장맥박색, 정맥확장 (1% 미만)

④ 국내외 임상시험에서(n=179) 외국 임상시험에서는 관찰되지 않았으나 시험약과의 관련성을 배제할 수 없는 이상반응으로서 호중구감소증(1% 미만) 및 가려움증(1.7%)이 보고되었다.

(2) 소아 (2개월 이상)

항암 화학요법에 의해 발현되는 구역·구토를 예방하기 위한 임상시험에서 163명의 소아 암환자에게 첫 번째 투여의 화학요법을 시작하기 30분전 팔로노세트론 20mcg/kg (최대 1.5mg)을 1회 정맥 정맥주여 했다. 환자의 평균 나이는 8.4세(2개월 ~ 16.9세)이며, 남성이46%, 백인이 93%였다.

팔로노세트론에 의해 발생된 것으로 보고된 이상반응은 다음과 같다.

— 신경계: 두통, 어지럼증, 이상운동증 (1%미만)

— 전신: 투여부위통증 (1% 미만)

— 피부: 알러지성 피부염, 피부질환 (1% 미만)

임상시험에서 이상반응은 4주까지의 팔로노세트론 투여 소아환자에 대해 평가되었다. 2~4주에 팔로노세트론에 의해 추가로 발생된 것으로 보고된 이상반응은 다음과 같다.

— 심혈관계: QT 연장 (1% 미만)

— 위장관계: 설사 (1% 미만)

— 대사 및 영양이상: 탈수 (1% 미만)

2) 수술 후 구역 및 구토의 예방

(1) 12의 2상 임상시험과 22의 3상 무작위배정 위약대조 임상시험에서 마취유도 직전 이 약 0.075 mg을 정맥주사 받은 성인에서 2% 이상의 빈도로 보고된 이상반응은 표 2와 같다. 팔로노세트론과 위약 투여군 간의 이상반응 발현율의 차이는 없었다. 이들 중 일부 이상반응은 수술 환자에게 수술 전후 또는 수술 중에 병용 투여한 약물들과 상관관계가 있거나 이 약물들에 의해 악화되었다. 수술 후 구역·구토 환자에서 QTc 간격에 대하여 팔로노세트론과 위약간의 차이는 없는 것으로 나타났다.

표 2 : 수술 후 구역 및 구토의 예방 임상시험에서 2% 이상 관찰된 이상반응

이상반응	팔로노세트론 0.075 mg(N=336)	위약(N=368)
심전도 QT연장	16(5%)	11(3%)
사맥	13(4%)	16(4%)
두통	11(3%)	14(4%)
변비	8(2%)	11(3%)

(2) 이 약을 수술 전후 및 수술 중에 마취제를 포함한 다른 약제를 병용하고 있는 성인 환자에게 투여했을 때 다음과 같은 이상반응이 나타났으며, 치료와의 관련성 여부가 연구자들에 의해 평가되었다.

— 심혈관계: 심전도 QTc 연장, 동성 사맥, 빈맥 (1%), 팔압하락, 저혈압, 고혈압, 부정맥, 심실상성 주기와수축, 전신 부종, 심전도 T파 진폭 감소, 혈소판수 저하 (1%), 이 이상반응들의 발현율은 위약과 차이가 나지 않았다.

— 피부: 가려움증 (1%)

— 소화기계: 복부팽만감 (1%), 구강건조, 삼복부 통증, 타액 과다분비, 소화불량, 설사, 소장 운동성 저하 (1% 미만)

— 전신: 오한 (1% 미만)

— 간: AST 그리고/또는 ALT 증가 (1%), 간 효소 수치 증가 (1% 미만)

— 대사: 저칼륨혈증, 식욕부진 (1% 미만)

— 신경계: 어지럼증 (1% 미만)

— 호흡기계: 호흡저하, 후두경련 (1% 미만)

— 비뇨기계: 뇨정제 (1%)

3) 수술 후 구역 및 구토의 치료

(1) 국내외 3상 무작위배정 위약대조 임상시험에서 보고된 이상반응과 약물치료와의 상관관계를 분석한 결과, 위약군에서 1건의 불면증이 약물치료와 관련이 있는 것으로 평가되었고, 이 외의 이상반응은 관련이 없는 것으로 평가되었다.

(2) 국내외 3상 무작위배정 위약대조 임상시험에서 수술 후 구역 및 구토가 나타나는 즉시 이 약 0.075mg을 정맥주사 받은 성인에서 1% 이상의 빈도로 보고된 이상반응은 다음과 같으며, 이 약과 관련 있는 이상반응은 없는 것으로 평가되었다.

— 매우 흔하게 : ≥10% (≥1/10)

— 흔하게 : ≥1% 이고 (10% (≥1/10) 이고 (<1/10)

— 흔함 및 빈번계: 흔하게 빈함

— 대사 및 영양계: 흔하게 탈수, 전해질 불균형

— 정신계: 매우 흔하게 불면증

— 신경계: 매우 흔하게 어지럼증, 두통

— 혈관계: 흔하게 저혈압

— 호흡기계: 흔하게 기침, 잦은 기침

— 위장관계: 매우 흔하게 설사, 변비, 흔하게 복부 팽만, 복통

— 피부: 흔하게 가려움증, 두드러기

— 근육계: 흔하게 어깨 통증 등 통증, 어깨 불편함, 근골격 통증, 근육통, 극심한 통증

— 비비생식기계: 흔하게 방광확장증, 요도 장애

— 이비인후과기계: 흔하게 이통

— 전신: 매우 흔하게 피로, 흔하게 발열, 가슴 불편함, 수술후 통증, 오한

— 수술 후 합병증: 매우 흔하게 시술 통증, 흔하게 수술후 변비, 상처 분비물

4) 해외 시판후 조사에서 항암 화학요법에 의해 유발되는 구역 및 구토를 위해 이 약 0.25 mg을 투여했을 때 매우 드물게 (0.01% 미만) 과민반응 및 주사부위 반응(자열감, 경결, 불쾌감 및 통증)이 보고되었다. 이 이상반응들은 전체 사용자 수가 분명하지 않은 집단에서 자발적으로 보고된 것이라며, 발현율을 정확히 예측하거나 이 약과의 인과관계를 확립하기가 어렵다.

5) 국내 시판 후 조사

(1) 항암 화학요법에 의해 유발되는 구역 및 구토

국내에서 재상시를 위하여 6년 동안 7,755명의 성인을 대상으로 실시한 시판 후 사용성적조사결과 유해사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 30.84%(2,392명, 5,766건)으로 보고되었고, 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응 발현율은 10.92% (847명, 1,833건)으로 보고되었다.

중대한 유해사례는 인과관계와 상관없이 0.45%(35명, 74건)으로 백혈구감소증 0.17%(13명, 35건), 호중구감소 0.12%(9명, 11건), 전신쇠약 0.05%(4명, 5건) 순으로 보고되었고, 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응은 0.04%(3명, 3건)으로 사망, 설사, 오심이 각 1건씩 보고되었다.

예상하지 못한 유해사례는 인과관계와 상관없이 23.65%(1,834명, 3,437건)으로 오심 12.7%(985명, 1,009건), 구토 2.85%(227명, 225건), 구배염 2.62%(203명, 206건) 순으로 보고되었고, 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응은 7.31%(667명, 1,008건)으로, BUN 증가, 가래질환, 가슴불쾌감, 가슴통증, 간독성작용, 객혈, 거드랑통증, 결핵, 고콜레스테롤혈증, 골반통증, 과다배설작용, 무감각, 무력증, 미각이상, 구강염, 근육통, 급성 신기능이상, 급성, 노령증, 단핵구증기증, 두근거림, 두드러기, 두근, 동통증, 말초가, 말림, 림프부종, 마른기침, 명치불편, 목/어깨통증, 무감각, 무력증, 미각이상, 사할성호중구감소증, 복부불편감, 신장질환의 발작, 방광염, 배뇨곤란, 부스럼, 부종, 빈뇨, 빈혈, 사망, 시지통증, 삼기도관염, 순박/발바닥, 흉만간지각이상증, 손발발진화, 수술후통증, 현소리, 시야흐림, 신장독성, 신장병증, 신장애, 아지발, 발광홍조, 여드름, 여성혈류부통증, 연하곤란, 열구지통증, 오심, 오한, 인후염, 입발열장애, 입통증, 잇몸염, 잇몸출혈, 치열구강소, 전신부종, 전막염, 침염, 체중감소, 체중증가, 혈장전소, 치아손상, 치질, 치통, 고강간, 구술혈, 코피, 콧물, 말고, 통증, 편두통, 배림, 피부간진, 피부발진, 하음, 항문출혈, 항문통증, 협소, 협변, 호산구증가증, 호중구증가증, 호르몬곤란, 흉만, 흉조, 흉막삼출이 보고되었다.

(2) 수술 후 구역 및 구토의 예방

국내에서 재상시를 위하여 6년 동안 20,415명의 성인을 대상으로 실시한 시판 후 사용성적조사결과 유해사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 8.39%(1,712명, 2,403건)으로 보고되었고, 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응 발현율은 3.54% (723명, 951건)으로 보고되었다.

중대한 유해사례는 인과관계와 상관없이 0.016%(3명, 3건)으로 급성신부전, 두통, 쇼크 각 0.005%(1명, 1건) 보고되었고, 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응으로 두통이 보고되었다. 예상하지 못한 유해사례는 인과관계와 상관없이 1.39%(1,067명, 973건)으로 오심 3.3%(674명, 675건), 구토 0.81% (165명), 구역질 0.08%(17명, 17건)순으로 보고되었고, 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응은 0.45%(36명, 35건)으로, 가슴통증, 구역질, 구토, 두근거림, 두근, 잠증가, 말초부종, 무감각, 발진, 빈뇨, 심방심실차단, 심장질환, 오심, 응고시간증가, 인후염, 졸림, 전진, 치통, 프로트롬빈시간지연, 프로트롬빈 혈당도 감소, 호르몬곤란, 흉조가 보고되었다.

4. 일반적 주의

1) 운전 및 기계 조작에는 미치는 영향에 대해 실시된 시험은 없다. 그러나 이 약은 어지러움, 졸음 및 피로를 유발할 수 있으므로, 환자는 운전 및 기계 조작시 주의하여야 한다.

2) 항암 화학요법에 의해 유발되는 구역 및 구토 환자를 대상으로 한 임상시험에서 혈압, 심박동, 심전도 파라메터(QTc 포함)에 대한 팔로노세트론의 영향은 온다세트론 및 돌라세트론과 유사하였다. 간장기능을 대상으로 0.25, 0.75, 2.25 mg을 단회 정맥주사한 위약 및 혈당상조 임상시험(n=22)에서 팔로노세트론은 모든 용량에서 임상적으로 유의하게 QTc 간격을 연장하지 않았다. 그러나, QT 간격을 증가시킬 수 있는 약물과의 병용 시 주의하여야 하며, QT 간격이 연장되어 있거나 연장될 수 있는 기능성을 가진 환자에게는 주의하여야 한다.

3) 이 약의 수술 후 24시간 이상의 구역 및 구토 예방 효과는 입증되지 않았다.

4) 수술 후 구역 및 구토의 치료는 투여 후 24시간까지 완전반응율이 위약에 비해 유의함이 입증되었다.

5) 동질제일형약물(5-HT3 수용체 길항제)과 다른 세로토닌성 약물(선택적 세로토닌 재흡수 억제제(SSRI)와 세로토닌 노르아드레날린 재흡수 억제제(SNRI) 등의 병용투여 이후 세로토닌 증후군(정신상태 변화, 자율신경기장애, 신경근과 이상을 포함)에 대한 보고가 있었다. 이 약과 다른 세로토닌성 약물의 병용투여가 임상적으로 정당화된다면 환자에 대한 적절한 관리이 권고된다.

5. 상호작용

1) 팔로노세트론은 신장 배설과 CYP 효소를 매개로 한 대사 경로를 통해서 체내로부터 제거된다. 이 약은 주로 CYP2D6에 의해 대사되며, CYP3A4 및 CYP1A2에 의해 일부 대사된다.

2) In vitro 시험에서 팔로노세트론은 CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2D6, CYP2E1 및 CYP3A4/5의 활동을 저해하지 않으며, CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4/5의 활동을 유도하지 않는다고 일러져있다 (CYP2C19는 연구되지 않았다). 따라서 임상적으로 유의성있는 약물상호작용이 나타날 가능성은 낮다.

3) 간장기능을 개선한 것으로 팔로노세트론 0.25 mg 정맥주사와 맥스메탄 20 mg 정맥주사를 병용 시, 두 약물 간에 역동학적 상호작용이 관찰되지 않았다.

4) 간장기능을 개선한 것으로 팔로노세트론 0.25 mg을 제일에 정맥주사하고, 아프레피탄(aprepitant)을 3일간 각각 125 mg, 80 mg, 80 mg 경구 투여 시, 팔로노세트론의 역동학적 파라미터에 유의성 있는 변화가 없었다 (AUC: 변동 없음, Cmax : 15% 증가)

5) 건강한 사람을 대상으로 팔로노세트론 0.75 mg을 단회정맥주사하고 메토프로라미드(metoprodramide)를 매일 4회 10 mg 씩 경구투여했을 때, 역동학적으로 유의성 있는 어떠한 상호작용도 나타나지 않았다.

6) 임상시험에서 이 약은 코르티코스테로이드, 진통제, 항구토/항구역제, 항경련제, 그리고 항콜린성 약물과 함께 투약했을 때 상호작용이 나타나지 않았다.

7) 위중증환자를 이용한 시험에서 팔로노세트론은 9종의 항암화학요법제(시스플라틴, 사이클로포스파마이드, 티타라빈, 독소루비신, 미토마이신 C)의 항암활성을 저해하지 않았다.

8) 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(SSRI)와 세로토닌 노르아드레날린 재흡수 억제제(SNRI) 등의 다른 세로토닌성 약물과 동질제일형약물(5-HT3 수용체 길항제)의 병용투여 이후 세로토닌 증후군(정신상태 변화, 자율신경기장애, 신경근과 이상을 포함)에 대한 보고가 있었다.

6. 일반 및 수유부에 대한 투여

1) 최기침제 : 키와고디 B

랫트에 60 mg/kg/day(체표면적 기준으로 사람에게서 임상관장 정맥 투여 용량의 1094배)까지 경구투여하고, 토끼에 60 mg/kg/day (체표면적 기준으로 사람에게서 임상관장 정맥 투여 용량의 3789 배)까지 경구투여한 최기침성시험 결과, 이 약으로 인한 수태성 장애 또는 태자에 대한 유해영향을 관찰되지 않았다. 그러나 임신부용 대상으로 한 적절하고 잘 조절된 임상시험이 실시된 바 없다. 동물용 신장오 한 생식독성시험 결과로부터 사람에게 나타나는 반응을 항상 예측할 수 있는 것이 아니므로, 이 약은 꼭 필요한 임신부에게 사용해야 한다.

2) 출산 중의 태아에 투여된 바 없으므로, 산모나 신생아의 영향은 알려져 있지 않다.

3) 팔로노세트론의 유증으로의 이행 여부는 알 수 없다. 많은 약물들이 유증으로 이행하고, 유아에게 심각한 이상반응의 가능성이 있고, 젖드에 대한 발암성 시험에서 팔로노세트론으로 인한 종양유발 가능성은 보였으므로 수유부인 경우 약물의 중요성을 판단하여 수유 중단 또는 투약 중단 여부를 결정해야 한다.

7. 소아에 대한 투여

1) 항암화학요법에 의해 유발되는 구역 및 구토에서 신생아에 대한 안전성과 유효성은 확립되지 않았다.

2) 수술 후 구역 및 구토에서 18세 이하 소아에 대한 안전성과 유효성은 확립되지 않았다.

8. 고령자에 대한 투여

인간모집도에 대한 역동학 분석에 따르면 65세 이상의 고령자와 18세에서 64세까지의 환자 간에 팔로노세트론의 약물동태 차이는 없었다. 항암요법제에 의해 유발되는 구역 및 구토 임상시험에 참가한 성인 및 환자 1374명 중, 316명(23%)이 65세 이상이었고, 71명(5%)이 75세 이상이었다. 이들 환자군에서 안전성 또는 유해성에 차이가 관찰되지 않았으나, 매우 민감한 반응을 보이는 고령자들은 이 시험에서 제외되었다. 고령 환자에 대한 용량 조절이나 특별한 모니터링은 필요하지 않다. 수술 후 구역 및 구토 임상시험에 참가한 성인 환자 1520 명 중, 73명(5%)이 65세 이상이었다. 이 임상시험에서 일일 고령에서 민감성이 높아진 기능성을 배제할 수 없었으나, 연령군 간에 전반적인 안전성 차이를 보이지 않았다. 항암 화학요법에 의해 유발되는 구역 및 구토에 대해 고령자에서 유증성에 차이가 없었으며, 수술 후 구역 및 구토에 대한 효과에서도 차이가 예상되지 않는다. 하지만, 고령자에서 이 약의 유효성이 적절히 평가된 임상자료는 없다.

9. 과량투여시의 처리

이 약에 대해 알려진 해독제는 없다. 과량투여는 보조적 치료와 함께 관리되어야 한다. 용량 결정 시험의 일부분으로, 60명의 성인 암환자가 이 약 90 ug/kg (6 mg)과 동일한 용량을 투여 받았다. 이것은 권장정맥용량인 0.25 mg의 25배에 달하는 용량이다. 이 용량군은 다른 용량군과 비교할 때, 이상반응 발생률이 비슷했고, 어떠한 용량-반응 효과도 관찰되지 않았다. 투석시험은 실시되지 않았으나, 본관용액(vol)이 크기 때문에 투석에 투여하는 효과적인 치료기 아니다. 젖드와 마우스에서는 이 약 30 mg/kg(체표면적으로 근거하여 사람에게 투여되는 용량의 947배)(474배/마우스)에 해당하는 용량을 단회 정맥 투여했을 때, 치명적이었다. 주된 독성 증상은 경련, 습가름, 창백, 청색증 및 허탈 등이었다.

10. 반파 및 취급상의 주의사항

1) 동결을 피하고 차광하여 실온(1~30℃)에서 보관한다.

2) 이 약의 투여 전, 이들 용액+변색 여부를 육안으로 확인하여야 한다.

3) 냉장 후 남은 용액은 폐기하여야 한다.

11. 기타

1) CO-마우스를 이용한 104주 발암성시험에서, 이 약을 10, 30 및 60 mg/kg/day 용량으로 경구투여 하였을 때 종양을 유발시키지 않았다. 최고용량을 투여한 경우 전신노출도는 사람에게 대한 권장용량인 0.25 mg 용량에서의 인체 노출도(AUC=29.8 mg·h/mL)의 150 ~ 289배에 해당하였다. Sprague-Dawley 랫드를 이용한 104주 동안의 발암성 시험에서 이 약은 수컷 및 암컷에 각각 15, 30 및 60 mg/kg/day 및 15, 45 및 90 mg/kg/day 용량으로 경구투여되었다. 최고용량에서의 전신노출도는 사람에게 대한 권장용량에서의 인체노출도(Plasma AUC)의 137 ~ 308배에 해당하였다. 수컷 랫드에서 이 약 투여에 의해 부신양성세포종(adenral benign pheochromoma), 양상체와 악성복합세포종(combined benign and malignant pheochromocytoma)의 발생이 증가되었으며 해당세포종전선(ol pancreatic islet cell adenoma) 및 해당세포종 복합 선종, 암종, 뇌하수체 선종의 발생빈도가 증가하였었다.

C-cell 선종 및 복합 선종 : 암종의 발생빈도가 증가하였었다.

C-이 약은 Ames test, CHO세포 (CHO/HGPRF)를 이용한 돌연변이 시험, 간세포를 이용한 UDS (unscheduled DNA synthesis) 시험 또는 마우스 소핵체도 시험을 통해 유전독성을 나타내지 않았다. 그러나 CHO 세포를 이용한 chromosome aberration test 결과 역음성상 효과도 보였다.

3) 이 약 60 mg/kg/day (체표면적 기준 으로 사람 정맥 투여 권장 용량의 1894배) 용량까지 경구 투여한 결과, 알약 수컷 랫드의 수태능 및 번식 행위에 영향을 미치지 않았다.