

**Baxter**

|      |            |       |
|------|------------|-------|
| I.V. | 약효분류       | 전문약약품 |
|      | 421：항악성종양제 |       |

## 엔독산주 500mgEndoxan Injection 500mg(시클로포스파미드)

#### ■ 원료약품 및 그 분량

##### 1바이알용

- 유효성분：시클로포스파미드(EP).....534.5mg (시클로포스파미드 부수물로서 500mg)

#### ■ 성상

흰색의 결정성 가루가 무색투명한 바이알에 든 주사제.

#### ■ 효능·효과

- 악성림프종
- 다발성골수종
- 백혈병
- 신장모세혈관
- 난소암
- 방광암
- 유방암

#### ■ 용법·용량

이 약은 병의 지속적인 경과 또는 경과유도를 목적으로 다음과 같이 투여한다.

##### 1. 유도요법

- 혈액학적 결함이 없는 환자에 적용하는 최초 정맥 투여량은 시클로포스파미드 무수물로서 1,600 ~ 2,000 mg/m<sup>2</sup> 으로 투여하거나 환자의 내약성에 따라 2 ~ 5일 휴한 1일 400 ~ 800 mg<sup>2</sup> 으로 투여한다.
- 이전 X선 치료 또는 세포독성 약물과 같이 골수의 기능을 감소시킬 수 있는 항암제 투여 환자의 골수에 중량이 침윤된 환자는 최초 투여량을 1/2 ~ 1/3로 감량하여 투여한다.
- 투여량과 관련하여 백혈구감소증이 나타나지 않는 일반적인 환자로 이 약 투여 후 7 ~ 10일 경과 후부터 회복된다. 백혈구 수는 유도기간 중 저점이 관찰하여야 한다.

##### 2. 유지요법

- 종양발육을 지연 또는 억제하기 위한 유지량은 아래와 같다.
  - 1일 400 ~ 600 mg/m<sup>2</sup> 을 7 ~ 10일마다 정맥투여
  - 1일 120 ~ 200 mg/m<sup>2</sup> 을 주 2회 정맥투여
- 질량이나 약제 외에 비정상적으로 민감한 것이 아니라면 환자가 타당성 있게 견딜 수 있는 최대 유지량으로 투여할 수 있다.
- 일반적으로 총 백혈구수 또는 과립구수는 용량 조절시 객관적 지침이 되는데, 백혈구수가 2,000/mm<sup>3</sup> 이하가 되거나 과립구수가 1,000/mm<sup>3</sup> 이하가 되면 감염의 위험이 높아지므로 백혈구수 또는 과립구수가 이 이상으로 회복될 때까지 일시 투여를 중지할 것을 권장한다.

#### ■ 사용상의 주의사항

- 경고**  
**이 약과 펜토스타틴과의 병용 시 심독성이 나타나 사망한 사례 보고가 있으므로 이 약과 펜토스타틴을 병용하지 않는다.**

- 다음 환자에게 투여하지 말 것
  - 펜토스타틴을 투여 중인 환자
  - 감염증이 있는 환자
  - 중증 골수기능저하 환자(특히 이전에 세포독성약물 그리고/또는 방사선으로 치료를 받은 적이 있는 환자)
  - 방광염 환자
  - 요로유출폐색 환자
  - 약의 성분에 대해 과민반응의 병력이 있는 환자
  - 임부 및 수유부
  - 중증 간장애 환자
  - 중증 신장애 환자
- 다음 환자에게는 신중히 투여할 것
  - 간장애 환자(간장애가 악화될 수 있다.)
  - 신장애 환자(신장애가 악화될 수 있다.)
  - 수두 환자(지명적인 진성진맥이 나타날 수 있다.)
  - 골수억제 환자(골수억제가 심하게 나타날 수 있다.)
  - 고령자
  - 소아이상반응의 발현에 특히 주의한다.)
  - 이성반응

단독으로 이 약을 투여 받은 환자들에서 용량제한독성은 골수억제와 요독성이다.
메스나 또는 강한 수화(hydration)를 통한 적절한 치료는 방광 독성의 빈도와 정도를 현저하게 감소시킬 수 있다.
다른 빈번한 이상반응은 탈모, 이 약을 투여 받은 환자들은 다음과 같은 이상반응을 경험할 수 있다.

| 발현부위                    | 매우 자주 <p>≥10%</p>           | 자주 <p>≥1% ~ &lt;10%</p>                 | 때때로 <p>≥0.1% ~ &lt;1%</p> | 드물게 <p>≥0.01% ~ &lt;0.1%</p>                                                                | 매우 드물게 <p>&lt;0.01% (가별사례 포함)</p>                                                                   |
|-------------------------|-----------------------------|-----------------------------------------|---------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 감염증                     |                             | 감염                                      | 폐렴, 패혈증                   |                                                                                             | 패혈성 쇼크                                                                                              |
| 양성 및 악성 신생물(낭종 및 폴립 포함) |                             |                                         |                           | 2차: 증양, 악성암, 골수이형성 변형 (myelodysplastic alterations), 오로양, 골성백혈병                             | 종양유해증후군                                                                                             |
| 혈액 및 림프계                | 골수억제, 백혈구감소증, 호중구감소증        | 혈성 호중구감소                                | 혈소판감소증, 빈혈                | <b>출혈</b>                                                                                   | 중혈모독증후군, 파혈증관대증, 림프관염증, 출혈 변화.                                                                      |
| 면역계                     | 면역억제                        |                                         | 아나필락시양 반응, 과민반응           |                                                                                             | 아나필락시양 쇼크                                                                                           |
| 내분비계                    |                             | 배란장애, 여성성 호르몬의 감소된 수치, 식욕부진             |                           | 비갑상샘 -배당장애, 갈수                                                                              | 항이노트론분비이상증후군(SIADH), 수분저류, 저나트륨혈증                                                                   |
| 정신신경계                   |                             |                                         |                           | 어지러움                                                                                        | 혼란, 경련, 감각이상, 미각장애, 감각이상                                                                            |
| 눈                       |                             |                                         |                           | 흐려보임                                                                                        | 시각장애, 안구건조증과 함께 나타나는 결막염 및 눈부름                                                                      |
| 심혈관계                    |                             | 심근경색, 심부전, 빈맥                           |                           | 부정맥, 심실부정맥, 심실위방정맥                                                                          | 심방세동, 심실세동, 심실증, 심근경색, 심정지, 심근관, 심장박동                                                               |
| 호흡기계                    |                             |                                         |                           | 기관지염, 호흡곤란, 기침, 간질성폐렴, 폐렴, 만성간질성폐염유증, 독성폐부종, 폐괴사증, 호흡부전, 만성 호중구관해증후군, 비특이성폐질환, 지산소증, 폐동맥고혈압 | 기관지염, 호흡곤란, 기침, 간질성폐렴, 폐렴, 만성간질성폐염유증, 독성폐부종, 폐괴사증, 호흡부전, 만성 호중구관해증후군, 비특이성폐질환, 지산소증, 폐동맥고혈압         |
| 소화기계                    | 구역, 구토                      |                                         |                           | 설사, 구내염, 변비, 복통                                                                             | 복수증, 위장, 출혈성구강염, 급성위장염                                                                              |
| 간 및 담도계                 |                             |                                         | 간기능장애, 간염                 |                                                                                             | 간경색발작후, 간종대, 황달, 간염바이러스소염                                                                           |
| 피부                      | 탈모                          | 대머리                                     | 발진, 피부염, 피부염증             |                                                                                             | 피부출혈양증후군(피트르스－콜라병), 피부발진, 피부독성증후군(리델증후군), 중증 피부부반응, 손바닥, 손톱, 발바닥의 변색, 염색성 가려움증, 방사선 치료를 받은 부위에서의 홍반 |
| 근골격계                    |                             |                                         |                           | 홍문근병증, 강변                                                                                   |                                                                                                     |
| 신장 및 비뇨기계               | 빈뇨증, 미세혈뇨증 (Microhematuria) | <b>출혈성 방광염, 육안적혈뇨증 (Macrohematuria)</b> |                           |                                                                                             | 오도일출혈, 방광벽 부종, 간질성 골염, 염유화 및 방광염의 경화, 신부전, 신장애                                                      |
| 생식기계                    |                             |                                         | 정자형성의 장애, 배란장애, 무월경       | 지속성: 성지부족증, 무정자증, 무월경                                                                       |                                                                                                     |
| 전신 및 투여부위               | <b>발열</b>                   | 추위, 무력성대, 피로, 어막, 권대, 근육약               |                           | 통증                                                                                          | 두통, 통증, 추사부반응 (예: 경맥증), 타기관부반응                                                                      |
| 검사                      |                             | CEGC 변화, LVEF 감소, LDH 증가, CRP증가         |                           | 간효소 증가, AST, ALT, γ-GTP, ALP, 빌리루빈 증가                                                       | 체중증가, 혈압강하, 크레아티닌치 상승                                                                               |
| 손상, 중독 및 생물학적 합병증       |                             |                                         |                           |                                                                                             | Radiation recall 피부염                                                                                |

- 감염증

자주 중증의 골수억제하는 패혈증으로 진행되는 폐렴과 같은 혈성염증후군 감소와 2차 감염(생명을 위협하는 감염)을 유발할 수 있는데, 이는 매우 드물게 치명적인 결과를 유발할 수 있다. CRP 증가, 발열 등은 감염증 반응 증세의 징후일 수 있다.
- 출혈증
  - (1) 이 약에 의해 유도된 심독성은 혈압의 작은 변화, ECG 변화 그리고 부정맥성 심근부전 LVEF를 동반한 2차 심근병증 그리고 심부전증 이르기 까지 광범위한 심독효과를 나타내며, 이는 매우 드물게 치명적인 결과를 초래할 수 있다.
  - 이 약의 심장독성의 임상적 증상들은 예를 들면 흉통 그리고 심성음 발생 등으로 표현될 수 있다.
  - 드물게 심실부정맥, 심실위방정맥이 보고되었다. 매우 드물게 심방 또는 심실세동 그리고 심정지가 이 약으로 치료 시 발생할 수 있다. 매우 드물게 심근관, 심박동 그리고 심근경색이 보고되었다.
  - 악성성 발동, 대서아성제에 동반하거나, 복합한 악성한 항암제 투여의 일환으로 고용량의 이 약 (세중 kg당 120 ~ 240 mg) 그리고/또는 다른 심독성 약물(예：펜토스타틴 또는 안드로스타이론) 투여 후에 높아질 수 있다.
  - (3) 이 약을 고용량 투여한 환자 중 죽은 예에서 증중 내지 때때로 치명적인 심부전이 이 약 최초 투여 후 수일 내에 발생하였다.
  - (4) 조증발작시점에서 출혈성 심근염을 보였으며 이 약을 고용량 투여하였을 때 심독성을 보인 환자들에서 심전도가 초음파심장영역에 의해 확증된 기타의 심장이상은 나타나지 않았다.
  - (5) 이 약은 특수투사법에 의해 유발된 심독성을 증가시킬 수 있다.
  - (6) 심독성의 증대는 심장부위에 사건의 방사선 치료를 받은 후에 나타날 수 있다.
- 2차 종양(양성 및 악성 신생물(낭종 및 폴립 포함))
  - (1) 2차 종양은 이 약 단독투여 또는 다른 항암제와 병용투여한 일부 환자에게서 나타났으며, 대부분 흔히 급성백혈병, 골수형성림프종, 방광종양, 오로양, 척수종신종양, 림프종신종양, 신수노반종양으로 나타났다. 또한, 췌도의 복강, 정맥벽이서며 및 마우스의 복강, 피하하어이서며에서 장기에 종양이 발생하였다는 보고가 있다.
  - (2) 2차 종양은 흔히 1차로 척수종양과 림프종신종양 및 림프적으로 관련된 것으로 생각되는 면역과경에서의 양성질환에 이 약을 투여한 환자에서 나타났다.
  - (3) 2차 방광암은 일반적으로 이전에 출혈성 방광염을 보였던 환자에서 나타났다. 동물실험에서 방광염의 위험성이 메스나의 적절한 투여에 의해 현저하게 감소될 수 있음이 증명되었다.
  - (4) 고도 화학요법에 민감한 종양의 빠른 반응에 기인한 종양유해증후군에 매우 드물게 보고되었다.
  - (5) 이 약과 환자의 종양발생 사이의 명백한 인과관계는 불분명하지만, 2차 종양발생의 가능성은 신뢰할 수 있는 자료를 근거로 밝혀진 것이므로 이 약 사용에 의한 유용성과 위험성 평가를 할에 있어 이러한 가능성을 고려해야 한다.

- 혈액

투여량에 따라 매우 자주 백혈구감소증, 호중구감소증, 출혈과 빈혈의 더 높은 위험성과 관련이 있는 혈소판감소증을 포함한 다른 정도의 골수억제가 발생할 수 있다. 백혈구와 혈소판 회귀치는 일반적으로 치료 1 ~ 2주내에 도달한다. 골수는 상대적으로 빨리 회복되고, 일반적인 경우 혈액응고 약 20일 후에 정상화된다. 빈혈은 일반적으로 여러 치료 주기까지는 발현되지 않는다. 더 심한 골수부전지 이전에 화학요법 또는 방사선치료 받은 적이 있는 환자와 신장애 환자에서 나타난다.

면역억제의 특성으로 인해, 이 약은 특정한 효능에 사용되는데, 이 경우 면역억제와 관련된 합병증, 예를 들면 감염(신체적 감염의 재발성과 또는 약화를 포함)을 유발할 수 있다.

기질질환에 의해 유발될 수 있는 혈전색전증 및 말초혈액, 파혈증관대증 또는 중혈모독증후군과 같은 합병증이 이 약으로 화학요법을 받는 경우 매우 드물게 나타날 수 있다.
- 소화기계
  - (1) 식욕부진, 구역, 구토는 일반적으로 이 약 투여량뿐만 아니라 개개인의 감수성과 관련되어 있다.
  - (2) 이 약 투여기간 중 구강점막 궤양, 황달, 출혈성 구강염, 위장관계의 출혈, 설사, 변비의 발생보고가 있었다.
  - (3) 구토와 설사의 경우 드물게 갈수가 나타날 수 있다.
  - (4) 매우 드물게 위장 장애와 관련된 변변이 보고되었다.
  - (5) 드물게 위장장애 증상을 동반하는 출혈성 방광염이 보고되었다.
  - (6) 정맥색, 위장출혈이 나타날 수 있으므로 중증히 관찰하고 이상이 확인되는 경우에는 경장하·휴약 등의 적절한 처치를 한다.
- 신장 및 비뇨기계
  - (1) 요를 통해 배설된 후에, 이 약의 대사체들은 방전성으로(efferent urinary tract) 특히 방광에서 변화를 유발한다. 출혈성 방광염, 미세혈뇨증(microhematuria) 그리고 육안적혈뇨증(macrohemaaturia)이 이 약 치료 시 가장 자주 나타나는데 종양의존적 합병증으로 될 수 있다. 매우 드물게 손바닥, 손톱, 발바닥의 피부반석(색소침착)이 보고되었다. 드물게 피부와 목욕의 염증으로서 나타나는 피부염이 발생할 수 있다.
  - (2) 매우 드물게 종종 피부 반응(예：피부출혈양증후군(스티븐스－존슨 증후군), 중독성피로피사증(리델증후군), palmar－plantar erythrodysaesthesiae 증후군)이 보고되었으며, 관찰을 충분히 하고, 이상이 확인되는 경우에는 투여를 중지하고, 적절한 처치를 한다.
  - (3) 매우 드물게 종종 피부 반응(예：피부출혈양증후군(스티븐스－존슨 증후군), 중독성피로피사증(리델증후군), palmar－plantar erythrodysaesthesiae 증후군)이 보고되었으며, 관찰을 충분히 하고, 이상이 확인되는 경우에는 투여를 중지하고, 적절한 처치를 한다.
  - (4) 매우 드물게 염색성 가려움증, 방사선 치료 그리고 염증이 이 약 치료 후의 방사부위에서 출한 radiation recall 피부염이 보고되었다.

- 호흡기계

호흡장애의 증상으로 자주 저산소증, 기관지경련, 호흡곤란 또는 기침이 나타날 수 있다. 매우 드물게 만성 간질성폐염증후증으로 진행될 수 있는 폐렴 또는 간질성폐염이 발생할 수 있다. 특히 후발성의 폐염증후증은 비가역적으로 될 수 있고, 치명적인 결과로 이어질 수 있다. 때때로 폐염증후의 합병증으로서 매우 드물게 폐경막 폐쇄성 질환이 발생할 수 있다. 매우 드물게, 독성 폐부종, 폐고혈압, 폐색전증 그리고 흉막삼출이 보고되었다. 이 약 치료와 관련한 치명적인 결과와 함께 호흡곤란증후군 및 호흡부전이 매우 드물게 보고되었다.
- 생식기계

- (1) 이 약물의 알칼화 작용기전 때문에, 이 약은 때때로 무정자증 그리고/또는 지속적인 정자부족증을 초래할 수 있는 정지정형장애(매우 드물게 비가역적)를 유발한다. 드물게 비가역적일 수 있는 배란장애가 때때로 관찰되었다. 때때로 무월경 그리고 감소된 여성성호르몬 수치가 보고되었다.
- (2) 이 약 투여 후 난소 섬유증에 보고된 바 있다.
- (3) 생식기계
  - (1) 간 및 담도계

드물게 시험 검사치와 간효소(AST, ALT, γ-GTP, ALP 그리고 빌리루빈)의 상승에 영향을 받은 간장애와 관련이 보고되었다. 담낭결핵에 발암경제로 발라부인이 증가된 경우에서, 항달이 보고되었다. 때때로 혈중 LDH 수치의 증가는 이 약을 포함한 화학요법에 의해 유발되는 간장애에 의해 발생할 수 있다.

그러나 이것은 또한 악성종양에서 세포분해(cell degradation)에 의해 발생할 수 있다. 따라서 이는 명확하게 이 약에 의한 것만은 아니다. 간경막세포질환이 부발판과 병용하여 고용량의 이 약을 투여 받거나 또는 동종중수이서 전신 전이성독을 받은 환자의 약 15 ~ 50%에서 관찰되었다. 빈도율, 간경막세포질환은 고용량의 이 약을 단독 투여 받은 재생물형성반원 환자에서 매우 드물게 관찰되었다. 증상들은 전형적으로 약 1 ~ 3주 후에 발생하고, 갑작스런 체중증가, 간종대, 복수, 고빌리루빈혈 그리고 면역질환 등의 특성이 나타난다. 매우 드물게 간성뇌증 또한 발생할 수 있다. 환자들에게서 간경막세포질환이 발견되기 침체하는 일련의 위험결하는 기존의 간장애, 고용량의 화학요법과 항암하는 간독성약물의 치료 그리고 특히 알칼화제, 화학물인 부발판이 전치사의 한 구성성분인 경우이다. 매우 드물게 기존 간염 바이러스의 활성화가 보고되었다.
  - (2) 정신신경계

드물게 어지러움이 보고되었다. 매우 드물게 신경병성증 통증 또는 미각장애, 경련뿐만 아니라 감각이상, 말초신경병증, 다발성신경병증과 같은 신경독성의 이상반응이 보고되었다.
  - (3) 눈

드물게 일시적으로 혼란 보이는 증상, 매우 드물게 시각장애가 보고되었다
  - (4) 면역계

면역계 억제제(피리미딘)를 매우 자주 호중구감소증 및 감염과 관련이 있는 경우 또는 과민반응의 경우에서 발발이 발생한다. 매우 드물게 감염이 일어지지 않은 발발이 보고되었다.
  - (5) 내분비계

내선, 비포, 비약 등과 같은 무역성태가 약한자에서 자주 나타나는 합병증이다. 이 약은 다른 세포독성 억제 치료와 마찬가지로 이러한 증상들을 증가시킬 수 있다. 이는 흉반, 염증 또는 정맥염으로 나타날 수 있다. 다른 경우에서 두통, 관절통과 같은 증상은 매우 드물게 보고되었다. 드문 경우에서 이상반응은 1기만 이상을 포함할 수 있고(예：급성호중관해증후군, 배반성 및 패혈성) 치명적인 다기관 부전을 초래할 수 있다. 매우 드물게 이상반응으로 인한 사망을 초래할 수 있다. 그러나 기초 악성 질환의 진행은 사망 또는 치명적인 결과의 원인이 될 수 있다.
  - (6) 매우 드물게 혈관 유출증에 의한 수두부위 반응을 유발할 수 있다.
  - (7) 독：독, 아나필락시양 증상이 나타날 수 있으므로 중증히 관찰하고 혈안저하, 호흡곤란, 현색, 두드러기, 붓개개 등이 나타나는 경우 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.
- (5) 일반적 주의
  - (1) 골수억제, 출혈성 방광염 등의 중증 이상반응이 나타날 수 있으므로, 자주 임상검사(혈액검사, 요검사, 간기능 신기능 검사 등)를 하는 등, 환자의 상태를 충분히 관찰한다. 이상이 확인된 경우에는 감람 휴약 투여중지 등 적절한 처치를 한다. 장기간 사용하는 경우 이상반응이 심하게 지속적으로 나타날 수 있으므로 신중히 투여해야 한다.
  - (2) 치료 전 기존의 간장애 환자에게 이 약물을 사용하는 경우에는 환자 개개의 경우에 대한 평가가 필요하고 이러한 환자들에 대한 면밀한 모니터링을 실시해야 한다. 알코올을 오·남용은 간장애 유발의 위험성을 증가시킬 수 있다.
  - (3) 치료 전 완상성 요도 폐쇄, 방광염 그리고 감염 환자는 세뇨되거나 보정되어야 할 필요성이 있다. 메스나의 적절한 투여 또는 강한 수화(hydration)는 전치제에 방광독성의 빈도와 정도를 감소시킬 수 있다. 환자들에 규칙적인 간격으로 방광을 비우도록 하는 것은 중요하다. 이 약으로 치료한 환자는 독성신염증(toxic nephritis) 또는 육안적혈뇨증(macrohemaaturia)과 함께 방광염이 나타나는 경우, 이 약물의 투여는 정상화될 때까지 투여가 중단되어야 한다.
  - (4) 기존 신장애 환자들은 이 약물로 치료하는 동안 면밀히 관찰되어야 한다.
  - (5) 이전에 화학요법 그리고/또는 방사선치료를 받은 적이 있는 환자에서 또는 손상된 신기능을 가진 환자에서 종종 골수부전이 나타날 수 있다. 따라서 치료기간 동안 모든 환자에서 정기적인 혈구수 측정과 함께 면밀한 혈액학적 모니터링을 해야 한다. 때때로 필요한 경우에는, 백혈구수, 혈소판수 그리고 핵모세포반수치는 각 약물투여에 앞서 그리고 적절한 간격으로 얻어져야 한다. 백혈구 조절은 약물치료기 시작되고 치료기간동안 5 ~ 7일의 간격으로 실시되어야하며, 백혈구 수가 3,000/mm<sup>3</sup> 이하로 떨어지면 2일마다 실시되어야 한다. 백혈구수가 2,000/mm<sup>3</sup> 이하 그리고/또는 혈소판수가 50,000/mm<sup>3</sup> 이하인 환자에는 투여하지 않아야 한다. 요하서는 또한 적혈구와 중아세포를 위하여 정기적으로 검사기 실시되어야 한다.
  - (6) 감염증, 출혈장애와 발현 또는 약화에 충분히 주의한다. 이 약은 면역억제제 활성화기전을 억압할 수 있으므로 세균이나 진균 또는 바이러스 감염 환자에게 투여할 경우에는 투여량의 조절 또는 투여중지를 고려해야 하며 최근에 스테로이드 약물치료를 받은 환자와 스테로이드 약물을 병용 투여한 환자 및 특히, 대상포진감염 환자에 투여 시 치명적일 수 있으므로 주의한다.
  - (7) 면역이 약한 환자(당뇨병 또는 만성 간 또는 신장애 환자)는 관찰을 충분히 하여야 한다. 이 약은 다른 세포중성적제제와 마찬가지로 약독자 또는 고령자 그리고 이전에 방사선 치료를 받은 경험이 있는 환자에서는 주의하여 사용되어야 한다.
  - (8) 이 약의 심독성 효과는 이전에 심장 부위에 방사선 치료를 받은 적이 있는 환자 그리고/또는 펜토스타틴 또는 안드로스타이클론을 병용투여 받은 적이 있는 환자에서 나타날 수 있다. 이러한 상황에서, 규칙적인 전해질 조절이 필요하고 기존의 심질환 환자에서는 특별한 주의가 필요하다.
  - (9) 진통제는 구역과 구토의 빈도와 심각성을 감소시키기 위하여 적절치 시간에 투여되어야 한다. 알코올은 이 약의 위해 유도와 구조와 구역을 증가시킬 수 있다. 따라서 알코올을 섭취는 이 약을 투여 받는 환자에서는 제고되어야 한다. 구내염을 감소시키기 위하여 적절한 구강위생에 대한 주의가 필요하다.
  - (9) 이 약은 변이성있는 연명의 환자에게 투여할 필요가 있는 경우에는 성선에 대한 영향을 고려한다.
  - (10) 이 약으로 치료를 받는 동안 이 치료종료 6개월 후까지 임신을 피해야 한다. 남성과 여성은 치료기간 동안 효과적인 피임방법을 사용하여야 한다. 남성에서의 치료는 비가역적인 불임의 위험성을 증가시킬 수 있기 따라서 그들은 치료를 시작하기 전에 정자보존의 가능성에 대한 정보를 제공받아야 한다.
  - (10) 이 약의 세포중성적작용은 이 약의 활성화 후에 일어나므로(이는 주로 간에서 일어난다.) 이 약이 실제로 정맥 혈로 투여된 경우에는 다지 조직 손상과 관련이 없다.

- 주의：이 약이 심수로 정맥 염증으로 투여되었다면, 이 약의 투여는 즉시 중단되어야 한다. 혈관 밖으로 유출된 것은 그 자리에서 cannula로 빨아들이고, 그 부위는 식염수로 세척하고 사지를 고정한다.

- 이 약은 정상적인 항상치유를 방해할 수 있다.
- 이 약은 부신적출을 한 개에서 독성이 더욱 강한 것으로 보고되었으므로 부신적출을 한 환자에서 있어서 이 약과 스테로이드의 용량조절이 필요할 수 있다.
- 당뇨 환자에서 적절한 당도치료를 하기 위하여, 일당은 정기적으로 체크되어야 한다.
- 진통증의 질환(골수이식시의 전 처치, 베게나－육아충증 등)에 대한 투여 예에서 종종 이상반응(항이노트론분비이상증후군 등)이 보고되었다.
- 이 약의 이상반응(순화부반응을 유발할 수 있는 구역, 구토) 때문에 의사는 운전 또는 기계조작을 할 수 있는 환자의 능력에 따라 개인적으로 결정하여야 한다.
- 소아 및 생식가능 연령의 환자에서 투여할 필요가 있는 경우에는 성선에 대한 영향을 고려한다.
- 이 약 투여 시 다른 항암제와의 병용투여는 잠재적인 위험과 치명적인 합병증을 일으킬 수 있으므로 이런 위험요인을 인식하는 전문의에 의하여 병용 투여하는 것이 바람직하다.
- 상호작용
  - (1) 알로푸리날 또는 히드로콜로로이징이 병용 시 골수억제작용이 증강될 수 있다.
  - (2) 바르비탈계 약물：이 약의 백혈구 감소 활동도 내대사속도는 고용량의 페노바르비탈을 장기간 투여 시 증강된다고 보고되었다.
  - (3) 페노바르비탈, 페니토인, 벤조다이아제핀 또는 모수 콜로말을 이전에 투여 받은 경우 또는 병용투여하는 경우 마이그레놀 효소소 유도도의 가능성이 있다.
  - (4) 다른 항암제, 방사선 조사에 의해 골수억제 등의 이상반응이 증강될 수 있으므로, 이상이 확인되는 경우에는 감람 휴약 투여중지 등의 적절한 처치를 한다.
  - (5) 골수이식 환자에 이 약 투여 중에 펜토스타틴을 단독 투여했을 때, 착란, 호흡곤란, 저혈압, 폐부종 등이 확인되고 심독성에 의해 사망했다는 보고가 있다. 또한, 동물실험(마우스에서 펜토스타틴(임상용량의 10배 상당량)과 이 약(LD<sub>50</sub> 전후) 또는 그 유사약물인 이포스파미드(LD<sub>50</sub> 전후)를 투여한 후에 당파하여 았을 때, 각각을 단독투여 았을 때에 비해서 사망률이 증가되어서 확인되었다(문명한 기전은 확실하지 않으나 펜토스타틴은 용량의존성의 심독성이 있고, 펜토스타틴은 심근세포에 바로 영향을 주어 ATP의 대사를 저해한다. 두 약물의 병용 시 심독성이 증가된다고 생각되고 있다). 또한 트라스투주마의 병용투여도 이 약의 잠재적인 심독성을 증가시킬 수 있다.
  - (6) 이러한 펜토스타틴 또는 트라스투주마의 병용투여에 의한 심독성 효과의 증가는 심장부위에 시전된 방사선 치료 후에 발생할 수 있다.
  - (7) 이 약을 투여하여 1주일 후 혈소판기능을 검사할 때(예：시도코프테산)의 투여는(특히 골수이식에서 앞서 조절을 하고 있는 환자의 경우) 이 약의 효과를 감소시킬 수 있고 마이그레놀과조작화의 재발이 있을 수 있다.
  - (7) 이 약은 면역억제효과를 가지고 있으므로 환자들은 어떠한 백신접종에도 감소된 반응을 나타낼 수 있다. 생백신 투여는 백신 유도성 감염이 동반될 수 있다. 혈액 백신, 약학적 생백신은 백신과 관련된 치명적인 질병의 위험성이 있다.
  - (8) 혈관근수 괴이원제(예：식신나콜린 등)와 병용투여 시 콜린에스테라제 농도의 감소로 인해 연강한 무호흡증을 유발 할 수 있다.
  - (9) 콜로말레나콜과 병용투여는 이 약의 반감기 연장 및 대사지연이 유발될 수 있다.
  - (10) 인도메타신과의 병용투여로 급성수분증후이 1건 보고된 바 있으므로, 신중히 투여한다.
  - (11) 시도코프 CYP3A4의 억제제를 포함하여 자분과 자분수소는 이 약의 대사활성을 감소시킬 수 있으므로 이 약의 투여 종단에는 심혈를 하지 않아야 한다.
  - (12) 간소과 방광의 활성화이 일으키는 동안 그리고 경구로, 저용량으로 이 약을 함께 투여하는 동안 종양발생이 관찰되었다.
  - (13) 개월비례에서, 이 약과 G－CSF 또는 GM－CSF를 포함한 항암화학요법(cytotoxic chemotherapy) 치료를 받은 환자에서 폐독성(폐렴, 폐포삼출혈(alveolar fibrosis)와) 위험성 증가가 나타났다.
  - (14) 아자치오프린과의 가능한 상호작용인 간에서는 3명의 환자에서 아자치오프린을 먼저 투여하고 이 약을 투여한 후에 발생하였다.
  - (15) 아슬레기의 항간균제(예：플루코니솔, 이트라코나졸) 시클로포스파미드를 대치하는 시도코프 P450 효소를 억제하는 것으로 알려져 있다. 이트라코니솔을 투여 받는 중에는 독성이 있는 이 약의 대사체에도 더 노출되는 것으로 보고되었다.
  - (16) 고용량의 부발판을 투여 받은 후 24시간 내에 이 약 고용량을 투여 받은 환자들은 정소율이 낮아지고 이 약의 반감기가 더 길어질 수 있다. 이는 정맥세포질환과 점막염의 발병률을 증가시킬 수 있다.
  - (17) 사이클로포스오란의 혈장농도도 사이클로포스오란과 투여 받은 환자보다 이 약과 사이클로포스오란을 함께 투여 받은 환자에서 더 낮은 것으로 나타났다. 이러한 낮은 혈장농도는 약화(graft-versus-host disease)의 위험을 증가시킬 수 있다.
  - (18) 같은 날에 이 약 고용량의 사이타리빈의 투여는(이는 아주 짧은 시간 간격을 의미한다.) 심독성을 나타낼 수 있으므로, 각 활성화단계에 대한 심독성을 고려하여야 한다.
  - (19) 이 약의 AUCs 감소율 초래하는 온다테르프과 고용량의 이 약의 약물동력학적 상호작용이 보고된 바 있다.
  - (20) 고용량 화학요법에서 치료도파가 이 약 투여 1시간 전에 투여되었을 때 치료효과에 의한 이 약의 bioactivation의 강한 억제제가 보고되었으며로 두 약물의 투여순서와 계획되는 매우 중요하다.
  - (21) 부신피질호르몬, 글로말레니움은 간에서 이 약의 대사를 경쟁적으로 방해하고 활성화를 억제하여 이 약의 작용이 감소될 수 있다.
  - (22) 인슐린, 설폰닐미데아이드의 병용 시 인슐린, 설폰닐미데아이드의 저혈당 작용이 강화될 수 있다(이 약이 인슐린 자체의 생성을 저해하므로 유리 인슐린 양이 낮아져 혈당강하 작용이 증가된다).
  - (23) 이 약과 병용 시 속시토사이드 작용이 증가될 수 있다.
  - (24) 이 약과 병용 시 바소프레신의 배설을 증가시켜 바소프레신의 작용이 감소될 수 있다.
  - (25) 이 약은 간 대사효소 CYP2B6에 의해 대사되고 활성화된다. 또한 CYP2C8, 2C9, 3A4, 2A6도 이 약의 대사에 관여하고 있다고 보고되었다.

##### 7. 임부 및 수유부에 대한 주의

- 동물실험결과 이 약 치료는 임부에게 투여할 경우 유전독성을 나타낼 수 있고 태아손상을 유발할 수 있는 것으로 나타났다.
- 이 약의 임부(특히 임신 초기)에의 작용은 치료상의 유익성이 위험성을 상회한다고 판단될 경우에만 사용될 수 있다.
- 임신 초기 3개월 동안 vital indication에서 낙태와 관련한 의학적 상태가 절대적으로 필요하다.
- 임신 초기 3개월 이후에 치면할 수 있다면 기정유발 치료는 위험성 및 태아에 대한 잠재적인 위험성에 대한 정보를 제공한 후에 실시되어야 한다.
- 모태태반을 통한 이 약에 대한 태아의 노출이 고려되어야 한다.
- 이 약은 모유를 통해 배설되므로 수유 중인 경우는 이 약 투여에 앞서 수유를 중단해야 한다.
- 소아에 대한 투여

저체중출생아, 신생아, 영아, 소아에 대한 안전성은 확립되어 있지 않다.
- 고령자에 대한 투여

고령자는 생리기능이 저하되어 있는 경우가 많으며, 이상반응이 나타나기 쉬우므로 용량 및 투여간격에 주의하여야 한다.
- 과량투여시의 처치

이 약에 대한 특별한 해독제는 알려져 있지 않기 때문에, 사용될 때마다 특별한 주의가 필요하다.

이 약은 투여할 때 마다 마약과 유사한 효과를 나타내며, 또는 중독을 치료할 때 마약 중독을 치료할 때 마약과 유사한 효과가 나타난다. 78 mL/min의 투석청소율(dialysis clearance)은 투석액에서 대사되지 않은 이 약의 농도로부터 계산되었다(정상 신장기능에서는 약 5 ~ 11 mL/min)이다. 두 번째 투석구전은 194 mL/min의 수치를 보고하였다. 투석 6시간 후, 투여된 이 약 용량의 72%가 투석액에서 발견되었다. 방광투여의 경우, 다른 이상반응 중에 골수억제, 추로백혈구감소증이 기대된다. 골수억제제의 정도와 기간은 과량투여의 정도에 달려있다. 자주 혈구수를 측정하고 환자를 모니터링 하는 것이 필요하다. 호중구감소증의 발생하면, 감염예방이 필요하고 감염은 적절한 항생제로 치료되어야만 한다. 혈소판감소증이 나타나면, 혈소판 고혈이 필요하므로 따라 보강하여야 한다. 요독성(특히 종종 출혈성방광염)을 피하기 위하여 메스나를 이용한 방광관개 배방을 꼭 실시되어야 한다.
- 진정상의 주의
  - (1) 투여하기 전에 조제된 용액을 육안으로 입자 및 변색여부를 관찰해야 한다.
  - (2) 이 약은 주사용수(정장적용용 함유 제제에 한함) 또는 생리식염 주사액(정장적용 및 미용용제제에 한함)을 바이알에 가하여 녹인다. 용액의 양을 아래에 같이하여 200 mg/mL의 농도가 되도록 한다. 점적 정맥주사로 투여할 경우 아래에 기재한 용액의 희석액을 사용하여 희석한 후 사용한다.

| 시클로포스파미드 무수물                                                                                                                                                                  | 100mg | 200mg | 500mg | 1000mg |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|-------|-------|--------|
| 생리식염 주사액 또는 주사용수                                                                                                                                                              | 5mL   | 10mL  | 25mL  | 50mL   |
| 조제된 용액은 적정주사기(정맥주사, 근육주사, 복강내주사 또는 종양강내주사)하거나 다음에 수액에 희석하여 점적 정맥주사 할 수 있다 <p>용액의 용액：5% 포도당 주사액, 5% 포도당게삼리염 주사액, 5% 포도당기염주 주사액, 칼기정산 주사액, 0.45% 염화나트륨 주사액, 1/6 M 젤산나트륨 주사액</p> |       |       |       |        |
| 조제한 용액에는 보존제기 함유되어 있지 않으므로, 용액의 무균확증을 위해 신중히 취급해야 한다. 조제된 용액은 가능한 한 빨리 사용하고 6시간을 넘기지 않도록 하며 8℃ 이하에서 저장해야 한다.                                                                  |       |       |       |        |

##### 12. 보관 및 취급상의 주의사항

- 이 약을 25℃ 이상에서 보관하지 않아야 한다.
- 이 약의 저장이나 운반 방법, 온도도 인해 이 약의 유효성분이 약해질 수 있다. 용액의 품질이 비어있을 때는 경우 육안으로 식별이 가능하며, 바이알 안에 있는 용액을 또는 투명창이나 노르스름한 점액성 용액이 보인다. 이 약 바이알에 응축된 액적이 보이면 사용해서는 안된다.
- 기타
  - (1) 장기 투여한 환자에서 급성신장염, 방광종양, 악성림프종, 신수노반종양이 발생했다는 보고가 있다. 또한 췌도의 복강대, 정맥내 투여한 실험 및 마우스의 복강대, 피하 투여한 실험에서 각종 장기에 종양이 발생했다는 보고가 있었다.
  - (2) 급성독성

다른 세포중성적제와 비교하여, 이 약의 급성독성은 상대적으로 낮다. 이는 마우스, 기니아 피그, 토끼 그리고 개를 대상으로 한 실험에서 입증되었다. 단회 정맥투여 후에 췌드에서의 LD<sub>50</sub>은 약 160 mg/kg이었고, 마우스와 기니아 피그에서는 400 mg/kg, 토끼에서는 130 mg/kg 그리고 개에서는 40 mg/kg이었다.
  - (3) 만성독성

단독용량의 만성투여는 지방변성에 이어 괴사가 뒤따르는 간손상을 유발한다.

정맥적용 영향을 받지 않았다. 토끼에서의 간독성 효과에 대한 연구는 100 mg/kg 그리고 개에서 10 mg/kg인 것으로 나타났다. 동물실험에서, 이 약 그리고 이의 활성화대체체는 변이원성, 발암성 그리고 기형유발 작용을 나타내었다.
  - (4) 이 약을 투여한 수컷 멧돼지 이 약을 투여하지 않은 암컷 멧돼지와 교배한 경우 태아의 사망증가 및 기형이 확인되었다는 보고가 있다.

##### ■ 저장방법

발병용기, 1~25℃ 보관

##### ■ 포장단위

##### 1 바이알

##### ■ 제조원

Baxter Oncology GmbH, Kanistraße 2 33790 Halle/Westfalen, Germany

##### ■ 수입·판매처：Baxter(주)부강약품주식회사

수입처：서울특별시 동대구 상도로 47

판매처：경기도 안성시 단원로 3호 단원로 47

※ 주사용용 조제시 반드시 생리식염수용 또는 허가된 수액을 사용하십시오(주사용수 사용불가, 조제가능수액【사용상 주의사항】11-3) 참조

※ 본 제형은 salt-free formulation이므로 구제형의 제형과 혼합해서는 안됩니다.

※ 성분으로서 기재되지 않은 부작용이 나타날 경우 의사나 약사 또는 한의사의약품안전관리처(http://www.drugsafe.or.kr)→의약품 유통에서 보고에 따라 알리도록 하십시오.

※ 온라인의약품정보제공시스템(www.bukwang-meds.go.kr) 의약품 정보 참조

※ 만일 구입시 사용기간이