의약품 분류번호	421 항악성종양제

네오탁스®주

| 파클리탁셀 |

Neotax® inj.

전문의약품

□원료약품의 분량

1mL중

파클리탁셀(USP)	6mg
무수에탄올(USP)	396mg
폴리옥시에칠피마자유(별규)	527mg

□성상

무색 투명한 바이알에 들어있는 무색 또는 미황색의 점성이 있는 맑은 주사액

□효능·효과

이 약은 난소암 또는 유방암 또는 폐암의 치료에 단독으로 혹은 병용하여 사용됩니다.

1) 난소암
  ① 다른 화학요법제와 병용하여 1차 요법제로 사용
  ② 표준 요법에 실패한 전이성 난소암의 치료에 2차 요법제로 사용
2) 유방암
  ① 표준요법에 실패한 전이성 유방암의 치료에 2차 요법제로 사용
  ② 결절 양성 유방암의 보조치료 : 표준 독소루비신 함유 병용 화학요법후 사용
  ③ HER2(Human Epidermal growth factor Receptor 2 protein)가 과발현(IHC 3+ 또는 FISH 양성)되고 화학요법 치료를 받은 경험이 없는 전이성 유방암에 트라스투주맙과 병용요법제로 사용
3) 폐암 : 진행성 비소세포 폐암의 치료에 1차 요법제로 사용
4) 위암 : 진행성 및 전이성 또는 국소 재발성 위암

□용법·용량

중증의 과민반응 발현을 예방하기 위해 모든 환자는 이 약 투여 전에 전처치를 받아야 합니다. 전처치는 이 약 투여 약 12시간과 6시간 전에 덱사메타손 20mg 경구 투여(또는 그에 상응하는 요법), 이 약 투여 30~60분 전에 디펜히드라민 50mg 정맥 투여(또는 그에 상응하는 요법), 이 약 투여 30~60분 전에 시메티딘(300mg) 또는 라니티딘(50mg) 정맥 투여로 할 수 있습니다.

1) 난소암
  ① 난소암 치료에 1차 요법제로 사용하는 경우, 3주마다 이 약 175mg/㎡를 3시간에 걸쳐 점적정주한 후 75mg/㎡ 시스플라틴을 점적정주합니다.
  ② 표준요법이 실패한 전이성 난소암 환자에게 3주마다 이 약 175mg/㎡를 3시간에 걸쳐 점적정주합니다.
2) 유방암
  ① 표준요법이 실패한 유방암 환자에게 3주마다 이 약 175mg/㎡을 3시간에 걸쳐 점적 정주합니다.
  ② 결절 양성 유방암의 보조치료로서, 독소루비신 함유 병용 화학요법 후 이 약 175mg/㎡를 매 3주마다 3시간 동안 총 네 코스로 점적정주하십시오.
  ③ 화학요법 치료를 받은 적이 없는 HER2 과발현 전이성 유방암에 트라스투주맙과 병용요법제로 사용하는 경우, 파클리탁셀 175mg/㎡를 매 3주마다 3시간에 걸쳐 동안 점적정주하십시오. 트라스투주맙 첫 투여 다음 날 파클리탁셀 투여를 시작할 수 있고, 이전 투여한 트라스투주맙의 내약성이 좋았다면 트라스투주맙 투여 직후 파클리탁셀 투여를 시작할 수도 있습니다.
  * 트라스투주맙은 초기용량으로 체중 kg 당 4mg을 90분에 걸쳐 점적 정주한 후 다음 주부터는 매주 체중 kg 당 2mg을 투여하십시오(트라스투주맙 제품의 용법·용량 참조).
3) 폐암 : 진행성 비소세포 폐암의 치료에 1차 요법제로 사용하는 경우, 3주마다 이 약 175mg/㎡를 3시간에 걸쳐 정주투여 한 후, 시스플라틴 80mg/㎡를 점적정주하십시오.
4) 위암 : 진행성 및 전이성 또는 국소 재발성 위암 환자에게 이 약 175~210mg/㎡를 3시간에 걸쳐 점적 정주하고, 적어도 3주간 휴약하십시오. 이를 1주기로 하고, 투여를 반복하십시오. 투여량은 연령 및 증상에 따라 적절히 감량하십시오. 호중구 수가 최소 1,500cells/㎣, 혈소판수가 최소 100,000cells/㎣로 되기 전에는 이 약의 단일 코스를 반복해서는 안됩니다. 이 약으로 치료 중에 중증의 호중구 감소증(호중구수 < 500 cells/㎣, 7일 이상 동안) 또는 중증의 말초신경질환을 경험한 환자에 대해 이 약의 다음 코스에서는 투여량을 20% 감량하십시오.
  정주 용액 조제
  이 약은 점적 주사 전에 희석해야 합니다. 이 약은 최종 파클리탁셀 농도가 0.3~1.2mg/mL가 되도록 0.9% 염화나트륨 주사액 또는 5% 포도당 주사액, 5% 포도당 / 0.9% 염화나트륨 주사액, 5% 포도당 링겔 액으로 희석하십시오. 이 용액은 상온(15~30℃)에서 27시간동안 물리화학적으로 안정합니다.
  용액조제 중 용액이 흐릿해질 수 있으나 이는 부형제에 기인하는 것입니다. 라인내에 필터(0.22 마이크론)가 장착된 정맥투여 튜브를 통한 정주 모의실험결과 유의한 역가손실이 없었음이 확인되었습니다.

□사용상의 주의사항

1. 경고

1) 이 약(파클리탁셀)은 암화학요법제 사용경험이 있는 의사의 감독 하에 투여되어야 합니다.

2) 이 약은 희석용액으로 점적투여되어야 합니다.

3) 임상시험에서 아나플락시스와 호흡곤란과 치료를 요하는 저혈압, 혈관부종 및 전신 담마진이 특징적으로 나타나는 중증의 과민반응이 이 약을 투여받은 2~4% 환자에서 발현된 바 있습니다. 이러한 반응들은 히스타민-매개로 인한 것으로 보여집니다. 이 약을 투여할 환자는 과민반응을 최소화하기 위해 부신피질호르몬제, 항히스타민제 및 H2 길항제(예 : 덱사메타손, 디펜히드라민 및 시메티딘 또는 라니티딘)를 사전에 투여 받아야 합니다. 이들 이상반응은 제 1상 임상시험에서 전처치를 하였음에도 불구하고 치명적인 반응이 환자에게 나타났었습니다. 심각한 과민반응이 나타나는 경우, 투여를 즉시 중단하고, 이 약 투여를 재시도해서는 안됩니다.

4) 골수억제(주로 호중구 감소증)는 용량에 비례하여 유발되며, 용량 제한 독성입니다. 호중구수 최저치는 평균 11일째에 나타났습니다. 기저치에서 호중구수가 1,500 cells/㎣ 미만인 환자에게 이 약을 투여해서는 안됩니다. 이 약 치료 중에는 혈구수를 자주 모니터링 해야 합니다. 호중구수가 1,500 cells/㎣이상 및 혈소판수가 100,000cells/㎣ 이상으로 회복되기 전에는 이 약의 다음 주기를 재개해서는 안됩니다.
이 약 투약중에 중증의 호중구 감소증(500cells/㎣미만)이 발생한 경우, 이 약의 다음 주기에 20%의 용량감소가 권장되어집니다.

5) 이 약으로 치료 중 중증의 심전도이상이 드물게 보고되었다. 투여 중 환자가 심각한 심전도 이상을 발현할 경우, 적절한 치료를 실시하여야 하며, 이 약으로 계속 치료하는 동안 지속적으로 심장기능을 모니터링 하여야 합니다.

6) 이 약으로 치료하는 동안 환자의 <1% 정도에서 심각한 전도이상을 나타낸 것으로 보고되었으며, 몇몇 환자에서는 박동조율기 장치가 요구되었습니다. 만약 이 약을 주입하는 동안, 환자에게서 나타나는 전도이상 양상이 심해진다면 적절한 치료를 시행해야 합니다.

7) 이 약은 백금화합물과 병용해서 투약할 시에는 백금 화합물 이전에 투약해야만 합니다.

2. 다음 환자에는 투여하지 마십시오
  1) 이 약 또는 Cremophor R EL (polyoxyethylated castor oil)을 함유하는 타 약제에 심한 과민반응을 보인 기왕력이 있는 환자에게 사용해서는 안됩니다.
  2) 이 약은 기저치에서 호중구 수가 1,500cells/㎣ 미만인 고형암 환자(중증의 골수억제 환자)에게 사용해서는 안됩니다(골수억제는 용량제한인자이며, 감염증을 수반하고, 심각해질 가능성이 있습니다).
  3) 감염증을 합병하고 있는 환자(골수억제로 인하여 감염증을 악화시킬 위험이 있습니다)
  4) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 부인
  5) 이 약은 에이즈 연관형 Kaposi 육종의 경우 기저치의 호중구수가 1,000cells/㎣ 미만인 환자에게 사용해서는 안됩니다.
3. 다음 환자에는 신중하게 투여하십시오
  1) 골수억제환자(골수억제를 악화시킬 우려가 있습니다)
  2) 간장해 환자(대사기능 등이 저하되므로 이상반응이 심하게 나타날 우려가 있습니다)
  3) 신장해 환자(신기능이 저하되므로 이상반응이 심하게 나타날 우려가 있습니다)
  4) 고령자('고령자에 대한 투여'항 참조)
  5) 알코올에 과민한 환자(이 약은 용제로서 무수에탄올을 함유하고 있어 알코올의 중추신경계에 대한 영향이 강하게 나타날 우려가 있으므로 이 약을 투여할 경우에는 문진에 의해 적절한지 여부를 판단합니다)
  6) 간질성 폐염 또는 폐섬유증 환자(증상을 악화시킬 우려가 있습니다)
4. 이상반응
  단일요법에서의 이상반응
  다음은 이 약을 단일요법으로 투여한 고형암 환자 812명을 대상(난소암 493명 유방암 319명)으로 한 10개의 임상시험에서 유발된 이상반응들입니다. 이상반응의 발현빈도 및 정도는 이 약을 투여받은 난소암, 유방암 또는 비소세포폐암 환자 위암 또는 Kaposi's 육종 환자에서 대개 유사하였지만, 에이즈 연관성 Kaposi 육종 환자의 경우에는 혈액학적 독성, 감염(기회감염 포함), 열성 호중구감소증과 같은 부작용의 빈도가 잦았습니다. 이러한 환자의 경우는 약물 용량을 낮추고 보조적인 치료를 할 필요가 있습니다. 관찰된 독성들은 연령에 영향을 받지 않았습니다.

[이 약을 단독 투여 받은 고형암 환자에서의 이상반응 요약[a]]

	발현율(%)
	135–300㎎/㎡ (n=812)
골수	
호중구감소증 < 2,000/㎣	90
< 500/㎣	52
백혈구감소증 < 4,000/㎣	90
< 1,000/㎣	17
혈소판감소증 < 100,000/㎣	20
< 50,000/㎣	7
빈혈 < 11g/dL	78
< 8g/dL	16
감염	30
출혈	14
적혈구 수혈	25
혈소판 수혈	2
과민반응[b]	
과민반응 발현	41
중증의 과민반응 발현[d]	2
심혈관계	
활력 징후 변화[c]	
서맥 (n=537)	3
저혈압 (n=532)	12
중증의 심혈관계 이상반응	1
비정상적 심전도 반응	
발현 환자	23
기저치 심전도가 정상인 환자 (n=559)	14
말초신경병증	
증상 발현	60
중증의 증상[d]	3
근육통/관절통	
증상 발현	60
중증의 증상[d]	8
위장관계	
오심 및 구토	52
설사	38
점막염	31
탈모증	87
간(기저치 및 시험 중 측정치가 정상인 환자)	
빌리루빈 상승 (n=765)	7
알칼리성 포스파타제 상승 (n=575)	22
AST 상승 (n=591)	19
주사부위반응	13

a : 최악의 주기분석을 기초로 함 b : 전처치 받은 모든 환자 c : 점적 첫 3시간 중 d : 중증 반응은 최소 3급 독성으로 정의함

[각 질환별 이상반응]

난소암 1차 요법제로써 병용요법 : 난소암의 1차 화학요법으로 이 약을 3시간 동안 점적주입한 경우, 사이클로포스파미드 투여 후 시스플라틴을 투여한 환자보다 이 약 투여 후 시스플라틴을 투여한 환자에서 신경독성, 관절통/근육통 및 과민반응의 빈도와 중증도가 증가하였습니다. 골수억제의 경우 사이클로포스파미드 투여 후 시스플라틴 투여할 때보다 이 약을 3시간 점적주입한 후 시스플라틴을 투여할 때 그 빈도와 중증도가 더 감소하였습니다.

다음은 난소암 병용요법의 3상 임상시험에서 안전성 평가가 가능한 1084명의 환자에 나타난 주요 이상반응의 발생율을 나타내었습니다. 두개의 임상시험에서 안전성 분석은 치료의 모든 주기(GOG-111은 6주기, intergroup study는 9주기 이상)에 근거로 하고 있습니다.

[난소암 1차 요법 3상 임상시험에서 나타난 주요 이상반응 발생율[a]]

	발현율(%)			
	intergroup study		GOG-111	
	T175/3[b] c75[c] (n=339)	C750[c] c75[c] (n=336)	T135/24[b] c75[c] (n=196)	C750[c] c75[c] (n=213)
골수				
호중구감소증 < 2,000/㎣	91[d]	95[d]	96	92
< 500/㎣	33[d]	43[d]	81[d]	58[d]
혈소판감소증 < 100,000/㎣[e]	21[d]	33[d]	26	30
< 50,000/㎣	3[d]	7[d]	10	9
빈혈 < 11g/dL[f]	96	97	88	86
< 8g/dL	3[d]	8[d]	13	9
감염	25	27	21	15
열성 호중구감소증	4	7	15[d]	4[d]
과민반응				
과민반응 발현	11[d]	6[d]	8[d, g]	1[d, g]
중증의 과민반응 발현[i]	1	1	3[d, g]	–[d, g]
신경독성[h]				
증상 발현	87[d]	52[d]	25	20
중증의 증상[i]	21[d]	2[d]	3[d]	–[d]
오심 및 구토				
증상 발현	88	93	65	69
중증의 증상[i]	18	24	10	11
근육통/관절통				
증상 발현	60[d]	27[d]	9[d]	2[d]
중증의 증상[i]	6[d]	1[d]	1	–
설사				
증상 발현	37	29	16[d]	8[d]
중증의 증상[i]	2	3	4	1
무력증				
증상 발현	NC	NC	17[d]	10[d]
중증의 증상[i]	NC	NC	1	1
탈모증				
증상 발현	96[d]	89[d]	55[d]	37[d]
중증의 증상[i]	51[d]	21[d]	6	8

a : 최악의 주기분석을 기초로 함 b : 이 약 (T), 용량(㎎/㎡)/점적 시간(hour) c : 사이클로포스파미드 (C), 시스플라틴(c) d : p<0.05 (Fisher exact test)
e : intergroup study는 <130,000/㎣ f : intergroup study는 <12g/dl g : 전처치받은 모든 환자
h : GOG-111 study에서 신경독성은 말초신경독성으로 수집하였으며 intergroup study에서는 신경독성은 운동신경 또는 감각신경 증상으로 수집하였습니다.
i : 중증 반응은 최소 3급 독성으로 정의함 NC : not collected

난소암 2차 요법 : 다음은 난소암 2차 요법의 3상 임상시험에서 이 약을 단독으로 투여받은 403명의 환자에 나타난 주요 이상반응의 발생율을 나타내었습니다.

[난소암 2차 요법 3상 임상시험에서 나타난 주요 이상반응 발생율[a]]

	발현율(%)			
	intergroup study		GOG-111	
	175/3[b] (n=95)	175/24[b] (n=105)	135/3[b] (n=98)	135/24[b] (n=105)
골수				
호중구감소증 < 2,000/㎣	78	98	78	98
< 500/㎣	27	75	14	67
혈소판감소증 < 100,000/㎣	4	18	8	6
< 50,000/㎣	1	7	2	1
빈혈 < 11g/dL	84	90	68	88
< 8g/dL	11	12	6	10
감염	26	29	20	18
과민반응[c]				
과민반응 발현	41	45	38	45
중증의 과민반응 발현[d]	2	0	2	1
말초신경병증				
증상 발현	63	60	55	42
중증의 증상[d]	1	2	0	0
점막염				
증상 발현	17	35	21	25
중증의 증상[d]	0	3	0	2

a : 최악의 주기분석을 기초로 함 b : 이 약 용량(㎎/㎡)/점적 시간(hour) c : 전처치 받은 모든 환자 d : 중증 반응은 최소 3급 독성으로 정의함

골수 억제는 이 약의 용량 및 스케줄과 관련이 있으며 스케줄에 대한 영향이 더 두드러졌습니다. 중증의 과민반응 발현은 환자의 1% 전체 주기에 대해 0.2%로 드물었습니다. 과민반응에 대한 용량 또는 스케줄의 명백한 영향은 없었습니다. 말초신경병증은 용량과 분명하게 관련이 있었으나 스케줄의 영향은 분명하지 않았습니다.

1차 화학요법 치료에 실패한 유방암 : 다음은 유방암의 3상 임상시험에서 이 약을 단독으로 투여받은 458명의 환자에 나타난 주요 이상반응의 발생율을 나타내었습니다.

[1차 화학요법 치료에 실패한 또는 6개월 이내의 보조화학요법 유방암 3상 임상시험에서 나타난 주요 이상반응 발생율[a]]

	발현율(%)	
	175/3[b] (n=229)	135/3[b] (n=229)
골수		
호중구감소증 < 2,000/㎣	90	81
< 500/㎣	28	19
혈소판감소증 < 100,000/㎣	11	7
< 50,000/㎣	3	2
빈혈 < 11g/dL	55	47
< 8g/dL	4	2
감염	23	15
열성 호중구감소증	2	2
과민반응[c]		
과민반응 발현	36	31
중증의 과민반응 발현[d]	0	<1
말초신경병증		
증상 발현	70	46
중증의 증상[d]	7	3
점막염		
증상 발현	23	17
중증의 증상[d]	3	<1

a : 최악의 주기분석을 기초로 함 b : 이 약 용량(㎎/㎡)/점적 시간(hour) c : 전처치 받은 모든 환자 d : 중증 반응은 최소 3급 독성으로 정의함

골수억제와 말초신경병증은 용량과 관련이 있습니다. 135㎎/㎡ 용량에서 중증의 과민반응 1건이 관찰되었습니다.

유방암의 보조치료 : 다음은 유방암 보조치료의 3상 임상 시험에서 안전성 평가가 가능한 3121명의 환자(총 집단)와 다른 환자들보다 집중적으로 모니터된 325명의 환자(초기 집단)에 나타난 주요 중증 이상반응의 발생율을 나타낸 표입니다.

[유방암 보조치료 3상 임상시험에서 나타난 주요 중증[b] 이상반응 발생율[a]]

	발현율(%)			
	초기집단		총집단	
	AC[c] (n=166)	AC[c]+T[d] (n=159)	AC[c] (n=1551)	AC[c]+T[d] (n=1570)
골수[e]				
호중구감소증 < 500/㎣	79	76	48	50
혈소판감소증 < 50,000/㎣	27	25	11	11
빈혈 < 8g/dL	17	21	8	8
감염	6	14	5	6
감염이 수반되지 않은 발열	–	3	<1	1
과민반응[f]	1	4	1	2
심혈관계반응	1	2	1	2
운동신경 독성	1	1	<1	1
감각신경 독성	–	3	<1	3
근육통/관절통	–	2	<1	2
오심/구토	13	18	8	9
점막염	13	4	6	5

a : 최악의 주기분석을 기초로 함 b : 중증 반응은 최소 3급 독성으로 정의함
c : 시클로포스파미드 600㎎/㎡와 독소루빈 60㎎/㎡, 75㎎/㎡ 또는 90㎎/㎡ (예방 G-CSF support 와 시프로플록사신과 함께)(AC)을 4주기 동안 매 3주마다 3시간동안 투여받은 환자
d : 4주기의 AC 후 이 약(T) 175㎎/㎡/3hrs 를 매 3주마다 4주기 동안 투약 e : 이 시험에서 열성 호중구감소증의 발생율이 보고되지 않음 f : 전처치 받은 모든 환자

총 환자수에 대한 이상반응의 발생율은 안전성 자료를 등록집단에 기초하여 다르게 수집하였으므로 실제 발생율을 어림잡아 나타낸 것입니다. 그러나, 안전성 자료가 여러 용법에 걸쳐 일관되게 수집되었으므로, AC 요법 후 이 약 투여에 대한 안전성은 AC 단일요법의 것과 비교할 수 있습니다. AC 요법을 투여받은 환자와 비교하여, AC 후 이 약을 투약받은 환자들은 더 높은 3/4급 감각신경 독성, 3/4급 근육통/관절통, 3/4급 신경통 (5% 대 1%), 3/4급 감기 증상 (5% 대 3%), 3/4급 과혈당증 (3% 대 1%) 을 나타냈습니다. 이 약의 추가 4주기 치료에서, 2명이 치료로 인해(0.1%) 사망하였습니다. 이 약의 치료 기간 동안, 4급의 호중구감소증이 환자의 15% 에서 보고되었으며, 2/3 급 감각긴경 독성 15%, 2/3급 근육통 23%, 탈모증 46%이 보고되었습니다. 중증 혈액학적 독성, 감염, 점막염, 심혈관계 반응의 발생율은 독소루비신의 용량에 따라 증가하였습니다.

유방암 1차 요법제로써 병용요법 : 전이성 유방암 환자의 치료에 트라스투주맙과 병용하여 이 약을 3시간동안 투여 시 이 약 단일요법때보다 더 빈번하게 보고된 이상반응은 다음과 같습니다(이 약 또는 트라스투주맙과의 상관성에 관계없이) : 심부전(8% 대 1%), 감염(46% 대 27%), 오한(42% 대 4%), 발열(47% 대 23%), 기침(42% 대 22%), 발진(39% 대 18%), 관절통(37% 대 21%), 빈맥(12% 대 4%), 설사(45% 대 30%), 긴장항진(11% 대 3%), 비출혈(18% 대 4%), 여드름(11% 대 3%), 단순포진(12% 대 3%), 우발적 상해(13% 대 3%), 불면증(25% 대 13%), 비염(22% 대 5%), 정맥동염(21% 대 7%), 주사부위반응(7% 대 1%). 이러한 빈도의 차이 중 일부는 이 약 단일요법와 비교하여 트라스투주맙 병용 요법이 그 투여 수와 기간이 증가한 것에 기인할 수 있습니다. 중증의 이상반응은 이 약 단일요법과 트라스투주맙 병용 요법에서 비슷한 비율로 보고되었습니다(트라스투주맙 제품의 이상반응 참조).

비소세포 폐암의 1차 요법제로써 병용요법 : Eastern Cooperative Oncology Group(ECOG)에 의해 시행된 연구에서 환자는 무작위로 시스플라틴 75㎎/㎡과 이 약 135㎎/㎡을 병용하여 24시간 점적주사하는 군과 G-CSF 보조요법과 함께 시스플라틴 75㎎/㎡과 이 약 250㎎/㎡을 병용하여 24시간 점적주사하는 군, 시스플라틴 75㎎/㎡을 첫째날 투여하고 이어서 에토포시드 100㎎/㎡를 1,2,3일째 정맥주사하는 대조군에 배정했습니다. 다음 표는 중요한 이상반응을 보여줍니다.

[비소세포 폐암의 3상 임상시험에서 중요한 부작용의 빈도[a]]

	발현율(%)		
	T135/24[b] c75 (n=195)	T250/24[c] c75 (n=197)	VP100[d] c75 (n=196)
골수			
호중구감소증 < 2,000/㎣	89	86	84
< 500/㎣	74e	65	55
혈소판감소증 < 정상	48	68	62
< 50,000/㎣	6	12	16
빈혈 < 정상	94	96	95
< 8g/dL	22	19	28
감염	38	31	35
과민반응[f]			
과민반응 발현	16	27	13
중증의 과민반응 발현[g]	1	4e	1
근육통/관절통			
증상 발현	21e	42e	9
중증의 증상[g]	3	11	1
오심 및 구토			
증상 발현	85	87	81
중증의 증상[g]	27	29	22
점막염			
증상 발현	18	28	16
중증의 증상[g]	1	4	2
운동신경독성			
증상 발현	37	47	44
중증의 증상[g]	6	12	7
감각신경독성			
증상 발현	48	61	25
중증의 증상[g]	13	28e	8
심혈관계반응			
증상 발현	33	39	24
중증의 증상[g]	13	12	8

a : 최악의 주기분석을 기초로 함 b : 이 약(T), 용량(㎎/㎡)/점적 시간(hour); 시스플라틴(c), 용량(㎎/㎡)
c : 이 약의 용량(㎎/㎡), G-CSF 보조요법과 함께 점적하는 시간(hour); 시스플라틴 용량(㎎/㎡)
d : 에토포시드(VP) 용량(㎎/㎡)은 1,2,3일에 정맥주사했음.; 시스플라틴 용량(㎎/㎡)
e : p<0.05 f : 전처치를 받은 모든 환자 g : 중증 반응은 최소 3급 독성으로 정의함

독성은 일반적으로 이 약을 저농도로 처리한 군보다는 고농도로 처리한 군에서 더 심각한 양상을 나타냈습니다. 시스플라틴/에토포시드를 처리한 군과 비교했을 때, 저농도의 파클리탁셀을 처리한 군에서 관절염/근육통의 정도가 약간 심했고 호중성백혈구감소 증상은 훨씬 심각했습니다. 열성 호중성백혈구감소증의 발생률은 본 연구에서는 보고되지 않았습니다.

Kaposi 육종 : 다음 표는 Kaposi 육종환자 85명을 이 약의 두 가지 다른 처방으로 치료했을 때 중요한 이상반응의 빈도를 보여줍니다.

[에이즈 연관형 Kaposi 육종 시험에서 중요한 이상반응의 빈도[a]]

	발현율(%)	
	3주마다 CA139/174 파클리탁셀 135/3[b] 투여군 (n=29)	2주마다 CA139/281 파클리탁셀 100/3[b] 투여군 (n=56)
골수		
호중구감소증 < 2,000/㎣	100	95
< 500/㎣	76	35
혈소판감소증 < 100,000/㎣	52	27
< 50,000/㎣	17	5
빈혈 < 11g/dL	86	73
< 8g/dL	34	25
열성 호중구감소증	55	9
기회감염		
모든 기회감염	76	54
거대세포바이러스	45	27
단순헤르페스바이러스	37	11
폐포자충	14	21
M. avium-intracellulare	24	4
칸디다(식도)	7	9
와포자충증	7	7
Cryptococcal meningitis(뇌수막염)	3	2
백색질뇌증	-	2
과민반응[f]		
증상 발현	14	9
심혈관계반응		
고혈압	17	9
서맥	3	-
말초신경병증		
증상 발현	79	46
중증의 증상	10	2
근육통/관절통		
증상 발현	93	48
중증의 증상[g]	14	16
위장관계		
오심/구토	69	70
설사	90	73
점막염	45	20
신장(크레아티닌 평가)		
증상 발현	34	18
중증의 증상[g]	7	5
약물독성으로 인한 투여중단	7	16

a : 최악의 주기분석을 기초로 함 b : 이 약(T), 용량(㎎/㎡)/점적 시간(hour) c : 전처치를 받은 모든 환자 d : 중증 반응은 최소 3급 독성으로 정의함

이 표에서 보여주는 것과 같이, 2주마다 100㎎/㎡의 농도로 이 약을 이용한 연구에서보다 3주마다 135㎎/㎡의 농도로 이 약을 이용한 본 연구에서 독성이 더 뚜렷하게 나타났습니다. (75% vs 35%) 중증의 호중구감소증, 열성 호중구감소증 그리고 기회감염의 정도가 이 약 135㎎/㎡를 투여한 군에서 보다 더 일반적인 것으로 나타난 것은 주목할 만합니다. 본 연구에서 85명의 환자 중 26%만 단백질 분해효소 억제제를 동시에 투여 받았고, 파클리탁셀 대사에서 단백질 분해효소억제제의 영향은 아직까지 연구되지 않았습니다.

일본에서 실시된 위암의 제2상 임상시험에서 이 약 210㎎/㎡/3시간을 단독으로 투여 받은 107명의 환자에 나타난 주요 이상반응의 발생율을 나타내었습니다.

[이 약을 단독 투여 받은 위암 환자에서의 주요 이상반응 요약]

	발현율(%) (n=107)
골수	
호중구감소증	92(58)
백혈구감소증	86(28)
혈색소감소	79(14)
적혈구수 감소	65
헤마토크리트치 감소	62
혈소판감소	11(6)
감염	20(3)
중추신경장해	11(1)
말초신경장해	70(1)
감각이상	5
일반전신장해(무력증)	43(3)
근육통/관절통	85(2)
심혈관계	
심장기능이상	5
혈압저하	6
혈압상승	5(3)
호흡기증상	1
중증의 간질성 폐렴	1
위장관계	
오심 및 구토	38(1)
설사	16
기타소화기계증상	17
간	
빌리루빈 상승	19(3)
알칼리성 포스파타제 상승	42(2)
AST 상승	51(5)
ALT 상승	53(4)
식욕부진	10(1)
발열	21
알레르기 증상	16
탈모증	85(19)
구강염	9
기타통증	6
신장	
신장비뇨기계 증상	1
BUN(blood urea nitrogen) 상승	19
기타피부증상	18

( ) : 중증 반응 발생율(최소 3급 독성으로 정의함)

일본에서 실시된 위암의 제2상 임상시험에서 이 약 210㎎/㎡/3시간을 단독으로 투여 받은 환자에서 사망이 2예가 있었습니다. 1례는 이 약 투여로 나타난 백혈구 감소에 의한 감염증 사망이었으며 나머지 1례는 종양에 의한 사망이었습니다.

[발현부위별]

1) 혈액학 : 골수억제는 주요한 이 약의 용량제한독성이이며, 24시간 점적주입하는 경우보다 3시간 점적주입하는 경우 발생빈도와 중증도가 감소하였습니다. 난소암에 대한 1차 화학요법으로서 24시간 동안 점적주입하는 파클리탁셀/시스플라틴 요법은 파클리탁셀 175㎎/㎡을 3시간 동안 점적주입하는 스케줄을 이용해 파클리탁셀을 단독투여하거나 파클리탁셀 투여 후 시스플라틴을 투여하는 경우보다 중증의 골수억제 발생율이 더 높았습니다. 호중구감소증(가장 중요한 혈액학적 독성)은 용량과 스케줄 의존적이었으며 보통 빠르게 회복되었습니다. 이 약 175㎎/㎡ 3시간 동안 점적투여하는 난소암 3상 임상시험 결과, 심각한 호중구 감소증(< 500cells/㎣)이 환자의 27%에서 나타났으나, 발열반응과 관련되어 있지는 않았습니다. 심각한 호중구 감소증을 경험한 환자의 1%만이 그 증상이 7일이상 지속되었습니다. 호중구 감소증은 방사선 치료를 받은 적이 있는 환자에서 더 빈번하거나 심각하지는 않았으며, 치료 기간이나 누적 용량과 연관이 없었습니다.
  환자의 감염 증상은 투여받은 모든 환자의 30%, 모든 주기를 수행한 환자의 90%에서 발생하였고 모든 환자의 1%에서 치명적이었으며 발생한 감염 증상에는 패혈증, 폐렴, 복막염 등이 포함됩니다. 요로감염과 상기도 감염은 감염 합병증으로 가장 흔하게 보고되었습니다.
  전체 812명의 환자에서, 이 약으로 인해 발생된 중증의 호중구 감소증으로 5례의 패혈증이 발생되었으며, 이는 심각한 영향을 미쳤습니다. 혈소판 수100,000cells/㎣ 미만 및 50,000cells/㎣ 미만을 나타내는 혈소판 감소증은 각각 20%와 7%의 환자에서 나타났습니다. 중증의 혈소판 감소증(< 50,000cells/㎣)은 첫 2주기에서만 관찰되었습니다. 출혈은 모든 주기를 수행한 환자의 4%에서, 치료받은 모든 환자의 14%에서 발생되었으나 대부분 출혈은 국소적이었으며 출혈빈도는 이 약의 주사량과 주기와는 무관하였습니다. 난소암의 2차 치료제로 시행된 또다른 3상 임상시험에서, 출혈은 10% 정도 관찰되었으나 혈소판 수혈을 받은 환자는 없었습니다. 빈혈은 환자의 62%에서 나타났으나, 단지 환자의 6%에서만 심각(헤모글로빈 < 8g/dL)하였습니다. 빈혈의 발생빈도와 심각성은 초기 헤모글로빈 상태와 관련이 있었습니다. 환자의 13%(초기 헤모글로빈 수치가 정상인 환자의 6%)가 적혈구 수혈을 받았습니다. 유방암의 보조요법으로 시행된 보조치료, 중증 혈소판감소증과 혈소판 수혈의 발생율은 독소루비신의 용량에 따라 증가하였습니다.
  ECOG 시험에서, 진행성 비소세포 폐암 환자에게 파클리탁셀을 시스플라틴과 병용투여시, 호중구 감소증의 발생율이 (4급) 74% (파클리탁셀 135㎎/㎡/24시간 + 시스플라틴), 65% (파클리탁셀 250㎎/㎡, 24시간 + 시스플라틴 + G-CSF) 로 나타났습니다. 이에 비해 EORTC 시험에서 파클리탁셀을 175㎎/㎡/ 3시간 + 시스플라틴으로 투여시 상당히 낮은 발생율의 4급 호중구 감소증이 관찰되었으며 (28%), 이것은 난소암 (27%) 또는 유방암 (28%) 환자에게 단독 치료제로서 파클리탁셀을 175㎎/㎡/3시간 투여시 나타난 4급의 호중구 감소증과 유사하였습니다.
  급성 골수성 백혈병과 골수형성이상 증후군은 3상 임상시험 외에서는 매우 드물게 보고되었습니다. 파종성혈관내 응고증후군(DIC)(0.1%)이 나타나는 경우가 있으므로 충분히 관찰한 후 혈소판수, 혈청 FDP치, 혈장 피브리노겐농도 등의 혈액검사에 이상이 나타난 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 해야 합니다.
2) 과민반응 : 이 약의 용량 및 스케줄은 과민반응의 발현 빈도에 어떤 영향도 끼치지 않았습니다. 과민반응은 모든 주기의 20% 및 모든 환자의 41%에서 관찰되었습니다. 중증의 과민반응은 환자의 2% 미만 및 주기의 1% 미만에서 나타났습니다. 주기 3 후에 중증의 이상반응은 관찰되지 않았으며 중증 증상은 일반적으로 점적 시작 1시간이내에 발생하였습니다. 중증 과민반응이 나타나는 동안 호흡곤란, 홍조, 흉통, 빈맥이 자주 관찰되었습니다. 복통, 사지 통증(pain in the extremities), 발한 및 고혈압 또한 나타났습니다. 경미한 과민반응(주로 홍조와 발진)은 치료가 필요하지 않았으며, 이 약 치료의 지속에 문제가 되지 않았습니다. 반응의 대부분은 경미하였으며 홍조(28%), 발진(12%), 저혈압(4%), 호흡곤란(2%), 빈맥(2%)와 고혈압(1%)이 자주 나타났습니다. 전체 시료기간 동안 과민반응의 빈도는 비교적 변화가 없었습니다. 과민반응과 관련된 오한, 쇼크, 등통증의 보고는 매우 드물었습니다.
3) 심혈관계 : 이 약 투여 중, 처음 투여 후 3시간 동안에 일어난 저혈압은 환자의 12%이었으며 모든 주기의 3%이었습니다. 이 약 처음 투여 후 3시간 동안에 일어난 서맥은 환자의 3%이었으며 모든 주기의 1%이었습니다. 난소암 2차 요법 3상 임상시험에서 저혈압과 서맥의 빈도 및 정도는 이 약의 용량 또는 스케줄에 영향을 받지 않았습니다. 발생 증례의 대부분은 무증후성이었으며, 특별한 치료를 또는 치료 중단을 요하지 않았습니다. 저혈압과 서맥의 빈도 및 정도는 이전에 투여한 안트라사이클린 치료에 영향을 받지 않았습니다. 이 약 단일요법과 연관 가능한 유의적인 심혈관 반응은 약 환자의 1%에서 나타났습니다. 이 반응에는 실신, 리듬 불규칙, 고혈압과 정맥 혈전증이 있었습니다. 뇌졸중이 나타나는 경우가 있으므로 충분히 관찰한 후 이상이 나타난 경우에는 투여를 중지한다. 부정맥으로는 심박조율기를 요하는 무증상 심실 빈맥, 이단현상과 완전한 AV차단이 있었습니다. 진행성 비소세포 폐암 환자들에게 파클리탁셀과 시스플라틴을 투여시 나타난 3급 이상의 심혈관계 반응 발생율은 12~13%이었습니다. 유방암 또는 난소암 환자와 비교시 비소세포 폐암 환자들에 있어 더 증가한 것으로 보이는 이와같은 심혈관계 반응은 환자군 간의 심혈관 위험인자 차이와 관련된 것일 수 있습니다.
  심전도 이상은 기저치에서 일반적으로 나타났습니다. 심전도 이상은 무증상이었으며 용량제한독성이 아니었고 치료를 요하지 않았습니다. 심전도 이상은 환자의 23%에서 관찰되었습니다. 임상시험 전 정상적인 심전도를 나타내었던 환자의 14%가 시험 중 비정상을 나타내었습니다. 가장 빈번히 보고된 심전도 이상으로는 비특이성 재분극이상, 동서맥, 동빈맥 및 조발성 심박동이었습니다. 기저치가 정상인 환자에서 이전에 안트라싸이클린계 약물 치료는 심전도 이상 빈도에 영향을 주지 않았습니다. 심근 경색은 매우 드물게 보고되었습니다. 심기능 장애를 포함한 울혈성 심부전과 좌심실구축률(LVEF) 감소 혹은 심실 기능이상이 다른 화학요법, 특히 안트라싸이클린계 약물을 투여 받았던 환자에서 일반적으로 보고되었습니다. 심방 세동과 상실성 빈맥은 드물게 보고되었습니다. 안트라사이클린 투여 경험이 있는 환자에게 이 약과 트라스투주맙 병용 투여 시, 이 약을 단일요법으로 투여한 환자에서보다 심기능 장해의 빈도와 중증도가 증가하였고(NYHA 1급/2급 10% 대 0%; NYHA 3급/4급 2% 대 1%), 사망과 연관된 건은 거의 없었습니다. 이러한 드문 경우를 제외하고는, 환자들은 적절한 의학적 치료에 반응하였습니다.
4) 호흡기계 : 간질성 폐렴, 폐 섬유증과 폐색전이 드물게 보고되었습니다. 방사선 조사를 함께하는 환자에서 방사선폐렴이 드물게 보고되었다. 흉막삼출 및 호흡부전이 보고되었습니다. 폐수종이 나타날 수 있으므로 충분히 관찰한 후 이상이 나타난 경우에는 투여를 중지합니다. 급성호흡곤란증후군이 나타날 수 있으므로 충분히 관찰한 후 급속히 진행되는 호흡곤란, 저효소증, 양측성 미만성 폐침윤 등의 흉부 X 선 이상 등이 확인된 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 해야 합니다.
5) 신경계 : 신경독성의 빈도와 정도는 임상시험마다 다르며 이전 치료 약물 및 병용약물에 영향을 받았습니다. 일반적으로 신경독성의 빈도와 정도는 이 약물을 단독으로 투여받은 환자에서는 용량 의존적으로 나타났습니다. 말초신경질환은 환자의 60%(중증 3%)에서 관찰되었으며 이전에 신경질환이 없는 환자의 52%(중증 2%)에서 관찰되었습니다. 말초신경질환의 빈도는 용량이 누적과 함께 증가하였습니다. 신경학적 증상은 첫투여후 환자의 27%에서 관찰되었으며 주기 2내지 주기 10에서 환자의 34~51%에서 나타났습니다. 말초신경질환에 의해 환자의 1%에서 이 약을 중단하였습니다. 마비, 편마비, 부전마비가 나타나는 경우가 있으므로 이러한 증상이 나타난 경우에는 감량, 휴약 등 적절한 처치를 합니다. 감각신경 독성은 이 약 투여 중단 후 수개월 이내에 일반적으로 개선되거나 소실되었습니다. 기존 치료에 의해 발생된 신경 질환으로 인해 이 약을 투여 금기할 필요는 없습니다. 파클리탁셀/시스플라틴 병용투여를 파클리탁셀 단독 치료와 비교시, 비소세포 폐암 환자들에 있어 더 높은 신경독성 발생율이 나타났습니다. 말초신경병증 이외의 중증 신경학적 증상은 드물며 무작위배정 시험 이외에서 파클리탁셀 치료를 받은 환자들에서 간질대발작, 뇌병증, 운동신경병증, 자율신경병증으로 인한 무력장폐쇄증, 및 기립성 저혈압 등이 보고되었습니다. 시신경 및 시각장애(섬광암점) 또한 보고되었는데, 특히 권장량보다 고용량을 투여받은 환자에서 많이 나타났습니다. 이런 반응은 대개 회복되었습니다. 영구적 시신경 손상이라 할 만한 비정상적 시신경 손상은 거의 없었습니다. 이독성(청력소실, 이명)은 매우 드물게 나타났는데 이는 주로 파클리탁셀과 관련된 신경병증 기저질환이나 기존의 환자의 상태와 관련이 있을 수 있습니다. 5%미만에서 어지러움, 불안, 우울증, 졸음, 사고이상, 떨림, 감정격앙, 경련, 운동실조, 건망증, 긴장저하, 의식장애, 과잉행동, 언어장애, 정신증상, 헛소리, 눈떨림, 불수의운동, 쉰목소리, 기분변동이 나타났으며, 미각도착, 시력이상, 미각상실, 안통, 이통, 혀이상감이 나타났습니다.
6) 관절통/근육통 : 이 약의 용량 또는 스케줄과 관절통/근육통의 빈도 또는 정도와 관련이 없었습니다. 60%의 환자에서 관절통/근육통을 경험하였으며 중증은 8%에서 나타났습니다. 증상은 일반적으로 이 약 투여 후 2내지 3일에 발생되어 수일내에 소실되는 일과성이었습니다. 관절통/근육통의 빈도와 정도는 치료기간 내내 변화가 없었습니다.
7) 간장 : 이 약의 용량 또는 스케줄과 간기능 이상과는 연관이 없었습니다. 기저치에서 정상적인 간기능을 나타낸 환자 중 7%의 환자에서 빌리루빈이 증가하였으며, 22%가 알칼리성 포스파타제 증가, 19%가 AST(SGOT)가 증가하였습니다. 이 약을 노출 연장은 누적 독성과 관련이 없었습니다. 드물게 간괴사와 간성뇌증으로 사망이 초래되었다는 보고가 있습니다. 파클리탁셀을 장시간 점적주입시 중등도 내지 중증의 간장애 환자에서 골수억제가 증가할 수 있습니다. 간기능 장애, 황달이 나타나는 경우가 있으므로 충분히 관찰한 후 이상이 나타난 경우에는 투여를 중지합니다. 5~20%미만에서 LDH 상승이 나타났습니다.
8) 신장 : 급성 신부전 (0.3%)이 나타나는 경우가 있으므로, 충분히 관찰하고 BUN, 혈청 크레아티닌, 크레아티닌 청소율값 등에 이상이 인정되는 경우에는 투여를 중지하는 등 적절하게 처치하여야 합니다.
9) 위장관계 : 오심/구토(52%), 설사(38%)와 점막염(31%)이 보고되었습니다. 위장관계 이상반응은 일반적으로 경증 내지 중등도였습니다. 점막염은 투여일정에 따라 좌우되며 3시간 주입했을때보다 24시간 동안 주입했을 때 더 빈번하게 발생하였습니다 난소암 1차 요법 3상 임상시험에서 파클리탁셀을 시스플라틴과 병용투여할 때, 오심/구토의 발생율은 난소암과 유방암 에서의 파클리탁셀 단일요법에 비해 더 높게 나타났습니다. 장폐쇄/천공, 췌장염, 허혈성 대장염, 탈수, 식도염, 변비, 복수가 보고되었습니다. 파클리탁셀 단독 및 다른 화학요법제와 병용요법시에 G-CSF 병용에도 불구하고 호중구감소성 장염(맹장염)이드물게 보고되었습니다. 소화관 괴사(빈도불명), 장관천공, 소화관 출혈, 소화관 궤양이 나타난 경우에는 투여를 중지하는 등 적절한 처치를 해야 합니다. 출혈성 대장염, 위막성대장염, 허혈성 대장염 등이 나타날 수 있으므로 충분히 관찰한 후 심한 복통 · 설사 등이 나타난 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 해야 합니다. 장관폐색, 장관마비(식욕부진, 오심 · 구토, 현저한 변비, 복통, 복부팽만 또는 복부이완 및 장내용물의 울체 등)을 초래하여 마비성 장폐색으로 이행될 수 있으므로 장관폐색, 장관마비가 나타난 경우에는 투여를 중지하고 장관감압법 등의 적절한 처치를 해야 합니다. 췌장염이 나타날 수 있으므로 충분히 관찰한 후 혈청 아밀라아제치 등에 이상이 나타난 경우에는 투여 중지 등 적절한 처치를 합니다. 5%미만에서 소화불량, 가스참, 위염, 직장동통, 삼킴장애, 직장장애, 치은염, 복부팽만감,설태, 치은통이 나타났습니다. 5%미만에서 소화불량, 가스참, 위염, 직장동통, 삼킴장애, 직장장애, 치은염, 복부팽만감, 설태, 치은통이 나타났습니다.
10) 주사부위 반응 : 혈관외로 유출에 의한 반응을 포함하여 주사 부위 반응은 대개 경미하며, 주사 부위에 부종, 압박 또는 촉각에 대해 비정상적으로 통각이 예민해짐, 피부 탈색, 팽윤이 있습니다. 주사부위반응은 3시간 동안 점적주사하는 경우보다 24시간 동안 점적주사하는 경우 더 자주 나타났습니다. 다른 부위에 이 약을 다시 투여할 때 이전 혈관외 유출 부위에서의 피부 반응의 재발(RECALL)은 드물게 보고되었습니다. 정맥염, 봉와염, 경화, 피부 박리, 괴사와 섬유화 등과 같은 더 중증의 반응들이 드물게 보고되었습니다. 주사부위의 반응은 약물을 주입하는 동안 또는 일주일에서 10일까지 늦게 나타날 수 있습니다. 현재까지 혈관외 유출 반응에 대한 특정한 치료법은 알려져 있지 않습니다. 이 약을 투여하는 동안 주사부위를 주위 깊게 모니터링하여야 합니다.
11) 기타 : 탈모증은 거의 대부분의 환자(87%)에서 관찰되었습니다. 이 약과 관련된 과민반응에 의해 일시적인 피부 변화가 관찰되었으나 다른 피부 독성과 약물의 유의적인 관련성은 없었습니다. 스티븐-존슨 증후군, 표피괴사용해와 다형홍반은 매우 드물게 발생하며, 동반된 인자들에 의해 이러한 증상들의 발현이 유발될 수 있습니다. 파클리탁셀을 사용하는 동안 매우 드물게 탈락피부염이 보고되었습니다. 손·발톱 변화(손톱하부면 초상의 색소침착 또는 탈색)가 드물게 관찰되었습니다. 부종은 환자의 21%에서 관찰되었습니다(기저치에서 부종이 없는 환자의 17%); 단지 1%만이 중증의 부종이었으며 치료가 요구되어 약물투여 중단은 없었습니다. 부종은 대개 병소 및 질환과 관련되어 있었습니다. 방사선요법에 관련된 조사부위의 피부이상을 발현한 기왕력이 있는 환자에게 투여한 경우, 동일한 부위에 동일한 피부이상이 재발되는 소위 'Radiation Recall 현상'이 드물게 보고되었으며 반구진성 발진과 소양증이 보고되었습니다. 무력증과 권태가 보고되었습니다. 결막염, 눈물생성 증가, 식욕부진, 착란 상태, 광시증, 비문증, 현기증 및 혈액 크레아티닌증가가 보고되었습니다. 5~20%미만에서 복통, 두통 5%미만에서 인플루엔자증후군, 복부종창, 추위, 체중증가, 체중감소, 말초성 부종, 총단백 감소, 알부민 감소, 골반통, 발한, 딸꾹질, 배뇨곤란, 혈뇨, 안질환, 구갈, 부정출혈, 결막염, 무월경, 명정감, 요실금, 소변축적, 저혈당, 출혈성 방광염, 객담증가, 결막출혈, 안건조, 각막염이 보고되었습니다.
  시판후 조사에서 이 약 투약 후에 피부의 광범위 부종, 비후화, 경화 및 종양 용해 증후군, 황반 부종, 피부 홍반 루푸스, 전신 홍반 루푸스가 보고되었습니다. 이약은 피부경화증의 증상과 증후를 악화시키는 것으로 보고되었습니다.
12) 흡입될 경우 호흡곤란, 흉통, 눈의 작열감, 인후통, 오심 등이 나타났습니다. 국소부위가 노출될 경우 저림, 작열감, 홍조 증상이 있었습니다.
13) 국내 시판후 사용성적조사결과
  (1) 난소암, 유방암 및 폐암환자 2,327명을 대상으로 실시한 사용성적조사결과
    ① 국내 시판후 사용성적조사결과 나타난 이상반응은 다음과 같으며, 이 약과의 관련 여부는 확실하지 않습니다. : 골통, 두통, 말초부종, 불면증, 내이신경독성, 복통, 소화장애, 폐쇄성 기관지염, 혈뇨, 저나트륨혈증, 월경불순, 불안감, 쉰목소리, 상기도감염, 질소혈증, 알레르기, 전신허약, 피로, 청력저하, 체중감소, 과칼슘혈증, 심계항진, 복부팽창, 감각 자통, 저림, 어지러움
    ② 다른 항암제를 병용 투여한 환자군에서의 이상반응발현율이 그렇지 않은 환자군에서 보다 통계적으로 유의하게 높게 나타났으며, 투여횟수와 총 투여량이 증가할수록 이상반응 발현율이 통계적으로 유의하게 증가하는 것으로 나타났습니다.
  (2) 위암환자 1,163명을 대상으로 실시한 시판후 조사결과
    국내 시판후 사용성적조사결과 나타난 이상반응을 약과의 인과관계에 상관없이 신체기관별로 분류하면 다음과 같습니다.
    - 위장관계 : 구역/구토, 설사, 구강이상(구내염 포함), 복통, 변비, 식욕부진, 소화불량, 딸꾹질, 복부팽만, 복막염, 장폐색증, 흑색변, 치질, 흉골하작열감, 치아질환
    - 피부 및 부속기계 : 탈모, 손톱질환, 피부염, 소양감, 홍반, 두드러기
    - 신경계 : 말초신경증, 어지럼증, 신경병증, 두통, 지각이상, 불면, 불안
    - 근골격계 : 근육통/관절통, 골격동통, 골통, 요통, 근육쇠약
    - 혈액계 : 빈혈, 적혈구 감소, 과립구 감소(호중구 감소 포함), 백혈구 감소, 범혈구 감소, 혈소판 감소, 출혈(위장관 출혈, 혈변 포함)
    - 전신이상 : 발열, 두통, 전신허약, 복수, 안면홍조, 체중증가, 체중감소, 복통, 배통, 과민반응, 오한, 혼수, 부종, 무력(피로 포함), 흉통, 동통, 쇽, 사망
    - 간 및 담도계 : sGOT, sGPT 상승, 총빌리루빈 상승, 황달
    - 면역계 : 패혈증, 수족증후군, 감염, 대상포진
    - 대사 및 영양계 : 알칼린포스파타제치 상승, 고혈당증, 혈중 크레아티닌 증가, 저칼륨증, 저알부민혈증, 저나트륨혈증
    - 심혈관계 : 저혈압, 고혈압, 비정상적 심전도, 홍조
    - 호흡기계 : 기침, 폐렴, 호흡곤란, 객혈, 객담증가, 호흡부전
    - 요로계 : 요량감소, 혈중 요소질소 증가, 방광염, 배뇨곤란
    - 기타 : 청력저하, 부신부전
5. 일반적 주의
  1) 이 약의 위암에 대한 유효성은 반응율에 근거를 두고 있으며 생존기간 증가 등과 같은 임상적 유익성을 입증하는 임상시험 보고는 없었습니다.
  2) 투여 초기 또는 비교적 저용량의 투여로도 이상반응이 나타나는 경우가 있으므로, 주의사항에 충분히 주의하여야 합니다
  3) 혈액학 : 이 약은 기저치에서 호중구수가 1,500cells/㎣ 미만인 환자에게 투여해서는 안됩니다. 골수독성의 발현을 모니터하기 위해 이 약을 투여 중인 모든 환자는 자주 말초혈액의 혈구수를 측정해야 합니다. 호중구수가 1,500 cells/㎣ 이상, 혈소판수가 100,000 cells/㎣ 이상으로 회복될 때까지는 환자에게 이 약의 다음 주기를 재개해서는 안됩니다. 이 약 치료주기 중 중증의 호중구 감소증 (<500cells/㎣)이 유발될 경우, 다음의 치료 주기에서는 20% 감량 투여가 권장됩니다. 진행성 HIV 질환과 다소 위험이 적은 에이즈 연관형 Kaposi 육종 환자의 경우 이 약 투여는 권고된 용량부터 시작하고, 호중구수가 1,000cells/㎣ 미만 환자에게 투여해서는 안되며 이 약의 단일주기를 반복해서도 안됩니다. 만약 호중구수가 적어도 1,000cells/㎣에 이른다면, 반복 투여할 수 있습니다.
    골수억제 등의 심각한 이상반응이 일어나는 경우가 있으므로 수 차례 임상검사(혈액검사, 간기능검사, 신기능검사 등)를 실시하는 등 환자의 상태를 충분히 관찰하고 이상이 나타난 경우에는 감량, 휴약 등의 적절한 처치를 해야 합니다. 백혈구 및 호중구 감소 최저치까지의 기간(중앙치)은 각기 투여개시 후 11일 후, 13일 후에 나타나며 최저치 발현일로부터 백혈구, 호중구 모두 7일간(중앙치)에 회복되었습니다. 그리고 백혈구 감소가 경도여도 현저한 호중구 감소가 나타나는 경우가 있으므로 혈액검사시에는 백혈구 분획을 측정해야 합니다. 또한 이 약 투여 시에는 G-CSF제제의 적절한 사용에 관해서도 고려할 수 있습니다.
  4) 과민반응 : Cremophor R EL 함유제제(예 : 사이클로스포린 주사, 테니포사이드 주사)에 심각한 과민반응을 보인 기왕력자에게 이 약을 투여해서는 안됩니다. 이 약을 투여할 환자는 중증의 과민반응을 피하기 위하여 부신피질호르몬제, 항히스타민제 및 H2 길항제 (예 : 덱사메타손, 디펜히드라민 및 시메티딘 또는 라니티딘)를 사전에 투여 받아야 합니다. 홍조, 피부 반응, 호흡곤란, 저혈압 또는 빈맥 등과 같은 경미한 증상이 발현될 경우에는 이 약의 투여를 중단할 필요가 없습니다. 치료를 요하는 저혈압, 기관지 확장제 투여를 요하는 호흡곤란, 혈관부종 또는 전신 담마진과 같은 중증의 이상반응이 나타날 때에는 이 약의 투여를 즉시 중단하고 적극적인 대증요법을 실시해야 합니다. 심각한 과민반응을 보인 환자에게는 이 약의 투여를 재시도해서는 안됩니다.
  5) 심혈관계 : 저혈압, 서맥, 고혈압이 이 약 투여 중에 관찰된 바 있으며 때때로 초기 고혈압이나 재발된 고혈압 때문에 이 약 투여를 중단할 필요가 있습니다. 이 약 투여 중, 특히 이 약 투여개시 후 처음 1시간 동안은 활력 징후(혈압, 맥박)를 자주 모니터링하도록 합니다. 심각한 자극전도장해가 나타난 경우, 적절한 처치를 한 후 이 약 투여 시에는 계속적으로 심전도를 모니터링 하는 등 환자의 상태를 충분히 관찰합니다. 이 약 투여 중에 유의적인 심장기능에 이상이 나타나는 경우 적절히 투여하고 지속적인 심장기능 모니터링하여야 합니다. 중증의 심혈관계 이상은 유방암 또는 난소암 보다 비소세포폐암에서 더 자주 관찰되었습니다.
    전이상 유방암에 1차 치료제로 이 약과 트라스투주맙을 병용으로 사용하는 경우 주의깊게 심장기능을 모니터링하여야 합니다. 이 약물과 트라스투주맙을 병용할 경우 과거병력, 이학적 검사, 심전도, 초음파 심음향도, MUGA scan을 포함한 심기능검사를 하여야 합니다. 치료하는 동안 심장기능검사를 모니터링하여야 합니다(예 : 3개월마다). 모니터링은 심장기능 이상이 전개되는 환자를 확인하는데 도움을 줄 수 있을 것입니다. 자각증상이 없는 심장기능이상이 전개되는 환자는 더 자주 모니터링을 하는 것이 더 좋을 것입니다(예 : 6~8주 마다). 만약 좌심실 방출율의 지속적인 감소를 나타내나 자각증상이 없는 환자에 있어서 의사는 신중히 유익/위험을 평가하여야 합니다(더 자세한 사항은 트라스투주맙 제제를 참조).
  6) 신경계 : 말초신경병증이 자주 유발되기는 하나 중증으로의 진행은 드물며, 중등도 내지 중증의 경우 이 약의 모든 다음 치료주기에서는 20% 감량하여 투여해야 합니다. 증상은 일반적으로 투여개시 후 약 3~5일 후에 나타나며 장기간 사용하게 되면 발현빈도가 높아지는 경향이 있으므로 신중히 투여해야 합니다. 이 약은 탈수 알코올 396㎎/ml를 함유합니다. 따라서, 알코올에 의해 발생할 수 있는 중추신경계 및 다른 영향에 대해 고려하여야 합니다. 소아는 에탄올의 영향에 어른보다 더욱 민감할 수 있습니다.
  7) 간장 : 간장 효소 치 상승한 환자에서 이 약의 독성이 늘어납니다. 중등도 내지 중증 간기능저해 환자에서 이 약 투여시 주의하며 용량 조절을 고려하여야 합니다. 혈장 총빌리루빈농도가 > 2배인 환자에서 파클리탁셀의 골수독성이 악화된 증거가 있으므로 그러한 환자에게는 용량을 줄여 신중히 투여하여야 합니다.
  8) 주사부위 : 혈관 외로 유출에 의한 반응을 포함하여 주사 부위 반응은 대개 심하지 않으며 주사 부위에 부종, 압박 또는 촉각에 대해 비정상적으로 통각이 예민해짐, 피부 탈색, 팽윤이 있습니다. 주사부위반응은 3시간 동안 점적주사하는 경우보다 24시간 동안 점적주사하는 경우 더 자주 나타났습니다. 다른 부위에 이 약을 다시 투여할 때 이전 혈관외 유출 부위에서의 피부 반응의 재발(RECALL)은 거의 보고된 바 없습니다. 정맥염, 봉와염, 경화, 피부 박리, 괴사와 섬유화 등과 같은 더 중증의 반응들이 드물게 보고되었습니다. 주사부위반응의 악화 가능성이 있는 경우에는 약물을 투여하는 동안 침윤 가능한 부위를 찾기 위해 주사부위를 면밀히 관찰합니다.
  9) 위막성 대장염 : 항생제를 병용투여하지 않은 환자의 경우를 포함하여 위막성 대장염은 거의 보고되지 않았습니다. 위막성 대장염은 감별진단으로 중증 또는 지속성 설사를 고려하여야 합니다.
  10) 방사선요법에 관련된 조사부위의 피부이상을 발현한 기왕력이 있는 환자에게 투여한 경우, 동일한 부위에 동일한 피부이상이 재발되는 소위 'Radiation Recall 현상'이 인지되었다고 보고된 바 있습니다. 방사선 치료를 병용하고 있는 환자에서 방사선 폐렴이 보고되었습니다.
  11) 발열 빈도가 높으므로 충분히 관찰하고, 증상이 나타나는 경우에는 감염에 대해 충분히 관리하고, 해열제를 투여하는 등 적절히 처치하여야 합니다. 발열은 일반적으로 투여 개시 후 약 6~10일 후에 나타나며, 또한, 1주기째의 발현빈도가 높은 경향이 있으므로 충분히 주의하여야 합니다.
  12) 감염증(패혈증), 출혈경향의 발현 또는 악화에 충분히 주의하여야 합니다.
  13) 소아 및 생식가능한 연령의 환자에게 투여할 필요가 있는 경우에는 생식선에 대한 영향을 고려하여야 합니다.
  14) 이 약은 에탄올을 함유하므로 전 처치로 투여된 디펜히드라민염산염정과 알코올의 상호작용에 의한 중추신경 억제작용이 증강될 가능성이 있습니다. 알코올 등의 영향이 의심되는 경우에는 자동차 운전 등 위험을 수반하는 기계조작에 종사하지 않도록 주의하여야 합니다.
  15) 이 약의 발암성에 대해서는 연구되지 않았습니다.
6. 상호작용
  1) 이 약(110~200㎎/㎡)과시스플라틴 (50 또는 75㎎/㎡)을 투여한 제1상임상시험에서, 시스플라틴을 투여한 후 이 약을 투여한 경우는 그 반대 순서(즉, 이 약 투여 후에 시스플라틴을 투여)로 투여한 경우보다 골수억제가 더심하였습니다. 이들 환자의 약동력학 자료에 의하면 시스플라틴 투여 후에 이 약을 투여할 경우 이 약의 청소율이 약 20% 감소함이 입증되었습니다. 병용요법시에는 이 약을 시스플라틴 전에 투여하여야 합니다. 또한, 병용투여로 인하여 말초신경장해가 증가할 위험이 있습니다. 병용요법을 행하는 경우에는 환자의 상태를 관찰하면서 감량하거나 또는 투여간격을 연장하여야 합니다. 임상시험에서 발생한 신경독성을 비교한 결과는 이 약과 시스플라틴 75㎎/㎡을 병용요법으로 투여했을 때 심각한 신경독성의 발생율은 24시간 동안 135㎎/㎡ 를 투여했을 때 (3%) 보다 3시간 동안 175㎎/㎡ 를 투여했을 때(21%) 더 빈번하게 발생했습니다.
  2) 이 약은 사이토크롬 P450 CYP2C8과 CYP3A4에 의해 대사됩니다. 상호작용에 대한 임상시험이 없으므로 사이토크롬 P450 CYP2C8과 CYP3A4의 기질 또는 억제제(리토나비어, 사퀴나비어, 인디나비어, 넬피나비어)로 알려진 것과 이 약을 병용투여시 주의하여야 합니다.
  3) 비타민 A, 아졸계 항진균제(케토코나졸, 미코나졸등), 마크롤라이드계 항생제(에리스로마이신 등), 스테로이드 호르몬제(에치닐에스트라디올 등), 디히드로피리딘계칼슘채널차단제(니페디핀등), 테르페나딘, 싸이클로스포린, 베라파밀, 퀴니딘, 미다졸람, 페나세틴, 리토나비어, 사퀴나비어, 인디나비어, 넬피나비어 : 이 약의 대사를 저해하여 혈중농도가 상승하여 골수독성 등의 이상반응이 증가할 수 있으므로 병용할 경우에는 환자의 상태를 관찰하면서 감량하거나 또는 투여간격을 연장하여야 합니다.
  4) 이 약과 독소루비신을 병용하여 투여할 때, 독소루비신(및 그 활성 대사물인 독소루비시놀)의 혈중 농도가 증가할 수 있다는 보고가 있습니다. 이로 인하여 심독성이 증가할 위험이 있으므로 병용시에는 환자의 상태를 관찰하면서 이 약을 감량하거나 투여간격을 연장하여야 합니다. 또한, 병용시에 이 약을 독소루비신에 앞서 투여하는 경우, 독소루비신 청소율이 낮아져 독소루비신의 혈중농도가 상승할 수 있으므로 순서를 반대로 한 경우보다 골수억제가 증가할 위험이 있습니다. 병용시에는 이 약을 독소루비신 투여 후에 투여하여야 합니다. 이 약과 독소루비신을 병용 투약시 , 이 약을 독소루비신 투약 전에 투약하거나 권장되는 주입시간 이상 사용하였을 때, 더욱 위중한 호중구 감소증과 구내염을 특징으로 하는 순서 효과(Sequence effect)가 관찰되었습니다.
  5) 방사선조사 : 흉부에 방사선조사를 병용하는 경우에 심각한 식도염 또는 폐장염이 발생하였다는 보고가 있으므로 병용시에는 환자의 상태에 주의하고 식도염이나 폐음영 등이 나타난 경우에는 이 약 투여 및 방사선 조사를 즉시 중지하고 적절한 처치를 하여야 합니다. 또한, 골수억제 등을 증가시키는 경우가 있으므로 병용시에는 환자의 상태를 관찰하면서 이 약을 감량하거나 투여간격을 연장합니다.
  6) 항악성종양제 : 병용으로 골수억제 등의 이상반응이 증가할 위험성이 있으므로 병용시에는 환자의 상태를 관찰하면서 이 약을 감량하거나 투여간격을 연장하여야 합니다.
7. 임부, 수유부에 대한 투여
  1) 임부 : 이 약은 임부에게 투여시 태아에 위해를 끼칠 수 있습니다. 토끼의 경우 이 약은 배자독성 및 태자독성을 나타냈으며, 또한 랫트의 경우 수태율이 감소되었습니다. 임부에 대한 임상연구는 없습니다. 가임 여성의 경우, 이 약으로 치료하는 동안에는 임신을 피하도록 해야 합니다.만약 이 약을 임신 중이나 이 약을 복용하던 중에 임신이 되었다면 환자에게 태아에 대한 잠재적 위험성을 알려야만 합니다.
  2) 수유부 : 이 약이 모유로 분비되는지는 알려져 있지 않습니다. 이 약을 수유부에게 투여 하지 않거나 투여할 경우에는 수유를 중지합니다.
8. 고령자에 대한 투여
  고령자에서는 일반적으로 생리기능이 저하되어 있는 경우가 많고 골수억제 등이 나타나기 쉬우므로 용량 및 투여간격에 유의하고, 임상검사 (혈액검사, 간기능검사, 신기능 검사 등)를 자주 하는 등 주의하여야 합니다.
9. 소아 등에 대한 투여
  저체중 출생아, 신생아, 유아, 유유아 또는 소아에 대한 안전성은 확립되어 있지 않습니다. 이 약 350~420㎎/㎡ 용량으로 3시간에 걸쳐 점적정맥주사 한 소아에서 중추신경계 독성이 보고되었습니다. 이 독성은 짧은 시간에 이 약의 부형제인 에탄올 고용량 주입에 기인한 것으로 여겨집니다. 항히스타민 병용 사용은 이 영향을 더 심하게 할 수 있습니다. 파클리탁셀 그 자체의 직접적인 효과를 무시 할 수는 없지만, 이 연구에서 고용량(성인 권장 용량의 두배 이상)이 사용되었다는 점을 소아집단에서의 이 약의 안전성을 평가하는 데에 반드시 고려해야 합니다.
10. 과량 투여시의 처치
  이 약을 과량 투여시 해독제는 알려져 있지 않습니다. 과량투여시 예상되는 주요 합병증은 골수억제, 말초신경독성 및 점막염 등 입니다. 소아에서 발생되는 과량투여는 치명적인 에탄올 독성과 연관이 있을 수 있습니다.
11. 적용상의 주의
  1) 점적용액 조제시 사용하는 가소화된 폴리염화비닐(PVC) 기구 또는 장치와 희석되지 않은 농축액이 접촉되지 않도록 합니다. PVC 점적주사 bag 또는 셋트에서 용출될 수 있는 가소제 프탈산디(2-에칠헥실)(DEHP [di-(2-ethylhexyl)phthalate])에 환자가 노출되는 것을 최소화하기 위해 이 약의 희석용액은 가급적 병(유리 또는 폴리프로필렌제) 또는 플라스틱 bag(폴리프로필렌, 폴리올레핀)에 보관하고 폴리에칠렌 라인의 점주투여 셋트를 사용해 주사해야 합니다.
    희석용액은 상온(약 25℃) 및 실내 조명조건에서 물리화학적으로 27시간 까지 안정합니다. 점적은 이 시간내에 완료되어야만 합니다. 권장되는 3시간의 점적 스케쥴보다 더 길게 할 때에 침전물에 대한 보고가 드물게 있었습니다. 이 약을 과도하게 교반시키거나 진탕할 경우에는 침전물이 발생할 수 있으므로, 이러한 상황은 피해야만 합니다. 점주 세트는 사용 전에 적절한 희석제로(compatible diluent) 세척해야만 합니다.
  2) 이 약은 5%포도당 주사액 및 생리식염액을 제외한 다른 약제와 함께 주입하지 않습니다. 반드시 점적 정맥내 투여하도록 하고 피하, 근육 내에는 투여하지 않습니다.
  3) 이 약은 0.22마이크론 이하의 미소공막이 있는 라인 내 필터를 통해 투여해야 합니다. 유입 및 유출구가 짧고 폴리염화비닐 코팅된 튜브로 된 IVEX-2 필터 같은 장치를 사용할 때는 프탈산디(2-에칠헥실이 유의성있게 유출되지 않았습니다.
  4) 이 약은 세포독성이 있는 항암제이므로 독성이 있는 다른 화합물과 같이 주의하여 취급해야 합니다. 장갑 사용이 권장됩니다. 피부에 노출되었을 때, 자통, 화끈거림, 발적이 관찰되었습니다. 이 약의 용액이 피부에 닿았을 경우, 즉시 피부를 세척하고, 비누와 물로 철저히 세척합니다. 만일 이 약이 점막에 닿았을 경우에는 점막을 물로 깨끗이 씻어내야 합니다. 흡입하였을 경우, 호흡곤란, 흉통, 인후통, 오심 및 눈이 화끈거리는 증상이 나타났습니다.
12. 보관 및 취급상의 주의사항
  1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관합니다.
  2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의하여야 합니다.
  3) 뾰족한 침이 있는 도구나 이와 유사한 도구는 이 제품의마개를 파손시킴으로써 제품의 무균보존상태가 손상될 수 있습니다.
  4) 이 약의 취급 및 폐기시에는 항암제를 위한 적절한 취급과정에 따라야 합니다.
  5) 개봉되지 않은 바이알이 냉장보관될 경우 침전물이 생성되나 상온으로 돌아온 경우 교반되거나 되지 않더라도 재용해됩니다. 제품의 품질에는 영향이 없습니다. 만약 용액이 뿌연상태로 남아있거나 용해되지 않는 침전물이 생성되면 그 제품은 폐기되어야 합니다.

□포장단위

5mL×1바이알 16.7mL×1바이알 ×자사포장단위

□저장방법

밀봉용기, 15~30℃ 차광보관

□교환및 제품문의

본 의약품은 엄격한 품질관리를 필한 제품입니다. 만약 구입시 사용기한이 경과되었거나 변질·부패 또는 오손된 제품 등은 약국 등의 개설자에 한하여 교환하여 드립니다. 또한 제품에 관한 문의사항이 있으시면 연락주십시오. 연락처 : 고객보호팀 1588-2675

[제조자] 보령제약(주) 경기도 안산시 단원구 능안로 107

첨부문서 작성년월일 : 2014. 10. 2 이후 변경된 내용은 당사 홈페이지(www.jw-pharma.co.kr)에서 확인할 수 있습니다.

중외제약
제이더블유중외제약(주)
충남 당진시 송악읍 한진1길 56

네오탁스설명서-1409-K