

플루다라정 (플루다라빈포스페이트) Fludara tablet (fludarabine phosphate)

전문의약품

사노피 - 아벤티스 코리아



[원료약품분량]

이 약 1정(154 mg) 중
플루다라빈포스페이트 (별규) 10.000 mg

[성상]

분홍색의 타원형 필름코팅정

[효능효과]

골수 보유가 충분한 환자로서 B-세포 만성 임파구성 백혈병의 일차적인 치료나 이차적 치료법.

일차적인 치료법으로 사용시에는 다음과 같은 경우에 한한다.

- 진단된 질병, 즉 Rai stage III/IV(Binet stage C) 환자
- 다음과 같은 증상을 나타내는 Rai stage I / II (Binet stage A/B) 환자
 1. 골수부전의 악화
 2. 체중감소, 극도의 피곤함, 야간발한이나 발열 등과 같은 증상을 나타내는 환자
 3. 거대 또는 진행성 간비종대 또는 림프절증 환자
 4. 2개월 동안 말초 혈액 림프구가 50% 이상 증가하거나 12개월 이내에 말초혈액림프구가 2배로 증가되는 환자

이 약은 다른 전통적인 치료법에 실패한 저등급 비호치킨 림프종(Lg-NHL)의 이차적인 치료법으로 사용된다.

[용법용량]

이 약은 항종양요법제의 사용에 경험이 있고 자격을 갖춘 의사에 의해 처방되어야 한다.

이 약은 공복시 또는 음식과 함께 복용할 수 있다. 물과 함께 이 약을 통째로 삼켜야 하고 이때 정제를 씹거나 깨뜨리지 않아야 한다.

치료 기간은 치료의 성공여부와 내약성에 따라 다르다. 최상의 치료효과(완전한 또는 부분적인 회복, 통상 6회 치료주기)를 얻을 때까지 투여한 후 투약을 중지한다.

성인:

40mg/m²(체표면적)/day 의 플루다라빈포스페이트를 경구로 28일마다 5일 연속으로 투여하는 것이 권장된다. 이 용량은 플루다라빈포스페이트의 정맥투여권장용량(25mg/m²(체표면적)/day)의 1.6배에 해당한다.

환자의 체표면적에 따른 투여 정제수는 다음의 표를 참고한다.

체표면적 [m ²]	체표면적에 기초하여 계산된 하루 총 용량 [mg/day]	정제수/day (하루 총 용량)
0.75 - 0.88	30 - 35	3(30mg)
0.89 - 1.13	36 - 45	4(40mg)
1.14 - 1.38	46 - 55	5(50mg)
1.39 - 1.63	56 - 65	6(60mg)
1.64 - 1.88	66 - 75	7(70mg)
1.89 - 2.13	76 - 85	8(80mg)
2.14 - 2.38	86 - 95	9(90mg)
2.39 - 2.50	96 - 100	10(100mg)

이 약으로 치료받는 환자들의 반응과 독성을 면밀하게 관찰하여야 한다. 관찰된 혈액학적 독성에 따라서 개별적인 용량을 주의깊게 조정해야 한다. 첫 번째 치료주기(이 약을 사용한 치료의 시작)에 용량조정은 권장되지 않는다.(신기능이 감소한 환자 제외)

다음 치료주기를 시작할 때 세포수가 너무 적어서 권장용량을 투여할 수 없고 치료와 관련된 골수 억제의 징후가 있는 경우, 과립구수가 1.0 x 10⁹/L이상, 혈소판수가 100 x 10⁹/L이상일 될 때까지 계획된 치료주기를 연기해야 한다. 치료는 최대 2주까지만 연기해야 한다. 만약 과립구수와 혈소판수가 2주간의 연기 뒤에도 회복되지 않았을 경우, 아래 표의 용량조정에 따라 용량을 감소시켜야 한다.

과립구 그리고 / 또는 혈소판 [10 ⁹ /L]		플루다라빈포스페이트 용량
0.5 - 1.0	50 - 100	30mg/m ² /day
< 0.5	< 50	20mg/m ² /day

혈소판감소증이 질환과 관련된 경우 용량을 감소하여서는 안된다.

2번의 치료주기 후에도 환자가 치료효과가 없으면서 혈액학적 독성이 없거나 거의 없는 경우, 다음 치료주기에 플루다라빈포스페이트의 조심스러운 용량 증가가 고려될 수 있다.

신기능 저하 환자:

신기능이 감소한 환자에게는 용량이 조정되어야 한다. 크레아티닌 클리어런스가 30-70 mL/min인 경우 용량을 50 % 까지 감소하여야 하고 면밀한 혈액학적 모니터링을 통해 독성을 평가하여야 한다. 크레아티닌 클리어런스가 30 mL/min 미만인 경우는 이 약을 금기한다.

성인:

이 약은 항종양요법제의 사용에 경험이 있고 자격을 갖춘 의사의 감독하에 투여되어야 한다.

이 약은 정맥내로만 투여되어야 한다. 이 약을 정맥외로 투여시 심각한 국소 부작용을 일으킨다는 보고는 없었다. 그러나, 의도하지 않은 정맥외 투여는 피해야 한다.
권장되는 용량은 $25\text{mg}/\text{m}^2$ (체표면적)/day 의 플루다라빈포스페이트를 정맥내로 28일마다 5일 연속으로 투여한다.

이 약 바이알 1개를 주사용매 2 mL에 용해시켜 주사용 용액을 조제한다.
조제된 용액은 mL당 25mg의 플루다라빈포스페이트를 포함하고 있다.

조제 용액은 항균 보존제를 포함하지 않으므로 조제 후 8시간 이내에 사용하여야 하며 무균 상태를 유지하여야 한다.

환자의 체표면적에 기초하여 필요한 용량을 주사기에 취한 후 0.9% 염화나트륨 10mL에 희석하여 1회 정맥내 일시주사한다.
또 다른 방법으로는 주사기에 취해진 필요한 용량을 0.9% 염화나트륨 100mL에 희석하여 약 30분 동안 점적주입할 수 있다.
용량은 혈액학적 또는 비혈액학적 독성에 근거하여 감소될 수 있다.

신장장애 환자:

신기능이 감소한 환자(크레아티닌 클리어런스 30-70 mL/min)의 경우 용량을 50 % 까지 감소하여야 한다. 크레아티닌 클리어런스가 30 mL/min 미만인 경우는 이 약을 금기한다.

치료의 적정기간은 확립되어 있지 않지만 치료기간은 치료의 성공여부와 내약성에 따라 다르다.

만성 임파구성 백혈병 환자에서는 치료 효과(보통 6회 치료주기)를 볼 때까지 투여한 후 투약을 중지한다.

저등급 비호치킨 림프종 환자의 경우에는 최대효과(완전한 또는 부분적인 회복) 이후에 이 약을 부가적으로 2회 치료주기 동안 더 치료한 후 투약을 중단한다. 저등급 비호치킨 림프종의 임상시험에서 대부분의 환자들은 최대 8회 치료주기 동안 투약을 받았다.

[사용상 주의사항]

1. 경고

급성 백혈병 환자에게 수행된 용량-변동 시험에서 이 약주사제 고용량이 투약되었을 때, 실명, 혼수와 사망을 포함한 중증의 신경학적 증상이 관찰되었다. 이러한 증상은 최종 용량 투여 후 21일에서 60일 사이에 나타났다. 이러한 중증의 중추신경계독성은 권장용량의 약 4배($96\text{mg}/\text{m}^2/\text{day}$, 5-7일간 투여)를 정맥내로 투여받은 환자의 36%에서 발생하였다. 만성 임파구성 백혈병(CLL) 및 저등급 비호치킨 림프종 환자(Lg-NHL)에 대한 권장용량 범위의 용량으로 치료 받은 환자에서, 중증의 중추 신경계 독성은 드물게(혼수, 발작과 동요), 또는 흔하지 않게(혼란) 발생하였다.

시판 후 경험에서 신경독성이 임상시험에서보다 일찍 또는 늦게 발생한 것이 보고되었다.

이 약을 만성적으로 투여하였을 때 중추신경계에 미치는 효과는 알려지지 않았다. 그러나 몇몇 시험에서, 환자는 상대적으로 장기간의 치료 기간(26주까지의 치료)동안 정맥내로 투여된 권장용량에 내약성을 나타내었다. 환자는 신경계 효과의 증상들에 대해서 면밀한 감시가 이루어져야 한다.

이전에 알킬화제로 치료받은 경력이 있는 Binet 단계 C의 환자는 이 약을 투여받아서 안 된다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 이 약의 구성성분에 과민(알러지)한 사람
- 2) 임부 및 수유부
- 3) creatinine clearance가 30 mL/min이하의 신기능 장애 환자
- 4) 대상부전 용혈성 빈혈
- 5) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당 분해효소 결핍증(Lapp lactose deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게 투여하면 안 된다.

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 1) 이 약은 건강하지 않은 환자에게 주의깊게 투여되어야 하며, 이익이 위험성을 상회할 때에만 투여하여야 한다. 특히 이는 골수기능이 심각하게 손상된 환자(혈소판 감소증, 빈혈, 그리고/또는 과립구 감소증), 면역결핍이나 기회감염의 병력이 있는 환자에게 적용된다. 기회감염을 유발하는 위험성이 증가된 환자의 경우, 예방적 치료가 고려되어야 한다.
- 2) 간이 손상된 환자에게 이 약을 사용한 자료는 없다. 이러한 환자에게, 이 약은 주의깊게 사용되어야 하며, 예상되는 이익이 잠재적 위험성을 상회한다고 판단될 경우에만 투여한다.
- 3) 주된 혈장 대사체인 2-F-ara-A의 총 신체 클리어런스는 크레아티닌 클리어런스와 상관관계를 보이는데, 이는 이 물질이 주로 신장을 통하여 배설된다는 것을 나타낸다. 신기능이 감소한 환자는 총 신체노출(2-F-ara-A의 AUC)이 증가하였다. 신기능이 저하된 환자(70mL/min 이하의 크레아티닌 클리어런스)에 대한 자료는 한정적이다. 따라서 신기능감소가 임상적으로 의심되거나 70세 이상의 환자인 경우, 크레아티닌 클리어런스를 검사하여야 한다. 크레아티닌 클리어런스가 30-70 mL/min인 경우 용량을 50 % 까지 감소하여야 하고 면밀한 혈액학적 모니터링을 통해 독성을 평가하여야 한다.
- 4) 다른 세포독성물질과 마찬가지로, 추가적인 조혈 줄기 세포 추출이 고려될 경우 이 약에 주의를 기울여야 한다.
- 5) 이 약 정맥투여와 관련된 종양용해증후군이 큰 종양조직을 가진 환자에게서 보고된 바 있다. 이 약은 치료 첫 주에도 반응을 보일 수 있기 때문에 이러한 문제점이 발생할 위험성이 있는 환자의 경우 주의해야 하며 이러한 환자들에게 치료 첫 주기 동안 입원할 것을 권장할 수 있다.
- 6) 이 약으로 치료중이거나 치료한 후에, 자가면역이상이나 콕스시험 상태와 상관없이 질환이 완화되거나 되지 않은 환자들에서 생명을 위협하거나 때때로 치명적인 자가면역 현상(예. 자가면역 용혈성 빈혈, 자가면역 혈소판 감소증, 혈소판 감소성 자반, 천포창, 에반스 증후

군)이 발생하는 것이 보고되었다. 스테로이드는 이러한 용혈성 증상을 조절하는 데 효과적일 수 있으나 효과적이지 않을 수도 있다.

이 약 투여와 관련된 용혈성 빈혈 환자 31명에 대한 한 시험이 실시되었다. 이 환자들 중 이 약을 투여한 환자의 대부분(90%)에서 용혈성 과정이 재발하였기 때문에, 이 약의 투여를 피해야 한다. 이 합병증의 발달을 예견할 수 있는 기전은 밝혀지지 않았다. 이 약으로 치료를 받고 있는 환자들은 자가 면역 용혈성 빈혈의 증상에 대해서 평가되어야 하고 면밀히 관찰되어야 한다(용혈에 의한 헤모글로빈 감소와 쿨스반응 양성). 용혈이 발생할 경우에는 이 약의 치료를 중단하여야 한다. 방사선 조사된 혈액의 수혈과 부신 피질 호르몬제의 전처치는 자가면역 용혈성 빈혈에 대한 가장 일반적인 치료방법이다.

- 7) 점상 피부출혈, 비정상적 타박, 상처후 과도한 출혈이나 감염성 질환이 자주 발생한다면 의사에게 알린다.
- 8) 중증의 만성 임파구성 백혈병 환자는 이 약에 의해 파괴된 세포분해 산물을 제거할 수 없기 때문에(종양 용해 증상), 탈수, 신장애, 심장애를 일으킬 수 있다. 의사는 이러한 증상을 숙지하고 증상의 회복을 위해 다른 약제를 투여하여야 한다.

4. 이상반응

- 1) 이 약 주사제의 사용경험에 근거하였을 때 가장 빈번한 이상반응은 골수억제(빈혈, 백혈구 감소증, 중성구 감소증과 혈소판 감소증), 폐렴을 포함한 감염, 발열, 구역, 구토 및 설사이다. 때때로 보고된 기타 반응은 피로, 쇠약, 구내염, 권태, 식욕부진, 부종, 오한, 말초 신경증, 시각 장애, 피부발진을 포함한다. 중대한 기회감염이 이 약으로 치료받은 환자에게서 일어난다. 중대한 이상반응으로 인한 사망예가 보고되었다.
- 2) 아래의 표는 이 약과의 인과관계에 관계없이 임상시험에 기초하여 빈도(매우흔함 10%이상, 흔함 1%~10%, 흔하지 않음 0.1%~1% 혹은 드뭄 0.01%~0.1%로 구분)를 나타내었다. 드물게 일어나는 반응은 주로 시판 후 자료에 의해 정립되었다.

신체기관	매우흔함 10%이상	흔함 1%~10%	흔하지 않음 0.1%~1%	드뭄 0.01%~0.1%	알려지지 않음
감염 및 외부 기생충감염	감염/기회감염(잠복성 바이러스의 재활성화, 예: 대상포진, Epstein-Barr-Virus(EBV), 진행성 다병소 백질뇌증), 폐렴			림프세포증식성 질환(EBV 관련)	
신생물 양성, 악성 및 미분류(낭종 및 폴립 포함)		골수이형성증 및 급성골수성백혈병(이 약을 투여하기 전 또는 투여 중, 투여 후에 알킬화제나 topoisomerase			

		억제제 또는 방사선 요법을 투여받은 것과 주로 관련)			
혈액계 및 림프계 질환	호중구 감소증, 빈혈, 혈소판 감소증	골수억제			
면역계 질환			자가면역질환(자가면역 용혈성 빈혈, 혈소판 감소성 자반, 천포창, 에반스 증후군, 후천혈우병 포함)		
대사와 영양 질환		식욕부진	종양용해증후군(신부전, 과칼륨혈증, 대사성 산증, 혈뇨, 요산결정뇨, 과요산혈증, 고인산혈증, 저칼슘혈증을 포함)		
신경계 질환		말초 신경증	혼란	동요, 발작, 혼수	
안질환		시각 장애		시신경염, 시신경병증, 실명	
심장질환				심부전, 부정맥	
혈관 장애			위장관 출혈		출혈(뇌출혈, 폐출혈, 출혈성 방광염 포함)
호흡기, 흉곽 및 종격 질환	기침		폐독성(호흡곤란, 폐섬유증, 폐렴 포함)		
소화기계 질환	구역, 구토, 설사	구내염	췌장 효소의 비정상		
간담도계 질환			간효소의 비정상		
피부 및 피하 조직 질환		발진		피부암, Stevens - Johnson 증후군, 독성	

				피부괴사(Lyell's 증후군)	
일반적인 질환 및 투여부위 증상	발열, 피로, 쇠약	오한, 권태, 부종, 점막염			

- 3) 조혈 및 림프계 : 용혈성 빈혈을 경험한 환자의 대부분이 이 약의 재투여 후에 용혈성 과정이 재발되었다.
- 4) 대사와 영양장애 : 중양 용해 증상의 발현은 옆구리 통증과 혈뇨에 의해 미리 예측할 수 있다.
- 5) 신경계 : 만성 임파구성 백혈병(CLL) 환자 133명에게 이 약 20-30 mg/m²/day 의 용량을 투여 시 쇠약, 시각장애, 청각소실, 불감, 동요, 혼동과 혼수를 경험하였다. 한 사례에서 수근하수증이 보고되었다.
- 6) 심혈관계 : 이 약의 치료와 관련하여 한 환자에서 심장주위 삼출이 나타났다.
- 7) 림프종과 다른 백혈병, 고형암에 대한 연구에서 이 약을 투여받는 환자(300명)에서 보고된 이상 반응의 범위는 위의 자료와 일치한다.

5. 일반적 주의

- 1) 이 약은 중증의 독성 부작용의 가능성이 있는 강력한 항종양제이다. 치료를 받는 환자의 혈액학적, 비혈액학적 독성의 징후를 면밀히 살펴야 한다. 말초혈액수치를 주기적으로 측정하여 빈혈, 호중구감소증, 혈소판감소증의 발현유무를 검사하는 것이 권장된다. 혈액학적 또는 비혈액학적 독성이 나타나는 경우에는 용량을 감소시키거나 투여를 일시적으로 중단한다. 신경독성이 나타나는 경우에는 투여를 연기하거나 중단한다.
- 2) 이 약을 투여한 환자에게서 중증의 골수억제, 특히 빈혈, 혈소판감소증, 중성구감소증이 보고되었다. 고형 종양 환자를 대상으로 한 정맥투여 I 상 임상시험에서, 평균 13일(범위 3-25 일)후 과립구 수치가 가장 낮았고, 평균 16일(범위 2-32일)후 혈소판 수치가 가장 낮았다. 대부분의 환자가 원질환이나 기존의 골수억제성 치료의 결과로 투약 시작 당시 이미 혈액학적 손상을 받은 상태였다. 화학요법으로 인한 골수억제는 주로 가역적이지만 이 약을 투여할 때에는 주의깊은 혈액학적 관찰이 필요하다.
성인 환자에서 범혈구감소증이나 혹은 때때로 사망에 이르는 삼대-직계성 골수 형성저하증 또는 무형성증이 보고되었다. 보고된 케이스 중 임상적으로 유의한 혈구감소증의 지속기간은 약 2 달에서 약 1년이였다. 이러한 케이스는 이전에 치료경험이 있는 환자 또는 없는 환자 모두에서 발생하였다.
- 3) 몇몇 환자에게서 이 약으로 치료 중 또는 치료 후에 새로운 피부암이 발생하거나 기존에 존재하던 피부암 병변이 악화되거나 재발된 보고가 있었다.
- 4) 가임 여성과 남성은 치료 중에 또는 치료 후 최소 6개월 동안 피임 요법을 실시해야 한다.
- 5) 이 약의 치료 중 또는 후에는 생균백신 투여를 해서는 안 된다.
- 6) 이 약의 주사제형보다 경구용 제제에서 구역/구토가 더 많이 보고되었다. 만약 이 문제점이 계속해서 제기된다면 주사제형으로의 전환이 권장된다.
- 7) 이 약 주사제로 치료 받고 있던 환자에서 방사선 처리되지 않은 혈액의 주입 후에 수혈과

관련된 이식 대 숙주 질환(숙주에 대한 주입된 면역 적격 림프구에 의한 반응)이 발생한 것이 관찰되었다. 이 질환으로 인한 치명적 결과가 높은 빈도로 보고되었다. 그러므로 수혈이 필요하면서 이 약으로 치료 중에 있거나 치료한 환자는 반드시 방사선 처리된 혈액을 사용 하여야 한다.

- 8) 질환의 진행과 변환(예. Richter's syndrome)이 만성 임파구성 백혈병(CLL) 환자에게서 때 때로 보고되었다.
- 9) 이 약은 운전이나 기계 조작능력을 감소시킬 수 있다. 피로, 허약, 시각 장애, 혼란, 동요 및 발작이 관찰되었다.

6. 상호작용

- 1) 불응성 만성 임파구성 백혈병에 이 약 주사제를 Pentostatin(deoxycorformycin)과 병용한 임상 조사에서 치명적 폐독성이 매우 높은 빈도로 발생하였다. 따라서 이 약과 pentostatin 을 병용투여는 권장되지 않는다.
- 2) Dipyridamole이나 다른 아데노신 흡수 억제제에 의해 이 약의 치료효과가 감소될 수 있다.
- 3) 일차적으로 이 약에 반응을 보인 환자는 이 약의 단독요법에 다시 반응을 보일 수 있다. 이 약에 내성인 환자의 대부분이 클로람부실에도 내성을 보이므로 일차적으로 이 약을 투여 후 반응을 보이지 않는 환자에게 클로람부실을 투여하는 것은 피해야 한다.
- 4) 임상연구 및 in vitro 실험에서 시타라빈과 이 약의 병용투여는 백혈구 세포에서 Ara-CTP (시타라빈의 활성 대사체)의 세포내 농도 및 노출을 증가시킬 수 있다. Ara-C의 혈장 농도 및 Ara-C의 제거율에는 영향을 미치지 않는다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

- 1) 토끼와 랫드를 대상으로 치료용량으로 정맥투여한 시험결과는 배자독성 및 기형발생의 가능성을 제시하였다. 랫드에서의 시험에서 플루다라빈포스페이트와/또는 대사체가 태반 장벽을 통과한다는 것이 증명되었다.
초기 임신중에 이 약을 사용한 한 경우에, 신생아의 골격과 심장에 기형이 발생하였다는 보고가 있었다.
- 2) 이 약은 임신 중에 사용해서는 안된다. 가임여성은 임신이 되지 않도록 주의를 주어야 하고 임신이 된 경우 의사에게 즉시 알려야 한다.
- 3) 가임여성에게는 이 약이 태아에게 잠재적인 독성에 대해 알려야 한다.
- 4) 첫 3개월간 임부에게 이 약을 사용한 제한된 자료가 있다; 한 명의 신생아에서 결손 양측 요골 및 정상 엄지손가락, 혈소판감소증, 난원 오목 동맥류(fossa ovalis aneurysm), 작은 동맥관 개존(patent ductus arteriosus)이 보고되었다. 임신손실이 이 약의 병용요법뿐만 아니라 단독요법에서도 보고되었다. 조산이 보고되었다.
- 5) 이 약이 모유로 이행되는지는 알려져 있지 않다. 그러나, 동물을 대상으로 한 시험에서, 플루다라빈포스페이트와/또는 대사체가 모체 혈액으로부터 모유로 이행된다는 증거가 있다. 그러므로, 이 약으로 치료하는 동안에는 수유를 하여서는 안된다.

8. 소아에 대한 투여

소아에 대한 이 약의 안전성과 유효성은 확립되지 않았다. 따라서 소아에 대한 이 약의 사용

은 권장되지 않는다.

9. 고령자에 대한 투여

고령자(75세 이상)에게 이 약을 사용한 자료는 제한적이므로 이러한 환자에게 이 약은 주의깊게 사용되어야 한다. 65세 이상의 환자의 경우, 이 약을 투여하기 전 크레아티닌 클리어런스를 측정해야 한다.

10. 과량투여시의 처치

이 약 주사제의 권장 용량 이상의 투여는 지연된 실명, 혼수와 사망으로 대별되는 비가역적 중추신경계 독성과 관련되어 있다. 고용량은 또한 골수억제로 인한 중증의 혈소판감소증과 호중구감소증과 관련되어 있다. 이 약의 과용량에 대하여 알려진 특이 해독제는 없다. 치료 중단과 보조 요법으로 치료한다.

11. 기타

- 1) 실험실적 시험 : 치료하는 동안, 환자의 혈액학적(특히 중성구와 혈소판) 및 혈장화학적 프로파일은 정기적으로 모니터링 되어야 한다.
- 2) 마우스, 랫트와 개에서의 전임상 독성 시험은 수컷 생식계에 대한 용량과 관련된 이상반응을 증명하였다. 개에서는 평균 고환무게를 감소시켰고 쥐, 랫트와 개에서는 고환의 정자 형성 표피의 괴사와 신생이 관찰되었다. 사람에서 여성과 남성에 있어 수태 능력에 대한 가능한 이상반응은 적절한 평가가 이루어지지 않았다. 그러므로, 가임 여성과 남성은 이 약으로 치료하는 동안 피임조치를 하여야 하며, 이 약으로 치료를 중단한 후에도 최소 6개월동안 피임요법을 실시하여야 한다.
- 3) 전신독성: 단회투여독성시험에서, 치료용량의 두 배의 용량으로 이 약을 단회 투여 후 중증의 중독 증상 또는 사망이 발생하였다. 세포독성화합물로서 예상된 대로, 골수, 림프기관, 소화기계 점막, 신장, 남성 생식샘에 영향을 끼쳤다. 권장 치료용량에서 환자에서 중증의 부작용이 관찰되었으며(factor 3-4) 이는 치사와 더불어 부분적으로 중증의 신경계 독성을 포함하였다. 이 약의 반복투여독성시험을 통한 전신독성시험 결과, 역치용량 이상에서 빠르게 분화하는 조직에 대한 예상되는 효과가 관찰되었다. 형태학적 징후의 중증도는 용량과 투여기간에 비례하였고 관찰된 변화들은 일반적으로 가역적이었다. 신경독성과 같은 추가적인 이상반응이 환자에서 관찰되었다 하더라도, 원칙적으로, 이 약의 치료적 사용으로부터 얻은 이용가능한 경험은 사람에서 비교할 만한 독성학적 양상을 시사한다.
- 4) 배자독성: 랫드와 토끼를 대상으로 한 정맥 동물배자독성시험 결과, 골격 기형, 배자 중량소실 및 착상 후 소실에서 보여진 것처럼 이 약의 배자치사 및 기형발생 가능성이 시사되었다. 분화과정을 방해하는 것으로 여겨지는 다른 항대사물질과의 유사하게, 동물에서의 기형발생 용량과 사람에서의 치료 용량 간의 작은 안전역의 관점에서 볼 때, 이 약의 치료적 사용은 사람에서 기형발생 효과의 위험성과 관련이 있다.
- 5) 유전독성가능성, 발암성: 이 약은 sister chromatid exchange test에서 DNA-손상을 일으키고 생체외 세포유전학 시험에서 염색체 변형을 유발하며 생체내 마우스 소핵시험에서 세포핵의 비율을 증가시키는 것으로 관찰되었다. 그러나 수컷 마우스에서 우성 치사 시험과 유전자돌연변이 시험 결과 음성이었다. 따라서, 체세포에서 돌연변이 가능성은 입증되었으나 생식세포에서

의 돌연변이 유발 가능성은 관찰되지 않았다.

DNA-레벨에서의 이 약의 알려진 활성과 돌연변이 유발 시험 결과, 발암 가능성이 의심되었다. 이 약 치료에 의한 이차 종양의 증가된 위험성에 대한 의구심은 역학 자료를 통해서만 확인할 수 있으므로 발암성에 관한 직접적인 동물 시험은 수행되지 않았다.

- 6) 국소 내성: 이 약을 정맥내투여한 동물 시험 결과에 따르면, 투여 부위에 현저한 국소 자극은 나타나지 않을 것으로 보인다. 이 약 7.5mg/mL을 함유한 수용액을 정맥외투여, 동맥내투여, 근육내투여등 심지어 잘못 투여한 경우에도 이와 관련된 국소 자극은 관찰되지 않았다.
- 동물 시험에서 정맥내투여 또는 위장관내투여 후에 위장관에서 관찰된 병변과 비슷한 유사성은 이 약이 유발하는 장염이 전신효과라는 가정에 근거가 된다.

12. 적용상의 주의사항

- 1) 임신한 자가 이 약을 취급하여서는 안 된다.
- 2) 적절하게 취급되고 처리되는지 과정을 검사하여야 한다. 세포 독성 약물의 취급과 처리에 대한 지침을 준수한다. 폐기물은 소각에 의해 처리될 수 있다.

13. 저장상의 주의사항

- 1) 이 약은 30°C 이하의 실온에서 저장한다.
- 2) 포장에 기록된 유효기간에 유의하고 유효기간이 경과된 약은 사용하지 않도록 한다.
- 3) 이 약은 원래의 포장용기에 보관한다.
- 4) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

포장단위: 제조원 포장단위

저장방법: 기밀용기, 실온(1-30°C) 보관

사용기한: 외부포장참조

제조의뢰자: Bayer plc, 영국

제 조 자: Bayer Schering Pharma AG, 독일

수 입 자: (주) 젠자임코리아, 서울

판 매 자: (주) 사노피-아벤티스 코리아 서울시 강남구 역삼동 735 / 대표전화: (02)527-5500

※본 의약품은 엄격한 품질관리를 필한 제품입니다. 만약 구입시 유효기한 또는 사용기한이 경과되었거나, 변질변패 또는 오손된 제품이 발견될 경우에는 구입한 병원/약국을 통하여 교환하여 드립니다.

문안개정년월일: 2010. 05. 11.