

우리기술의 우리 Gemcitabine

겔빈[®] 200mg 주 1g (염산젬시타빈)

겔빈주는 항암활성을 나타내는 nucleoside 유도체로서, DNA 합성을 저해하는 antimetabolite 항암제입니다. 겔빈주는 뛰어난 항암활성으로 비소세포폐암, 방광암, 췌장암, 유방암에 우수한 효과를 나타내며, 독특한 작용기전으로 타 항암제와의 병용투여가 용이합니다.

【원료약품의 분량】1바이알 중

겔빈주200mg : 염산젬시타빈(USP) 228mg
(젬시타빈으로서 200mg)

겔빈주1g : 염산젬시타빈(USP) 1,140mg
(젬시타빈으로서 1,000mg)

【성 상】

동결건조된 백색 내지 회백색의 덩어리 또는 분말상이며 녹였을 때 맑고 무색 내지 옅은 미색의 용액.

【효능·효과】

1. 비소세포폐암 :

- 1) 시스플라틴과 병용하여 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암의 1차 치료
- 2) 단독투여하여 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암의 고식적 치료

2. 췌장암 : 국소 진행성 또는 전이성 췌장암의 1차 치료(first-line treatment)

3. 방광암 : 방광암(Bladder Cancer)

4. 유방암 : 임상적으로 금기가 아닌 이상 이전의 anthracycline계 약물을 포함한 보조화학요법에 실패한 국소적으로 진행된 유방암 또는 전이성 유방암에 파클리탁셀과 병용으로 사용

5. 난소암 : 백배귀합몰 요법을 완료하고 최소 6개월 후 재발된 전이성 난소암 환자들의 치료를 목적으로 카보플라틴과 병용으로 사용

6. 담도암 : 화학요법 치료를 받은 경험이 없는 수술이 불가능한 국소진행성 또는 전이성 담도암에 시스플라틴과 병용으로 사용

【용법·용량】

1. 표준용량

1) 비소세포폐암

- 단독요법

성인 : 젬시타빈의 권장용량은 1,000mg/m²으로 30분에 걸쳐 정맥내 주입으로 투여한다. 3주 동안 1주일에 1회 반복 투여해야 하며 그 다음 1주는 쉬어야 한다. 본 4주 주기는 반복될 수 있다. 환자 개개인의 부작용 발현의 정도에 따라 용량을 줄이거나 처방을 연기할 수 있다.

- 병용요법

성인 : 젬시타빈을 시스플라틴과 병용하는 경우 2가지 투여요법(dosing regimens)에 대하여 연구되었다. 한 가지 요법은 3주 일정을 사용했고 다른 하나는 4주 일정을 사용했다. 3주 일정에서는 각 21일 주기에서 1일, 8일째에 젬시타빈 1,250mg/m²을 30분에 걸쳐 정맥내 주입으로 투여하였다. 환자 개개인의 부작용 발현의 정도에 따라 용량을 줄이거나 처방을 연기할 수 있다. 4주 일정에서는 각 28일 주기에서 1일, 8일, 15일째에 젬시타빈 1,000mg/m²을 30분에 걸쳐 정맥내 주입으로 투여하였다. 환자 개개인의 부작용 발현의 정도에 따라 용량을 줄이거나 처방을 연기할 수 있다. 시스플라틴은 3주 또는 4주마다 75~100mg/m²을 사용한다.

2) 췌장암

성인 : 젬시타빈의 권장용량은 1,000mg/m²으로 30분에 걸쳐 정맥내 주입하되, 연속 7주 동안 1회씩 투여한 후, 다음 1주일은 쉬는 것이다. 뒤 이은 주기에는 연속 3주 동안 1회씩 투여한 후 다음 1주는 쉬는 것으로 구성되어 있다. 환자 개개인의 부작용 발현의 정도에 따라 용량을 줄이거나 처방을 연기할 수 있다.

3) 방광암

- 병용요법

성인 : 시스플라틴과 병행하여 치료하는 경우 젬시타빈의 권장용량은 1,000mg/m²으로 28일 주기에서 1일, 8일, 15일째에 30분에 걸쳐 정맥내 주입하고 다음 1주일은 쉬는 것이다. 시스플라틴은 28일 주기에서 1일째에 젬시타빈 투여 후, 또는 2일째에 70mg/m²의 권장용량을 투여한다. 본 4주 주기는 반복될 수 있다. 각 화학요법 투여 전, 환자 개개인의 부작용 발현의 정도에 따라 용량의 감소나 처방의 연기를 고려하여야 한다. 임상시험 결과 시스플라틴 100mg/m² 용량을 병용투여한 경우 더 현저한 골수억제가 나타났다.

4) 유방암

- 병용요법

성인 : 각 21일 주기에서 1일, 8일째에 젬시타빈(1,250mg/m²)을 30분간 정맥내 주입으로 투여하고, 매 주기 제 1일의 젬시타빈 투여는 파클리탁셀 투여후에 시작된다. 파클리탁셀은 1일째에 175mg/m²을 3시간 동안 정맥내 주입하여 투여한다. 환자 개개인의 이상반응 발현의 정도에 따라 감량하거나 처방을 연기할 수 있다. 젬시타빈과 파클리탁셀 병용요법을 시행하기 전에 혈구수를 포함한 혈액검사를 모니터링해야 한다. 환자의 절대 과립구수 1,500×10⁹/L 이상, 혈소판수 100,000×10⁹/L 이상이어야 한다.

5) 난소암

- 병용요법

성인 : 각 21일 주기에서 제 1일, 8일째에 젬시타빈 1,000mg/m²을 30분이상 정맥주사로 투여한다. 카보플라틴은 제 1일에 젬시타빈을 투여한 후 4.0mg/ml·min AUC의 용량을 정맥 주사로 투여한다. 환자의 용량을 투여하기 전에 반드시 타입별 혈구 수치를 포함하는 전 혈구수치를 관찰해야 한다. 환자의 절대 과립구수 1,500×10⁹/L 이상, 혈소판수 100,000×10⁹/L 이상이어야 한다.

6) 담도암

- 병용요법(성인)

시스플라틴과 병행하여 치료하는 경우, 젬시타빈의 권장 용량은 1000mg/m²으로 21일 주기에서 1일, 8일째 30 분간 정맥내 주입으로 투여하고, 매 주기 제 1일, 8일의 젬시타빈투여는 시스플라틴 투여 후에 시작된다. 시스플라틴은 1일, 8일째 권장 용량 25mg/m²을 정맥내 주입하여 투여한다. 본 3주 주기는 반복될 수 있다. 각 화학요법 투여 전, 환자 개개인의 부작용 발현의 정도에 따라 용량의 감소나 처방의 연기를 고려하여야 한다.

2. 모니터링, 용량조정 또는 적정 치료의 종결법

젬시타빈을 투여받은 환자는 투여 전에 매번 혈소판수, 백혈구수 및 과립구수 측정을 포함하는 혈액검사를 받아야 한다. 혈액학적 독성이 나타나면 필요한 경우 젬시타빈의 용량을 다음과 같이 조정할 수 있다.

과립구 절대수(X10 ⁹ /L)	혈소판수(X10 ⁹ /L)	현재용량에 대한 퍼센트
> 1,000 그리고 500~1,000 혹은 < 500혹은	> 100,000 50,000~100,000 < 50,000	100% 75% 연기

젬시타빈을 투여받은 환자는 트랜스아미나제와 혈청 크레아티닌 정량을 포함한 간기능과 신장기능에 대한 정기적인 검사를 받도록 권장된다. 환자 개개인의 부작용 발현의 정도에 따라 각 투여주기마다 또는 투여주기 내에서 용량을 감소할 수 있다. 의사의 소견으로 독성이 없어질 때까지 투여를 보류해야 한다.

【사용상의 주의사항】

1. 경고

- 1) 투여 시간의 연장과 투여 횟수의 증가에 따라 독성이 증가된다.(정맥내 주입시간이 60분 이상 걸리거나, 주 1회 이상 투여시 독성이 증가된다.)
- 2) 다른 세포 독성 물질처럼 젬시타빈은 골수기능억제를 초래하여 그 결과로 빈혈, 백혈구감소증, 혈소판감소증을 유발할 수 있다. 골수억제는 일시적이거나 환자가 이 약으로 치료받는 동안 주의하여 관찰해야 한다. 고도의 골수억제가 있는 환자에는 투여하지 않는다.

전문 의약품

의 약 품	421
분류번호	항악성종양제

- 3) 혈소판 감소증을 수반한 헤모글로빈의 급속한 감소, 혈청 빌리루빈, 혈청 크레아티닌, 혈중 요소의 질소화합물(BUN), 또는 LDH의 증가 등의 모세혈관성 용혈성 빈혈의 첫징후가 나타나면 이 약의 투여를 중지해야 한다.
- 4) 이 약의 사용으로 인한 폐독성이 보고된 바 있다. 중증의 폐독성이 나타나는 경우 투여를 즉시 중단하고 적절한 보조 치료법으로 대체해야 한다. 흉부 단순 X선 사진에서 분명하고, 또한 임상 증상이 있는 간질성 폐렴 또는 폐섬유증이 있는 환자에는 투여하지 않는다.
- 5) 이 약을 1회 또는 그 이상의 용량 투여 시 용혈성 요독후증군 그리고/또는 신부전이 보고된바 있다. 치료 중단시에도 사망을 야기하는 신부전이 나타나거나 투석이 필요한 경우가 드물게 보고되었다. 신부전으로 인하여 사망하는 경우의 주된 원인은 용혈성 요독후증군이다.
- 6) 이 약을 단독 투여 받거나 간 독성을 일으키는 다른 약물과 병용 투여한 경우 환자에서서 간부전이나 사망 등 심각한 간 독성이 야기된 경우가 매우 드물게 보고되었다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것.

- 1) 이 약 및 이 약의 구성성분에 과민반응 환자
- 2) 중증 신부전 환자에게 이 약과 시스플라틴의 병용은 금기.
- 3) 아직까지 중증도 내지 중증의 간기능 및 중증의 신장 기능 저하(사구체여과율<30ml/min) 환자에 대해 본제를 투여하고 연구된 바 없기 때문에 그러한 환자에게 투여하지 않는다.
- 4) 고도의 골수억제가 있는 환자(골수억제가 악화되어 치명적일 수 있다.)
- 5) 중증 감염증을 합병하고 있는 환자(감염증이 악화되어 치명적일 수 있다.)
- 6) 임신하였거나 또는 임신할 가능성이 있는 부인(동물 실험에서 최기형작용 및 태아 치사작용이 보고되었다.)

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.

- 1) 골수 억제력이 있는 환자(일반적 주의 참조)
- 2) 간질성 폐렴 또는 폐섬유증의 병력 또는 합병증이 있는 환자(중대한 폐독성을 일으킬 수 있다.)
- 3) 간기능 부전 환자(중복된 자료가 없다.)
간전이 환자 또는 간염, 알코올 중독, 간경화의 병력이 있는 환자에게 이 약을 투여하면 간기능 부전이 악화될 수 있다.
- 4) 신장장애가 있는 환자(안정성에 대한 충분한 자료가 없다.)
- 5) 심근경색의 기왕력이 있는 환자(심근경색이 나타날 수 있다.)

4. 이상반응

- 1) 혈액 및 림프계 : 이 약은 주로 용량 의존적인 골수 기능 억제를 초래하여 때때로 빈혈, 백혈구 감소증, 혈소판 감소증을 유발할 수 있지만, 이로 인해 치료를 중단하는 환자는 전체의 1% 미만이다. 환자의 19%에서 적혈구의 수혈이 필요하며, 1% 정도에서 패혈증이 나타날 수 있다. 16%에서 점상출혈이나 악한 출혈이 관찰되었으며, 혈소판 감소증은 자주 보고되는 편이나 혈소판의 수혈이 필요한 경우는 1% 이하이다.
- 2) 간장 : 이 약을 투여한 환자의 2/3 정도에서 간의 트랜스아미나제 효소의 상승이 관찰되나 그 정도는 그리 심하지 않고 일시적이며 대개의 경우 약의 사용을 중단할 필요는 없다. 그러나 간기능이 저하된 환자의 경우는 각별한 주의가 필요하다. 시판용 조사에서 AST, ALT, ALP, 빌리루빈 수치의 증가와 같은 간기능장애, 황달이 보고되었으나, 매우 드물게 이 약의 단독투여 또는 잠재적인 간독성이 있는 약과 병용투여시 간부전과 사망을 포함하는 중대한 간독성이 보고되었다.
- 3) 위장관계 : 구도를 동반한 구역질이 이 약을 투여받은 환자의 69%에서 보고되었다. 이러한 이상반응은 이러한 증세를 나타내는 환자의 약 20%의 경우 조치를 필요로 하지만 용량의 감소를 요하는 경우는 매우 드물고 일반적인 소화장장애에 의해 일어나지 않는다. 이 약의 단독투여 시, 구강의 궤양형성과 구내염, 변비가 흔히 보고되었다.
- 4) 호흡기계 : 이 약의 투여후 몇 시간 동안, 단시간에 걸쳐 약하게 호흡곤란을 겪을 수 있다. 그렇다고 해서 용량을 감소해야 하는 경우는 매우 드물며 대개는 증상이 저절로 사라진다. 호흡곤란이 나타나는 기전은 분명하지 않으나 폐렴, 다른 양으로 인한 폐증상으로 나타날 수 있으며, 기관지경련을 수반하기도 한다. 이 약에 대한 과민증이 알려진 환자에게 젬시타빈을 투여하면 안 된다.
원인불명의 위중한 폐부증, 성인성호흡부전증(adult respiratory distress syndrome-ARDS)이 이 약의 투여와 관련하여 드물게 보고되었다. 만약 이러한 반응이 발생하면 이 약의 투여중단을 고려해야 한다. 초기에 보조치료를 함으로써 환자의 상태를 완화시킬 수 있다. 때때로 폐정맥혈과 함께 간질성 폐렴(interstitial pneumonitis)이 보고되기도 하는데 이 때는 이 약의 투여를 중지해야 하며 스테로이드가 증상을 완화시킬 수 있다. 자선소혈증, 고전신소혈증, 폐 호산구 침윤(PDE) 증후군, 전염, 적백, 숨참 증상이 나타날 수 있다.
- 5) 신장 : 환자의 절반 가까에서 중증도의 단백뇨와 혈뇨가 보고되었으나 임상적인 중요성을 갖는 경우는 드물었다. 이러한 현상은 대부분 혈청 크레아티닌 또는 혈중요소 질소화합물의 변화와 무관하였다. 그렇지만 드물게 원인 불명의 신부전증의 예가 보고된 바 있다.
임상시험에서 이 약을 투여받은 2429명의 환자 중 6명의 환자에서(0.25%) 용혈성 요독후증군(hemolytic uremic syndrome, HUS)이 나타났다. 용혈성 요독후증의 증가가 되는 빈혈, 혈청 빌리루빈, 또는 디히드로케나아제(LDH)의 상승, 중증의 혈소판 감소증, 망상 적혈구 증가증 그리고/또는 신부전의 징후(혈청 크레아티닌 또는 BUN상승)가 나타나는 경우 이 약의 투여를 중지해야 한다. 신부전증은 치료를 중단해도 회복되지 않을 수 있으며 투석이 필요할 수 도 있다.
중단폐지하, 전해질 이상(100% 이상 또는 빈도불명), 알부민저하, BUN상승, 크레아티닌 상승, 필요가 나타날 수 있다.
- 6) 알레르기/과민증 : 이 약의 투여로 발진이 생길 수 있고 때로는 가려움증을 동반할 수 있다. 발진은 대개 심하지 않아 용량의 감소가 필요없고 국부적으로 대처할 수 있다. 간혹 때때로 피부박리, 소포 및 궤양이 형성될 수 있다. 드물게 아나필락시양 증상이 보고되었다. 호흡곤란 등의 아나필락시스 유사증상이 나타나는 경우가 있으므로, 이러한 증상이 나타난 경우에는 투여를 중지하고 적절한 조치를 취한다.
이 약을 투여받은 환자의 1% 미만에서 한 간의 기원지 경련의 증가가 보고되었다. 증상은 약하고 일시적이나 비경구용 치료를 필요로 할 수 있다. 이 약의 성분에 민감한 사람에게 처방을 하서는 안 된다.
- 7) 심혈관계 : 임상시험도중 환자의 2%에서 심근경색, 심혈관 발작, 부정맥, 고혈압 등과 같은 심혈관계 질환으로 치료를 중지하였으나, 대부분의 심혈관계질환의 병력이 있었던 환자들이었다. 심근경색, 울혈성 심부전과 부정맥 등의 이상반응도 나타나지만 이 약과의 상관관계는 아직 정립되지 않았다. 저혈압이 몇 번 보고되었다. 빈맥, 협심통, 동계, 심실성 조기수축, 발작성 상심박맥, 심도상 이상 (ST 상승)이 나타날 수 있다.
- 8) 기타
 - 전산: 대개는 가벼운 인플루엔자 유사 증상(19%)이 올 수 있다. 그러나 오래가지 않으며, 용량을 줄일 필요는 거의 없다. 발열, 두통, 등의 동통, 오한, 근육통, 기능성악과 식욕부진이나 가장 흔한 증상이다. 게다가 기침, 비염, 권태감, 밤과 불면증 등도 자주 일어난다. 한편 발열과 기능성악은 별개의 증상으로 나타나기도 한다. 이 약의 투여로 인한 발열은 임상적 감염 없이도 나타날 수 있다. 아세트아미노펜, 파라세타몰이 이러한 증상을 완화시킬 수 있다.
 - 부종: 말초 부종이 매우 흔히 보고되었고 드물게 얼굴 부종이 보고되었다. 부종은 경미하여 용량을 감소시킬 않아도 되지만 고통스러울 수 있다. 이 약의 사용을 중지하면 대개 그러한 증상은 사라진다. 이러한 독성을 일으키는 기전은 알려지지 않았다. 심부전, 간부전 혹은 신부전 징후와의 연관성은 확인되지 않았다.
 - 감염: 면역기능 저하로 인하여 16%의 환자에서서 감염이 보고되었고 패혈증은 1% 미만에서 보고되었다.
 - 다음과 같은 이상반응이 자주 보고되었다 : 발모증(대개 경미한 정도), 졸음
 - 피부 및 주사부위: 이 약을 투여받은 환자의 4%에서 주사부위의 과민침출 사례가 보고되었다. 주사부위 괴사는 보고되지 않았다. 드물게 붓소염과 혈관외 출혈을 동반하지 않는 종대하지 않은 주사부위 반응이 보고되었다. 매우 드물게 발리와 수포성 피부발진을 포함하는 중증의 피부반응이 보고되었다. 두드러기, 주사부위반응(정맥염, 동통, 홍반), 심한 발진 피부정맥(홍반, 수포 등)이 보고되었다.
 - 혈관과 이상 : 혈관독성으로 매우 드물게 혈관괴와 괴저가 보고되었다.
 - 신경독성 : 경미한 감각이상(10%) 및 심한 감각이상(1% 미만)이 보고되었으나 이 약과의 인과관계는 성립되지 않았다.
- 9) 다음 아래표는 난소암 환자의 10% 이상에서 보고된 이상반응들(모든 등급)을 나타낸 것이다. 다음은 각각의 그룹에서 임상적으로 관련되어 환자 수의 1%와 10%사이에서(모든 등급) 나타나는 증상이다. 괄호안의 숫자는 3, 4등급의 이상반응정도의 빈도수를 나타낸 것이다.(젬시타빈과 카보플라틴 병용시와 카보플라틴 단독 투여 비교사) : AST 또는 ALT 상승(0 vs. 1.2%), 호흡곤란(3.4% vs. 2.9%), 열성 호중구 감소증(1.1% vs. 0), 출혈(2.3% vs. 1.1%), 과민반응(2.3% vs. 2.9%), 운동성신경장애(1.1% vs. 0.6%), 발진/발리(0.6% vs. 0), 65세 이상 환자들과 65세 이하의 환자들을 비교했을 때 실험적인 항목과 비실험적인 항목에서 발현 빈도수 차이는 발견되지 않았다.

*표: 난소암환자에 대한 켈시타빈과 카보플라틴 병용시와 카보플라틴 단독 투여시에서 관찰되는 이상반응 CTC단계(%발생빈도)						
	켈시타빈과 카보플라틴 병용시(N=175)			카보플라틴(N=174)		
	All Grades	Grade 3	Grade 4	All Grades	Grade 3	Grade 4
임상검사^a 혈액학						
호중구 감소증	90	42	29	58	11	1
빈혈	86	22	6	75	9	2
백혈구 감소증	86	48	5	70	6	<1
혈소판 감소증	78	30	5	57	10	1
RBC 수혈 ^c	38			15		
혈소판 수혈 ^c	9					
비-임상검사^b						
오심	69	6	0	61	3	0
탈모	49	0	0	17	0	0
구토	46	6	0	36	2	<1
변비	42	6	1	37	3	0
피로	40	3	<1	32	5	0
신경병증-감각	29	1	0	27	2	0
설사	25	3	0	14	<1	0
구내염/인두염	22	<1	0	13	0	0
식욕부진	16	1	0	13	0	0

a CTC Version 2의 일반적 독성항목에 대해 매겨진 등급(모든 등급 10%이상의 빈도를 나타냄)

b 인관 관계를 고려하지 않음

c 수혈을 받은 환자 수의 백분율이며 이는 CTC 등급과는 다르다.

- 10) 국내에서 4년 동안 제2형 환자 621명을 대상으로 실시한 시판후 조사결과 시판전 임상시험에서 나타나지 않았던 새로운 이상반응은 다음과 같으며, 약과의 인과관계는 밝혀지지 않았다.
- 백혈구 및 세망내과계: 호중구감소증(52건), 과립구감소증(27건), 범혈구감소증(7건)
 - 위장관계: 복통(30건), 연하곤란(5건), 소화불량증(3건), 위장관출혈(3건), 흑색변(2건), 속쓰림(2건)
 - 피부 및 부속기계: Hand-Foot Syndrome(3건)
 - 호흡기계: 상기도감염(2건)
 - 중추 및 말초신경계: 한기증(9건)
 - 방여기전 이상: 갑담(6건)
 - 요로계: 배뇨곤란(3건)
- 11) 국내에서 6년 동안 비세포성 폐암 및 방광암 환자 4,643명을 대상으로 실시한 시판 후 조사결과 이상반응의 발현빈도율은 인과관계와 상관없이 47.6%(2,110명), 6,101건/4,643명)로 보고 되었다. 이중 시판전 임상시험에서 나타나지 않았던 주요 이상반응은 다음과 같다.
- 혈액 및 림프계: 백혈구증가증(2건)
 - 위장관계: 위염(38건), 궤양(23건), 점막염(28건), 치은비후(3건), 구갈(2건)
 - 호흡기계: 객담증가(32건), 객혈(17건), 흉막유흥(4건), 천식(2건), 기저질환에 의한 것인지 약에 의한 것인지 확실하지 않음.
 - 심혈관계: 혈전성정맥염(11건), 뇌혈관장애(2건), 색전증(2건)
 - 전신이상: 흉부동통(49건), 견갑부통(4건), 안면홍조(4건), 서혜부통증(2건)
 - 피부 및 부속기계: 투여부위: 홍반(11건), 피부근조(2건), 봉소염(2건)
 - 중추 및 말초신경계: 신경병증(85건), 음성장폐(6건), 착수염(6건), 경련(6건), 언어장애(3건)
 - 골격근계: 관절통(21건), 요통(14건), 관절증(10건), 골격통증(9건)
 - 감각기관: 이명(2건), 시야장애(2건)
 - 요로계: 신독성(3건), 다뇨증(2건)
 - 기타: 악성종양(15건), 인후통(8건), 과립구감소증(4건), 우울증(3건), 불안(3건), 저칼륨혈증(2건), 대상포진(2건)
- 12) 국내에서 유방암환자 375명을 대상으로 실시한 시판후 이상성적조사결과 나타난 이상반응을 약과의 인과관계에 상관없이 인내기관별로 분류하면 다음과 같다.
- 혈액 및 림프계: 호중구감소증, 과립구감소증, 백혈구감소증, 혈소판감소증, 혈구감소증, 골수기능억제, 범혈구감소증, 빈혈, 빈혈(중혈성), 치은출혈, 정맥염
 - 위장관계: 오심, 구토, 변비, 복통, 설사, 소화불량, 위염, 구내염, 위궤양, 점막염
 - 전신이상: 발열, 두통, 무력, 약액질, 동통, 피로, 상태(악화성), 경직, 부종(안와골), 인플루엔자성 증후군, 흉부동통, 부종(말초성), 열골부종, 홍통, 갑담, 대상포진
 - 호흡기계: 호흡곤란, 기침, 흉약육종, 상기도감염, 인두염, 객담 증가, 비염, 호흡부진, 인후편도염
 - 심혈관계: 심계항진, 저혈압, 경막하혈종
 - 간 및 담도계: 간기능 이상, 간효소 증가, sGOT 상승, 간손, 빌리루빈혈증
 - 근골격계: 근육통, 관절통, 요통, 척부통증, 관절염
 - 정신신경계: 식욕부진, 수면장애, 우울증, 불면, 불안(흥분), 정신분열
 - 중추 및 말초신경계: 어지러움, 신경병증, 감각장애, 경련, 지각이상, 국소발진, 뇌수막염, 팔저림, 하지근통장애, 혼미
 - 피부 및 부속기계: 가려움, 발진, 피부파괴성, 흉반, 갑종증, 탈모증
 - 요로생식기계: 배뇨곤란, 신독성, 월경장애, 질출혈
 - 대사 및 영양 이상: 알칼리성 포스파타제치 증가, 과칼슘혈증, 저혈당증, 체중증가
 - 투여부위: 주사부위 동통, 봉소염, 접촉피부염, 주사부위반응
 - 기타: 인독, 악성종양(악화성)

5. 일반적 주의

- 1) 이 약은 위급시에 충분히 대응할 수 있는 의뢰사실에 암 화학요법에 충분한 지식과 경험을 가진 의사가 투여해야 하며 이 약의 투여가 적절하다고 판단되는 종래에 대해서만 실시한다. 또한, 치료를 시작하기 전에, 환자 또는 그 가족에게 유요성 및 위험성을 충분히 설명하고 동의를 구한 후에 투여한다.
- 2) 치료를 받은 환자는 전문의에 의해 면밀하게 모니터링 되어야 한다. 대부분의 이상 반응은 가역적이며 투여 보류와 용량 감소를 고려할 수는 있지만 약물 투여를 중지할 필요는 없다. 여성 특히 연령이 높은 여성의 경우에서 다음 치료 주기 단계로 넘어 가지 않으려는 경향이 더 크게 나타난다.
- 3) 이 약은 정맥내 주입으로만 투여하여야 한다. 이 약의 주사는 거부반응을 야기하지 않으며 일반적으로 그 투여가 용이하다. 주사 부위의 거부 반응은 드물며 피부부작의 괴사의 예는 아직 보고된 바 없다.
- 4) 이 약을 사용하는 환자는 그 경과를 주의하여야 하며 임상진찰에 의한 기생 생리 검사를 받아야 한다. 약의 사용에 의한 독성을 해독할 필요가 있을 수 있다.
- 5) 골수기능이 떨어지는 환자에 대해 이 약의 투여는 주의해야 한다. 다른 중요 세포 분괴성 물질과 마찬가지로 복합 화학 요법이나 연속적인 화학요법의 경우 골수 형성 부전의 누적위험을 염두에 두어야 한다.
- 6) 이 약의 사용 환자는 처방을 받기 전에 매년 백혈구 분율과 혈소판 수를 포함한 전혈구수 검사(CBC)를 실시해야 한다. 약물 주입에 의한 골수내 독성이 발견되면(응급·용량한 침지) 약의 사용을 중단하거나 처방을 변경하는 것이 좋다. 일정 중지 이후에도 혈구의 수는 계속 감소될 수 있다.
- 7) 경도의 간기능 부전 환자나 경도 - 중등도의 신기능 환자에 대한 본제의 명확한 용량의 임상시험 증거가 아직 불충분하므로 이러한 환자에게는 신중하게 투여한다. 간으로의 전이가 나타나거나 간염, 알코올 중독, 간경변 등의 기왕력이 있는 환자는 이 약의 사용으로 간 기능을 저하 더할 위험을 수 있다. 경도-중등도의 신기능부전증(GFR 30mL/min - 80mL/min)은 켈시타빈 약동학에 일관되게 유익성 있는 영향을 전혀 미치지 않는다. 정기적으로 신장 및 간기능에 대한 임상 검사를 해야 한다.
- 8) 골수억제, 간질성 폐렴 등의 심각한 이상반응이 일어났다고 하고, 때때로 치명적인 결과를 나타내는 경우도 있으므로 투여할 때에는 임상 증상을 충분히 관찰하고, 자주 임상 감쇄혈액형 검사, 간기능 검사, 신기능 검사 등을 하고, 또 정기적으로 흉부 X선 검사를 실시하여 이상이 확인된 경우에는 감량, 휴약 등의 적절한 처치를 한다.
- 9) 간질성 폐렴, 폐독성 : 이 약을 투여한 후에는 임상증상(호흡곤란, 기침 및 발열 등의 유무)을 충분히 관찰하고, 정기적으로 흉부 X선 검사를 실시한다. 또 필요에 따라서 흉부 CT검사, 동맥혈산소분압, 폐포기동맥혈산소분압검사, 폐확산 능력 등의 검사를 하고 이상이 확인된 경우에는 감량, 휴약 등의 적절한 처치를 한다.
- 10) 이 약은 출름을 유발하므로 이 약을 사용하는 환자는 이러한 유발이 중요치더라도 존재하는 한 운전을 하거나 기계 사용을 자제하여야 한다.

6. 상호작용

방사선 요법:

방사선 요법을 동시에 수반했을 경우 (병행하거나 7일 이내의 간격을 두고 행함) 나타날 수 있는 독성은 이 약의 용량에 투여 빈도, 방사선의 양, 방사선 요법 계획 기술, 치료 대상 조직의 종류나 그 양 등 다양한 요인에 기인한다. 전정상 시험이나 임상 시험 결과와 양의 방사선에 감작성이 있는 것이 확인되었다. 단독 임상 시험 결과 비세포성폐암 환자에 연속 6주까지 치료용 흉부 방사선요법과 병행하여 이 약 1,000 mg/m²를 투여하였을 때 특히 다량의 방사선요법(투여량 중등당 4,795cm²)을 받은 환회에서 치명적인 폐렴과 식도염이 발생하였다. 낮은 용량의 이 약 투여와 방사선 요법을 병행했을 경우엔 나타나는 독성을 예상할 수 있다. 방사선 치료와 병행하여 환자에게 무리가 없게 사용할 수 있는 최적 용량은 아직 정립되지 않았다.

방사선 요법을 동시에 수반하지 않았을 경우(7일 이상의 간격을 두고 실시) 자료 분석 결과 방사선 요법 전후로 7일 이상 간격으로 이 약을 투여한 경우 radiation recall을 제외하고 어떠한 독성의 증가도 나타나지 않았다. 이 약은 방사선요법과 병행하여 투여하지 않고 방사선 요법 이후 신속히 나타날 수 있는 징후를 해결한 후에 혹은 적어도 일주일일 지난 후에 투여한다. 이 약과 병용하거나 병용 수반하지 않은 경우라도 방사선 요법으로 인해 대상 조직에 대한 손상(식도염, 대장염, 폐렴) 보고된 바 있다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

임부에 대한 안전성이 입증되지 않았으며 이 약 또는 이 약의 대사물이 유즙을 통해 분비되지는 알려지지 않았다. 그러나 이 약은 동물실험에서 수정란, 태자에 독성이 있으며 기형 유발, 태자 생존율 저하, 발달 지연 등을 초래한다는 것이 증명되었으므로, 임신과 수유중에는 태어나지 영아에 대한 위험성 때문에 사용하지 않아야 한다.

8. 고령자에 대한 투여

65세 이상의 환자들도 이 약에 잘 견딘다. 나이가 이 약의 청소율과 반감기에 영향을 미치지만 고령환자에 대하여 용량을 조정해야 한다는 증거는 없다. 일반적으로 켈시타빈의 단독요법 임상시험에서 나타난 이상반응들은 남성과 여성에서 유사하였으나, 특히 고령의 여성이 이 약 투여 후 3, 4등급의 호중구성 백혈구감소증 과 혈소판감소증이 발생하여 다음 주기의 치료를 시행하지 못하게 될 가능성이 더 컸다.

9. 소아에 대한 투여

소아 환자에 대한 이 약의 효과는 알려진 바 없다. 1상 임상 시험에서 불응성 백혈병 소아 환자에 대해 이 약을 투여하고 평가한 결과 최대 내성량은 1주 1회 3번 투약하며 다음 주는 휴약을 하고 10mg/m²/분 투여 속도로 360분 투여하는 양이다. 또한 임상 2상 실험에서 22명의 재발된 림프 모구 백혈병 환자와 10명의 급성 골수 백혈병 환자에 대해 이 약을 1주 1회 3번 투약하며 다음 주는 휴약을 하고 10mg/m²/분 투여속도로 360분 투여하고 평가했다. 관찰된 독성들은 골수 억제, 열성 호중구 감소증, 혈장 트랜스아미나제 농도 상승, 오심, 발진/피로 탈락 등으로 성인에게서 관찰된 것과 비슷하였다. 2상 임상 시험에서는 어떤 의미있는 임상 활성도 발견되지 않았다.

10. 과량 투여시의 처치

이 약의 해독제는 알려진 것이 없다. 5.7g/m²까지 단독으로 투여할 때 2주마다 30분에 걸쳐 정맥내 주입하는 경우 독성은 임상적으로 무리가 없었다. 만일 과용이 의심스러우면 환자는 혈액내의 혈구수 검사 및 필요한 검사를 받고 필요한 경우 보조 치료(supportive therapy)를 받는다.

11. 적응상의 주의

이 약은 보존제가 포함되어 있지 않은 0.9%염화나트륨주사액에 녹여 사용한다. 이 약의 용해도를 고려하여 최대 40mg/mL의 농도로 녹일 수 있으며 그 이상의 농도에서는 불안정하게 되므로 사용할 수 없다. 200mg 또는 1g 바이알에 각각 최소 5mL 및 25mL의 0.9% 염화나트륨주사액을 넣고 잘 흔들어 녹인다. 이렇게 조제한 액은 최종 켈시타빈 농도가 38mg/mL이며, 조제시 최종 부피는 각각 200mg 바이알의 경우 5.26mL가 되고, 1g 바이알의 경우 26.3mL가 된다. 이 약의 적당량을 취하면 조제한 대로 투여하거나, 또는 0.9%염화나트륨 주사액으로 최소 0.1mg/mL까지 희석하여 투여할 수 있다. 약물을 주입하기 전에 가능한 한 육안적으로 용액이나 용기내의 입자성 물질이나 변색에 대한 검사를 시행해야 한다. 이 약의 조제액은 무색투명하며, 20~25℃에서 24시간 안정하다. 만약 육안으로 입자나 변색이 관찰되면 사용하지 않아야 하며, 사용되고 남은 액은 버린다. 이 약의 조제액을 병장보관하면 결정이 석출될 우려가 있으므로, 실온에서 보관하고 24시간 이내에 사용한다. 이 약의 조제액을 다룰 때는 안전한 밀폐된 조제대, 보호복, 장갑을 사용하여 한다. 안전한 밀폐된 조제대가 갖추어지지 않은 경우엔 마스크와 보호용 안경을 착용해야 한다. 만약 피부나 정맥에 닿았을 때는 즉시 비누와 물로 씻고 충분한 물로 행구어 낸다. 동물시험에서 이 약의 정축으로 급성피부자극은 나타나지 않았으나 피부 흡수를 통한 전신독성이 나타날 수 있다. 항암제의 적절한 취급과 처분과정을 고려하여 한다. 이와 관련하여 몇몇 지침이 간행되어 있으나 지침에 나온 모든 권장절차가 필요하거나 적당하다고 일반적으로 합의된 바 없다.

12. 기타

- 1) 이 약은 in vitro 유전독성 시험인 장티푸스균, 대장균을 이용한 복귀돌연변이시험과 쥐 간세포를 이용한 DNA Repair Synthesis, Chinese hamster ovary cell을 이용한 염색체이상시험, in vivo 자매 염색체 교환시험에서 유전독성을 나타내지 않았으나, in vitro 마우스 림프종 세포의 TK forward mutation test, in vivo 마우스를 이용한 소핵시험에서 유전독성을 나타내며 치료상의 유익성이 사람에게 미치는 위험성을 상화한다고 판단되는 경우에만 주의감을 투여하도록 한다.
- 2) 마우스를 이용한 생식독성시험에서 고용량(0.5mg/kg) 투여시 수컷의 고환무기 감소, 정자형성 저하, 암컷의 착상률이 감소되고 태자 흡수율이 증가되었으며, 마우스를 이용한 최기형성 시험에서 F1의 체중이 감소하고 난소, 뇌의 무게가 감소하였으며 구개열 등 여러 기형의 빈도가 증가하였다. 토끼를 이용한 시험에서도 태자의 흡수, 체중감소가 관찰되었고 늑골 등 골격의 기형 및 변이와 내장 기형이 관찰되었다. 마우스를 이용한 주산 수유기 시험에서 F1의 발육지아불충, 이개개전, 성조숙감 지연 및 활동성이 감소되었다.
- 3) 동물을 이용한 장기간 발암성 시험은 시행되지 않았다.
- 4) 다른 약물과의 배합적합성(compatibility)에 대하여 연구된 바 없다.
- 5) 약학적 성질
- 세포배양모델에서 세포독성 활성: 켈시타빈은 cell phase 특이성을 나타내며, 일반적으로 DNA 합성(S-phase)단계의 세포를 죽이며, 열정조건에서는 G1/S-phase 경계에서서 세포 진행을 차단한다.
 - 세포 대사 및 작용기전: 켈시타빈(dFdC)은 세포내에서 뉴클레오사이드 카이네이스에 의해 active diphosphate (dFdCDP) 및 triphosphate (dFdCTP) nucleosides로 대사된다. 켈시타빈의 세포독성 작용은 dFdCDP과 dFdCTP의 두 작용에 의한 DNA 합성저해에 기인한 것으로 보인다. 첫째, dFdCDP는 DNA 합성용 deoxynucleoside triphosphates를 만드는 반응의 촉매작용을 유발하게 막고 있는 ribonucleotide reductase를 저해한다. dFdCDP가 이 효소를 저해함으로써, 일반적으로 deoxynucleoside농도와 특히 dCTP농도가 감소된다. 둘째, dFdCTP가 DNA incorporation단계에서 dCTP와 경쟁한다(self-potential). 따라서, 세포내 dCTP농도의 감소로 dFdCTP의 DNA incorporation이 가능해진다. 본질적으로 DNA polymerase epsilon이 켈시타빈을 제거할 수 없으며 성장하는 DNA 가닥을 복구하지 못한다. 켈시타빈이 DNA속에 결합한 후 성장하는 DNA 가닥에 nucleotide 하나가 추가적으로 부착된다. 그 후 이후의 DNA 합성이 본질적으로 완전히 종료된다(masked chain termination). 켈시타빈이 DNA속에 결합한 후 apoptosis로 일정한 programmed cellular death를 유도하는 것으로 보인다.
 - 6) 약동학 성질: 켈시타빈은 주로 불활성 대사를질린 2-deoxy-2',2'-difluorouridine(dFdU)로 대사되어 혈중으로부터 신속히 제거된다. 정맥투여량의 10%미만이 소변에서 불변 켈시타빈으로 발견된다. 켈시타빈과 dFdU가 혈장에서 발견되는 유일한 화합물이며, 소변에서 발견된 약물관련 물질의 99%를 차지한다. 켈시타빈의 혈장단백결합은 주사해도 좋다. 단회투여 및 반복투여 연구에 대한 population pharmacokinetic analyses 결과 분포용적은 유익성있게 성별의 영향을 받는 것으로 나타났다. 전신성 청소율은 연령과 성별의 영향을 받는다. 이러한 영향은 혈장 켈시타빈 농도 및 체소중에서 제거율(반감기)의 차이를 가져온다. 전신성 청소율은 약 30L/hr/m²-90L/hr/m²의 범위에 있다. 권장 주입기간에 따라 반감기는 연령 및 성별 의존적으로 32~94분의 범위에 있다.

【저장방법 및 사용기간】

밀봉용기, 15~30℃에 보관, 제조일로부터 36개월

【포장단위】

1, 10 바이알

【제품문의처】

한미약품(주) 소비자상담실 : 080-916-9000(수신자요금부담)

※ 본 제품은 공정거래위원회 고시 소비자분쟁해결기준에 의거 보상받을 수 있습니다. (구입 시 사용기한 또는 유통기한이 경과 되었거나 변질, 변태, 오손된 제품은 구입처를 통하여 교환 또는 환불하여 드립니다.)

※ 사용기한이 경과한 제품은 사용하지 마십시오.

※ 주의

1. 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관하십시오.
2. 처방된 증상, 처방된 환자 이외에는 사용하지 마십시오.
3. 먹지마십시오. 눈, 코, 귀 등에 내용물이 들어가지 않도록 주의하십시오.
4. 개봉 후 바로 사용하지 바라며, 분말 주사제의 경우 용해 후 즉시 사용하십시오.

제품 개봉 시 또는 취급 시에 포장재(용기, 케이스)에 상처를 입을 수 있으며, 유리가 파손될 우려가 있으니 주의하십시오.
--

제조의뢰자 :  한미약품(주) (본사) 서울특별시 송파구 위례성대로 14 (중앙) 경기도 광명시 광명면 무로로 214	제조사 :  보령제약(주) 경기도 안산시 단원구 신길동 1122-3
---	--

의약품 을 사용하기 전에 사용자께서는 설명서를 주의깊게 읽고자 하, 설명서를 의약품과 함께 보관하십시오.
--

※ 이 제품설명서 작성(개정)연월일 이후 변경된 내용은 한미약품(주) 홈페이지(www.hanmi.co.kr)의 제품정보 또는 제품문의처 전화를 통해 확인하실 수 있습니다.