

젬시빈[®] 주 1g/200mg

(염산젬시타빈)

분류번호 : 421(항악성종양제)

젬시빈주는 DNA합성을 저해함으로써, 특히 세포 주기에서 초기 S-phase를 차단하는 디옥시사이티딘(deoxycytidine) 형태사물로서 뉴클레오사이드 유도제입니다. 또한, 본제는 고유한 작용기전으로 모든 폐암의 75%에 달하는 비소세포폐암(Non-small-cell lung cancer) 및 폐장암, 방광암, 유방암 등에 우수한 약효를 나타내면서 낮은 부작용과 강한 세포활성을 보이며, 통상 사용되는 약제들과 작용기전이 다르므로 타약제와의 병용이 용이한 제제입니다.

[성분·형량] 1바알일 중
젬시빈주 200mg : 염산젬시타빈(USP).....228mg
(젬시타빈 염기로서 200mg)
젬시빈주 1g : 염산젬시타빈(USP).....1,14g
(젬시타빈 염기로서 1g)

[성상]
동결 건조된 백색 내지 희백색의 덩어리 또는 분말상이며 녹였을 때 맑고 무색 내지 옅은 마색의 용액

[효능·효과]

- 비소세포폐암
 - 시스플라틴과 병용하여 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암의 1차 치료
 - 단독투여하여 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암의 고식적 치료
- 폐장암
 - 국소 진행성 또는 전이성 폐장암의 1차 치료(first-line treatment)
- 방광암
 - 방광암(Bladder Cancer)
- 유방암
 - 임상적으로 급기가 아닌 이상 이전의 anthracycline계 약물을 포함한 보조화학요법에 실패한 국소적으로 진행된 유방암 또는 전이성 유방암에 파클리탁셀과 병용으로 사용

[용법·용량]

- 표준용량
 - 단독요법
성인 : 젬시타빈의 권장용량은 1,000mg/m²으로 30분에 걸쳐 정맥 내 주입으로 투여합니다. 3주 동안 1주일에 1회 반복 투여해야 하며 그 다음 1주는 쉬어야 합니다. 본 4주 주기는 반복될 수 있습니다. 환자 개인의 부작용 발현의 정도에 따라 용량을 줄이거나 처방을 연기할 수 있습니다.
 - 병용요법
성인 : 젬시타빈을 시스플라틴과 병용하는 경우 2가지 투여요법(dosing regimens)에 대하여 연구되었습니다. 한 가지 요법은 3주 일정을 사용했고 다른 하나는 4주 일정을 사용했습니다. 3주 일정에서는 각 21일 주기에서 1일, 8일째에 젬시타빈 1,250mg/m²을 30분에 걸쳐 정맥내 주입으로 투여하였습니다. 환자 개인의 부작용 발현의 정도에 따라 용량을 줄이거나 처방을 연기할 수 있습니다. 4주 일정에서는 각 28일 주기에서 1일, 8일, 15일째에 젬시타빈 1,000mg/m²을 30분에 걸쳐 정맥내 주입으로 투여하였습니다. 환자 개인의 부작용 발현의 정도에 따라 용량을 줄이거나 처방을 연기할 수 있습니다.
- 폐장암
성인 : 젬시타빈의 권장용량은 1,000mg/m²으로 30분에 걸쳐 정맥 내 주입하되, 7주 동안 주 1회씩 투여한 후, 다음 1주일은 쉬니다. 뒤 이틀 주에는 연속 3주 동안 주 1회씩 투여한 후 다음 1주는 쉬는 것으로 구성되어 있습니다. 환자 개인의 부작용 발현의 정도에 따라 용량을 줄이거나 처방을 연기할 수 있습니다.
- 방광암
 - 병용요법
성인 : 시스플라틴과 병용하여 치료하는 경우 젬시타빈의 권장용량은 1,000mg/m²으로 28일 주기에서 1일, 8일, 15일째에 30분에 걸쳐 정맥 내 주입하고 다음 1주일은 쉬니다. 시스플라틴은 28일 주기에서 1일째에 젬시타빈 투여 후, 또는 29일째에 70mg/m²의 권장용량을 투여합니다. 본 4주 주기는 반복될 수 있습니다. 각 화학요법 투여 전, 환자 개인의 부작용 발현의 정도에 따라 용량의 감소나 처방의 연기를 고려하여야 합니다. 임상시험 결과 시스플라틴 100mg/m² 용량을 병용 투여한 경우 더 천천히 골수억제가 나타났습니다.
- 유방암
 - 병용요법
성인 : 각 21일 주기에서 1일, 8일째에 젬시타빈(1,250mg/m²)을 30분간 정맥내 주입으로 투여하고, 매주기 제 1일의 젬시타빈 투여는 파클리탁셀 투여후에 시작됩니다. 파클리탁셀은 1일째에 175mg/m²을 3시간동안 정맥내 주입하여 투여합니다. 환자 개인의 이상반응 발현의 정도에 따라 감량하거나 처방을 연기할 수 있습니다. 젬시타빈과 파클리탁셀 병용요법을 시행하기 전에 혈구수를 포함한 혈액검사를 모니터링해야 합니다. 환자의 절대 과립구수 1,500×10⁶/L 이상, 혈소판수 100,000×10⁶/L 이상이어야 합니다.
- 모니터링 중증 정도는 적정 치료와 종결법
젬시타빈을 투여 받는 환자는 투여 전에 매년 혈소판수, 백혈구수 및 과립구수 측정을 포함하는 혈액검사를 받아야 합니다. 혈액학적 독성이 나타나면 필요한 경우 젬시타빈의 용량을 다음과 같이 조정할 수 있습니다.

과립구 절대수(×10 ⁶ /L)	혈소판수(×10 ⁶ /L)	전체용량에 대한 퍼센트
> 1,000 그리고 500~1,000 혹은 < 500 혹은	> 100,000 50,000~100,000 < 50,000	100% 75% 연기

젬시타빈을 투여 받는 환자는 트랜스아미나제와 혈청 크레아티닌 정량을 포함한 간 기능과 신장 기능에 대한 정기적인 검사를 받도록 권장됩니다. 환자 개인 의 부작용 발현의 정도에 따라 각 투여주기마다 또는 투여주기 내에서 용량을 감소할 수 있습니다. 의사의 소견으로 독성이 없어질 때까지 투여를 보류해야 합니다.

[사용상의 주의사항]

- 경고
 - 투여 시간의 연장과 투여 횟수의 증가에 따라 독성이 증가됩니다.(정맥 내 주입시간이 60분 이상 걸리거나, 주 1회 이상 투여시 독성이 증가됩니다.)
 - 다른 세포 독성 물질처럼 젬시타빈은 골수 기능억제를 초래하고 그 결과로 빈혈, 백혈구감소증, 혈소판감소증을 유발할 수 있습니다. 골수억제는 일시적이나 환자가 이 약으로 치료받는 동안 주의하여 관찰해야 합니다. 고도의 골수 억제에 있는 환자에는 투여하지 않습니다.
 - 혈소판 감소증을 수반한 헤모글로빈의 급속한 감소, 혈청 빌리루빈, 혈청 크레아티닌, 혈중 요소의 질소화합물(BUN), 또는 LDH의 증가 등의 모세혈관성 용혈성 빈혈의 첫 징후가 나타나면 이 약의 투여를 중지해야 합니다. 이 약의 투여로 용혈성 요독증이 보고되었습니다.
 - 이 약의 사용으로 인한 폐독성이 보고된 바 있습니다. 중증의 폐독성이 나타나는 경우 투여를 즉시 중단하고 적절한 보조 치료법으로 대체해야 합니다. 흉부 단순 X선 사진에서 분명하고, 또한 임상 증상이 있는 간질성 폐렴 또는 폐섬유증이 있는 환자에는 투여하지 않습니다.
- 주의할 때는 투여하지 마십시오.
 - 이 약 및 이 약의 구성성분에 과민반응 환자
 - 방사선감작 위험 및 중증 폐섬유증, 식도섬유증의 전제 위험이 있으므로 이 약과 방사선요법의 동시 병행은 금기(‘상호작용’항 참조)
 - 중증 심부전 환자에게 이 약과 시스플라틴의 병용은 금기
 - 아직까지 중증도 내지 중증의 간기능 및 중증의 신장 기능 저하(사구체 여과율 < 30mL/min) 환자에 대해 본제를 투여하고 연구된 바 없기 때문에 그러한 환자 에게 투여하지 않습니다.
- 다음 환자에는 신중히 투여하십시오.
 - 골수 억제에 있는 환자
 - 간질성 폐렴 또는 폐섬유증의 병력 또는 합병증이 있는 환자
- 이상반응
 - 혈액 및 림프계 : 이 약은 주로 용량 의존적인 골수 기능 억제를 초래하여 때때로 빈혈, 백혈구 감소증, 혈소판 감소증을 유발할 수 있지만, 이로 인해 치료를 중단 하는 환자는 전체의 1% 미만입니다. 환자의 19%에서 적혈구의 수혈이 필요하며, 1% 정도에서 패혈증이 나타납니다. 16%에서 정상출혈이나 약한 출혈이 관찰되었으며, 혈소판 감소증은 자주 보고되는 편이나 혈소판의 수혈이 필요한 경우는 1% 이하입니다.
 - 간장 : 이 약을 투여한 환자의 2/3 정도에서 간인 트랜스아미나제 효소의 상승이 관찰되나 그 정도는 그리 심하지 않고 일시적이며 대개의 경우 약의 사용을 중단할 필요는 없습니다. 그러나 간기능이 저하된 환자의 경우는 각별한 주의가 필요합니다. 사후부 조사에서 AST, ALT, ALP, 빌리루빈 수치의 증가와 같은 간기능장애, 황달이 보고되었으며, 매우 드물게 이 약의 단독투여 또는 잠재적인 간독성이 있는 약과 병용투여시 간부전과 사망을 포함하는 중대한 간독성이 보고되었습니다.
 - 유방관개 : 구토를 동반한 구역질이 이 약을 투여 받은 환자의 69%에서 보고되었습니다. 이러한 이상반응은 이러한 증세를 나타내는 환자의 약 20%의 경우 조치를 필요로 하지만 용량의 감소를 요하는 경우 매우 드물고 일반적이지 않은 것임에 유의해야 합니다. 이 약의 투여로 설사, 구강의 궤양형성과 구내염, 변비와 흔히 보고 되었습니다.
 - 호흡기계 : 이 약의 투여 후 몇 시간 동안, 단시간에 걸쳐 악하게 호흡곤란을 겪을 수 있습니다. 그렇다고 해서 용량을 감소해야 하는 경우는 매우 드물며 대개는 증상이 자절로 사라집니다. 호흡곤란이 나타나는 기전은 분명하지 않으나 폐암, 다른 악으로 인한 폐종양으로 나타날 수 있으며, 기관지경련을 수반하여도 합니다. 이 약에 대한 과민증이 알려진 환자에게 젬시타빈을 투여하면 안 됩니다. 환원불능의 위중한 폐부종, 성인식호흡부전증(adult respiratory distress syndrome-ARDS) 이 이 약의 투여와 관련하여 드물게 보고 되었습니다. 만약, 이러한 반응이 발생하면 이 약의 투여중단을 고려해야 합니다. 조기에 보조치료를 함으로써 환자의 상태를 완화시킬 수 있습니다. 때때로 간질성 폐렴(interstitial pneumonitis)이 보고 되기도 하는데 이 때는 이 약의 투여를 중지해야 하며 스테로이드가 증상을 완화시킬 수 있습니다.
 - 신장 : 환자의 절반 가까에서 중증도의 단백뇨와 혈뇨가 보고 되었으나 임상적인 중요성을 갖는 경우는 드물었습니다. 이러한 현상은 대부분 혈청 크레아티닌 또는 혈중요소산 질소화합물의 변화와 무관하였습니다. 그렇지만 드물게 원인불명의 신부전증의 예가 보고된 바 있습니다. 이 약을 투여한 환자에서 용혈성요독증(hemolytic uremic syndrome)과 일치하는 임상결과가 드물게 보고 되었습니다. 혈소판감소증, 혈청 빌리루빈, 혈청 크레아티닌, 혈중요소산 질소화합물 또는 디하이드로에피안드(LDH)의 상승을 수반하는 헤모글로빈 급강하 등의 미세혈관증 용혈성 빈혈의 증가가 되는 첫 징후가 나타나면 이 약의 투여를 중지해야 합니다. 신부전증은 치료를 중단해도 회복되지 않을 수 있으며, 신투석이 요구됩니다.
 - 알레르기/과민증 : 이 약의 투여로 발진이 생길 수 있고 때로는 가려움증을 동반할 수 있습니다. 발진은 대개 심하지 않아 용량의 감소가 필요없고 국부적으로 대처할 수 있습니다. 간혹 때때로 피부발진, 소모 및 재앙이 형성될 수 있습니다. 드물게 아나필락시스 증상이 보고되었습니다. 이 약을 투여 받은 환자의 1% 미만에서 한 번의 기관지 경련의 보고가 있습니다. 중증은 약국에 입사하여 비경구용 치료를 필요로 할 수 있습니다. 이 약의 성분에 민감한 사람에게 처방을 하서는 안됩니다.
 - 심혈관계 : 임상시험도중 환자의 2%에서 심근경색, 심혈관 발작, 부정맥, 고혈압 등과 같은 심혈관계 질환으로 치료를 중단하였으나, 대부분의 심혈관계질환의 병력이 있었던 환자였었습니다. 심근경색, 용혈성 심부전과 부정맥 등의 이상반응도 나타나지만 이 약과의 상관관계는 아직 정립되지 않았습니다. 저혈압 및 몇 번 보고되었습니다.
 - 기타
 - 전신 : 대개는 가벼운 인플루엔자 유사 증상(19%)이 올 수 있습니다. 그러나 오래가지 않으며, 용량을 줄일 필요는 거의 없습니다. 발열, 두통 등의 통통, 오한, 근육통, 기능성약과 식욕부진에 가장 흔한 증상입니다. 게다가 기침, 비염, 권태감, 흉과 불편증 등도 자주 일어났습니다. 한편 발열과 기능성약은 병개의 증상으로 나타나기도 합니다. 이 약의 투여로 인한 발열의 임상적 감열 없어도 나타날 수 있습니다. 아세트아미노펜, 파라세타몰을 이러한 증상에 처방을 하서는 안됩니다.
 - 부종 : 부종이 매우 흔히 보고 되었고 드물게 얼굴 부종이 보고 되었습니다. 부종은 경미하여 용량을 감소하지 않아도 되지만 고트르스라고 수 있습니다. 이 약의 사용을 중지하면 대개 그러한 증상은 사라집니다. 이러한 독성을 일으키는 기전은 알려지지 않았습니다. 심부전, 간부전 혹은 신부전 징후와의 연관성은 확인 되지 않았습니다.
 - 감염 : 면역기능 저하로 인하여 16%의 환자에서 감염이 보고되었고 패혈증은 1% 미만에서 보고되었습니다. 다음과 같은 이상반응이 자주 보고 되었습니다. : 발모증(대개 경미한 정도), 출혈

- 피부 및 주사부위: 이 약을 투여받은 환자의 4%에서 주사부위의 관외침출 사례가 보고되었습니다. 주사부위 괴사는 보고되지 않았습니다. 드물게 봉소염과 혈관외 출혈을 동반하지 않는 종대하지 않은 주사부위 반응이 보고되었습니다. 매우 드물게 박리와 수포성 피부반진을 포함하는 중증의 피부반응이 보고되었습니다.
 - 혈관괴상: 혈관독성으로 매우 드물게 혈관염과 괴괴가 보고되었습니다.
 - 신경독성: 경미한 감각이상(10%) 및 심한 감각이상(5% 미만)이 보고되었으나 이 약과의 인과관계는 성립되지 않았습니다.
- 9) 국내에서 4년 동안 해당 환자 621명을 대상으로 실시한 시판후 조사결과와 시판전 임상시험에서 나타나지 않았던 새로운 이상반응은 다음과 같으며, 약과의 인과 관계는 밝혀지지 않았습니다.
- 백혈구 및 세망내피계: 호중구감소증(52건), 과립구감소증(27건), 범혈구감소증(7건)
 - 위장관계: 복통(30건), 연하곤란(5건), 소화불량증(3건), 위장관출혈(3건), 흑색변(2건), 속쓰림(2건)
 - 피부 및 부속기: Hand-Foot Syndrome(3건)
 - 호흡기계: 상기도감염(2건)
 - 중추 및 말초신경계: 현기증(9건)
 - 방이전 이상: 감염(6건)
 - 요로계: 배뇨곤란(3건)
- 10) 국내에서 6년 동안 비세포성 폐암 및 방광암 환자 4,643명을 대상으로 실시한 시판 후 조사결과와 이상반응의 발현빈도들은 인과관계와 상관없이 47.6%(2,210례, 6,101건/4,643례)로 보고되었습니다. 이중 시판전 임상시험에서 나타나지 않았던 주요 이상반응은 다음과 같습니다.
- 혈액 및 림프계: 백혈구감소증(2건)
 - 위장관계: 위염(38건), 말초직장염(23건), 점막염(28건), 치은비루(3건), 구갈(2건)
 - 호흡기계: 객담증(32건), 기침(12건), 흉막염(42건), 천식(2건), 기저질환에 의한 것이지 약에 의한 것인지 확인하지 않음.
 - 심혈관계: 혈전성정맥염(11건), 뇌혈관장애(2건), 색전증(2건)
 - 전신이상: 흉부통증(49건), 간담부통(4건), 안면홍조(4건), 사해부통증(2건)
 - 피부 및 부속기: 투여부위: 홍반(11건), 피부건조(2건), 봉소염(2건)
 - 중추 및 말초신경계: 신경병증(85건), 음성장애(6건), 착수음(6건), 경련(6건), 언어장애(3)
 - 골격근계: 관절통(21건), 요통(14건), 관절염(10건), 골격통증(9건)
 - 감각기관: 이명(2건), 시야장애(2건)
 - 요로계: 신독성(3건), 다뇨증(2건)
 - 기타: 신장장애(15건), 인후통(8건), 과립혈증(4건), 우울증(3건), 불안(3건), 저칼륨혈증(2건), 대장포진(2건)

5. 일반적주의

- 이 약은 정맥 내 주입으로만 투여하여야 합니다. 이 약의 주사는 거부반응을 야기하지 않으며 일반적으로 그 투여가 용이합니다. 주사 부위의 거부 반응은 드물며 피부조직 괴사의 예는 아직 보고된 바 없습니다.
- 이 약을 사용하는 환자는 그 경과를 주의하여야 하며 임상검사실에 의한 기본 생리 검사를 받아야 합니다. 약의 사용에 의한 독성을 해독할 필요가 있을 수 있습니다.
- 골수 기능 저하는 떨어지는 환자에 대한 이 약의 투여는 주의하여야 합니다. 다른 중앙 세포 골격성 물질과 마찬가지로 복합 화학요법이나 연속적인 화학요법의 경우 골수 기능 저하의 누적위험을 염두에 두어야 합니다.
- 이 약의 사용 전자는 처방을 받기 전에 어떤 혈액 성분 분열과 혈소판 수를 포함한 전혈구수 검사(CBC)를 실시해야 합니다. 약물 주입에 의한 골수내 독성이 발견되면 ('용혈성' 항 침적) 약의 사용을 중단하거나 처방을 변경하는 것이 좋습니다. 치료 중지 이후에도 혈구의 수는 계속 감소될 수 있습니다.
- 경도의 간기능 부전 환자 간-종동도의 신기능 환자에 대해 본제의 명확한 용량의 임상시험 증거가 아직 불충분하므로 이러한 환자에게는 신중하게 투여합니다. 간-종도의 전이가 나타나거나 간, 담도, 신장 등의 기생력이 있는 환자는 이 약의 사용으로 간 기능 저하가 더욱 악화될 수 있습니다. 경도-중증도의 신기능부전증(GFR 30mL/분~80mL/분)은 헥사미닌 약독학에 일반적일 수 있는 영향을 전혀 미치지 않았습니다. 정기적으로 신장 및 간장 기능에 대한 임상 검사를 해야 합니다.
- 골수 억제, 간질성 폐렴 등의 심각한 이상반응이 일어나기도 하고, 때때로 치명적인 결과를 나타내는 경우도 있으므로 투여할 때에는 임상 증상을 충분히 관찰 하고, 자주 임상 검사/혈액학적 검사, 간기능 검사, 신기능 검사, 기침 하고, 또 정기적으로 흉부 X선 검사를 실시하여 이상 확인되는 기침, 휴약 등의 적절한 처치를 합니다.
- 간질성 폐렴, 폐독성: 이 약을 투여한 후에는 임상증상(호흡상태, 기침 및 발열 등의 유무)를 충분히 관찰하고, 정기적으로 흉부 X선 검사를 실시합니다. 또 필요에 따라서 흉부 CT검사, 동맥혈산소포화, 폐포기동맥혈산소포화, 폐파산 능력 등의 검사를 하고 이상이 확인된 경우에는 감람, 휴약 등의 적절한 처치를 합니다.
- 이 약은 졸음을 유발하므로 이 약을 사용하는 환자는 이러한 위험이 조금이라도 존재하는 한 운전을하거나 기계 사용을 자제하여야 합니다.

6. 상호작용

- 방사선 요법 방사선 요법을 동시에 주한 경우(병행하거나 7일 이내의 간격을 두고 행합니다.) 나타날 수 있는 독성은 이 약의 용량, 투여 빈도, 방사선의 양, 방사선 요법 계획, 치료 대상 조직의 종류나 그 양 등 다양한 요인에 기인합니다. 전임상 시험이나 임상 시험 결과 본제는 방사선에 감작성이 있는 것이 확인되었습니다. 단독 임상 시험 결과 비세포성 폐암 환자에 연속 6주까지 치료용 흉부 방사선요법과 병행하여 이 약 1,000mg/m²를 투여하였을 때 특히 다량의 방사선요법(투여 용적 중량당: 4.795cm³)을 받은 환자에서 치명적인 폐렴과 식도염이 발생하였습니다. 낮은 용량의 이 약 투여와 방사선 요법을 실행했을 경우엔 나타나는 독성을 예상할 수 있습니다. 방사선 치료와 병행하여 환자에게 무리가 없게 사용할 수 있는 최저 용량은 아직 정립되지 않았습니다.
- 방사선 요법을 동시에 수반하지 않았을 경우(7일 이상의 간격을 두고 실시) 조직 분열과 방사선 요법 전후로 7일 이상 간격으로 이 약을 투여한 경우 radiation recall을 제외하고 있어 독성의 증가도 나타나지 않았습니다. 이 약은 방사선요법과 병행하여 투여하지 않고 방사선 요법 이후 신속히 나타날 수 있는 징후를 해결한 후에 혹은 적어도 일주일이나 지난 후에 투여합니다. 이 약과 병용하거나 병용 수반하지 않은 경우라도 방사선 요법으로 인해 대상 조직에 대한 손상(식도염, 대장염, 폐렴) 보고된 바 있습니다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여
임부에 대한 안전성이 입증되지 않았으며 이 약 또는 이 약의 대사물이 유즙을 통해 분비되는지는 알려지지 않았습니다. 그러나 이 약은 동물시험에서 수정란, 태자에 독성이 있으며 기형 유발, 태자 생존율 저하, 발달지연 등을 초래한다는 것이 증명되었으므로, 임신과 수유중에는 태어나 영아에 대한 위험성 때문에 사용하지 않아야 합니다.

8. 고령자에 대한 투여
65세 이상의 환자들도 이 약에 잘 견디나, 나이가 이 약의 청소율과 반감기에 영향을 미치지만 고령환자에 대하여 용량을 조정해야 한다는 증거는 없습니다. 성별도 청소율이 있으며 기형 유발, 태자 생존율 저하, 발달지연 등을 초래한다는 것이 증명되었으므로, 임신과 수유중에는 태어나 영아에 대한 위험성 때문에 사용하지 않아야 합니다.

9. 소아에 대한 투여
소아 환자에 대한 이 약의 효과는 알려지지 않습니다. 1살 임상 시험에서 불응성 백혈병 소아 환자에 대해 이 약을 투여하고 평가한 결과 최대 내성량은 1주 1회 3번 투여하며 다음 주는 휴약을 하고 10mg/m²로 투여 속도는 양입니다. 또한 2살 임상 시험에서 22명의 재발성 림프 모구 백혈병 환자와 10명의 급성 골수 백혈병 환자에 대해 이 약을 1주 1회 3번 투여하며 다음 주는 휴약을 하고 10mg/m²로 투여 속도는 360분 투여하고 평가했습니다. 관찰된 독성으로 골수 억제, 열성 호중구 감소증, 혈청 트랜스아미나제 농도 상승, 오심, 발진/피로 발작 등으로 상연에서 관찰된 것과 비슷하였습니다. 2살 임상시험에서는 어떤 의미있는 임상 활성도 발견되지 않았습니다.

10. 과량 투여자의 처치
이 약의 해독제는 알려지지 않습니다. 5.7g/m²까지 단독으로 투여할 때 2주마다 30분에 걸쳐 정맥 내 주입하는 경우 독성은 임상적으로 무리가 없었습니다. 만일 과량이 의심스러우면 환자는 혈액내의 혈구수 검사 및 필요한 검사를 받고 필요한 경우 보조치료(supportive therapy)를 받습니다.

11. 적응상의 주의
이 약은 백혈병에 포함되지 않았지만 0.9% 열성 백혈병환자에게서 사용한다. 이 약의 용해도를 고려하여 최대 40mg/ml의 농도로 녹일 수 있으며 그 이상의 농도에서는 불안정하게 녹으므로 사용할 수 없습니다. 200mg 또는 1g 바이알에 각각 5ml 및 25ml의 0.9% 염화나트륨투사액을 넣고 잘 흔들어 녹입니다. 이렇게 조제된 용액은 최종 투사액 농도가 38mg/mL이며, 조제시 정확 부피는 각각 200mg 바이알의 경우 5.26mL가 되고, 1g 바이알의 경우 26.3mL가 됩니다. 이 약의 적당량을 위처럼 조제한 다음 투여하거나, 또는 0.9% 염화나트륨투사액에 최소 0.1mg/mL까지 희석하여 투여할 수 있습니다. 약물을 주입하기 전에 가능한 한 용액이온으로 용액이나 용액의 인자성 물질이나 용액에 대한 검사를 시행해야 합니다. 이 약의 조제액은 무색투명하며, 20~25°C에서 24시간 안정합니다. 만약 용액이 옅거나 다른 색상이 관찰되면 사용하지 않아야 하며, 사용하고 남은 액은 버립니다. 이 약의 조제액은 냉장 시 경화될 수 있으므로 냉각시키지 않습니다. 이 약의 조제액을 냉각 때는 잠깐만 사용하여야 합니다. 만약 피부나 점막에 닿았을 때는 즉시 비누와 물로 씻고 충분한 물로 헹구어 냅니다. 동물시험에서 이 약의 전신으로 급성피부괴사증이 나타나지 않았으나 피부 흡수를 통한 전신독성이 나타날 수 있습니다. 항암제의 적절한 취급과 처분조치를 고려해야 합니다. 이와 관련하여 몇몇 지침이 간행되어 있지만 지면에 나온 모든 권장사항이 필요하거나 적당하다고 일반적으로 합의된 바 없습니다.

12. 기타
1) 약은 *in vitro* 유전독성 시험인 미투무스, 대장암세포, 암세포를 이용한 복귀돌연변이시험과 쥐 간세포를 이용한 DNA Repair Synthesis, Chinese hamster ovary cells를 이용한 염색체이상시험, *in vivo* 자대 염색체이상시험에서 유전독성을 나타내지 않았으며 *in vitro* 마우스 림프종 세포의 TK forward mutation test, *in vivo* 마우스를 이용한 소아 시험에서 유전독성을 나타내지 않았으며 마우스의 유독성 시험에 미치는 위험성을 평가하고 판단되는 경우에만 주입검에 투여하도록 합니다.
2) 마우스를 이용한 생식독성시험에서 고령컷(0.5mg/kg) 투여 시 수컷의 사할률에 감소, 정자형상저하, 성숙한 정자의 약간의 감소와 대자 흡수율이 저하되었으며, 마우스를 이용한 최기형성 시험에서 F1의 체중이 감소하고 난소, 난자의 무게가 감소하였으며 구개열 등 여러 기형의 빈도가 증가하였으며, 토끼를 이용한 시험에서도 태자의 경우, 체중감소와 관찰되었고 녹을 등 골격의 기형 및 변이와 내장 기형이 관찰되었습니다. 마우스를 이용한 주산 수유기 시험에서 F1의 발육(자이로움, 이개개전, 정소하강) 및 발육정도가 감소되었습니다.
3) 동물을 이용한 장기간 발달성 시험은 시행되지 않았습니다.
4) 다른 약물과의 배합적합성(compatibility)에 대하여 연구된 바 없습니다.
5) 약학적 성질
- 세포배양모델에서 세포독성 활성: 정사타민은 cell phase 특이성을 나타내며, 일차적으로 DNA 합성(S-phase)단계의 세포를 죽이며, 일정조건에 G1/S-phase 단계에서의 세포 분열을 차단합니다.
- 세포 사멸 및 저형기전: 정사타민(dFdC)은 세포사멸에 뉴클레오사이드 카이네이스에 의해 active diphosphate(dFdCDP) 및 triphosphate(dFdCTP) nucleosides로 대사됩니다. 정사타민의 세포독성 작용은 dFdCDP와 dFdCTP로 작용하여 의한 DNA 합성저해에 기인한 것으로 보입니다. 첫째, dFdCDP는 DNA 합성중 deoxynucleoside triphosphates를 만드는 반응의 촉매작용을 유인하게 끌고 있는 ribonucleotide reductase를 저해합니다. dFdCDP가 이 효소를 저해함으로써, 일반적으로 deoxyribonucleoside 농도와 특히 dCTP농도가 감소됩니다. 둘째, dFdCDP는 DNA incorporation 단계에서 dCTP와 경쟁합니다(self-potentialation). 따라서, 세포내 dCTP농도의 감소로 dFdCTP의 DNA incorporation이 가능해집니다. 본질적으로 DNA polymerase epsilon이 정사타민을 제거할 수 없으며 상정하는 DNA 기작을 복귀하지 못합니다. 정사타민이 DNA 속에 결합한 후 상정하는 DNA 가닥에 nucleotide 하나가 추가적으로 부착됩니다. 그 후 이후의 DNA 합성이 불완전으로 완전히 종료됩니다(masked chain termination). 정사타민이 DNA 속에 결합한 후 apoptosis로 알려진 programmed cellular death를 유도하는 것으로 보입니다.

- 6) 약학적 성질: 정사타민은 주로 불활성 대사물질인 2-deoxy-2', 2'-difluorouridine(dFdU)로 대변되어 혈중에서 신속히 제거됩니다. 정맥투여량의 10% 미만의 소변에서 소변 정사타민으로 발견됩니다. 정사타민과 dFdU가 혈중에 발견되는 유일한 화합물이며, 소변에서 발견된 약물관련 물질의 99%를 차지합니다. 정사타민의 혈청단백결합률은 무시해도 좋습니다. 단회투여 및 반복투여 연구에 대한 population pharmacokinetic analyses 결과 분포용적은 유의성 있게 성별의 영향을 받는 것으로 나타났습니다. 전신성 정소율은 연령과 성별의 영향을 받습니다. 이러한 영향은 혈청 정사타민 농도 및 체중(반감기)의 차이를 가져옵니다. 전신성 정소율은 약 30 L/hr/m²~90 L/hr/m²의 범위에 있습니다. 권장 주입시간에 따라 반감기는 연령 및 성별 의존적으로 32~94분의 범위에 있습니다.

【저장방법】 밀봉용기, 15~30°C 보관

【사용기간】 외부포장에 표기

【포장단위】 1바이알

- * 만약 구입시 사용기간이 경과되었거나 변질, 변색 또는 오손된 제품일 경우에는 구입처를 통하여 교환하여 드리며, 재정경제부고시 "소비자피해보상규정"에 의거 소비자의 정당한 피해는 보상하여 드립니다.
- * 본 첨부서 개정일자(2006년 12월 21일) 이후 변경된 내용은 소비자상담실(080-024-1188) 또는 홈페이지(www.yuhan.co.kr)에서 확인하실 수 있습니다.



대표전화: 02-828-0181
소비자상담실: 080-024-1188
(수신자 요금부담)

문헌작성년월일 2005. 7. 27
문헌개정년월일 2006. 12. 21
제출의 사용기한은 외부포장에 표기