

비다자 100mg

현탁주사용분말

(아자시티딘)

Vidaza[®]
azacitidine for injectable suspension
[회귀/전문약품]

분류번호 : 421

비다자(아자시티딘)는 골수이형성증후군(MDS; Myelodysplastic syndrome) 치료에 세계 최초로 개발된 신약이며 미국 FDA에 2004년 5월 MDS 치료제로 최초 승인받은 약입니다.
골수이형성증후군 또는 골수이형성(Myelodysplasia)은 골수에 비정상적인 조혈세포가 보이며 혈액세포 생성이 비효율적으로 되어 범혈구감소증이 나타나 는 몇 가지 질환을 총칭하여 부르는 용어입니다.
MDS는 5가지 유형으로 분류되는데(FAB분류) 불응성빈혈(refractory anemia, RA), 환상핵적모구가 있는 불응성빈혈 또는 철아구성빈혈(RA with ringed sideroblasts, RARS), 골수아구 과잉불응성빈혈(RA with excess of blasts, RAEB), 환형 전환중인 골수아구 과잉 불응성빈혈(RAEB in transformation, RAEBT), 만성골수단핵구성백혈병(chronic myelomonocytic leukemia, CMML) 등을 포함합니다.

[원료약품 및 그 분량] 1바이알 중
아자시티딘(별규) 100mg

[성상]
흰색의 동결건조 분말 또는 덩어리를 함유하는 무색 투명한 바이알

[효능·효과]
골수 이형성증후군의 치료

[용법·용량]

1. 첫번째 치료주기
치료전 혈액학적 실험수치에 관계없이 모든 환자에게 첫번째 치료주기에 추천되는 초기 투여량은 피하주사로 75mg/m²을 7일동안 투여하는 것입니다. 환자들은 구역과 구토에 대해서 사전에 처치받아야 합니다.
2. 이후 치료 주기
치료주기는 매 4주마다 반복되어야 합니다. 치료 효과 2번의 치료 주기 후에 나타나지 않고 구역질이나 구토의 다른 독성이 보이지 않으면, 투여 량은 100mg/m²까지 증량할 수 있습니다. 적어도 4 치료주기가 추천되어야 합니다. 그러나, 완전 관해 또는 부분반응에 도달하는 것은 더 많은 치료 주기가 필요함니다. 치료는 환자에게 이점이 있는 한 계속되어야 할 수 있습니다. 환자는 반드시 혈액반응과 신독성에 대해 관찰되어야 하고, 아래에 기술된 투여량의 지연이나 감소가 필요할 수 있습니다.
<혈액학적 시험수치를 기초로 한 용량의 조절>
• 첫번째 치료주기를 시작하기 전의 혈액학적 시험수치가 WBC≥3.0x10⁹/L, ANC≥1.5x10⁹/L 그리고 혈소판≥75.0x10⁹/L 인 환자들은 모든 치료 주기 중 첫번째 주기를 바탕으로 복용량은 다음 표와 같이 조정됩니다.
(표1)

최하수치		다음주기에서 용량 %	
ANC(x10 ⁹ /L)	Platelets(x10 ⁹ /L)		
<0.5	<25.0	50%	
0.5-1.5	25.0-50.0	67%	
>1.5	>50.0	100%	

- 첫번째 치료주기를 시작하기 전의 혈액학적 시험수치가 WBC(3.0x10⁹/L, ANC(1.5x10⁹/L, 이거나 혈소판(75.0x10⁹/L) 인 환자들은, 다음 치료주기를 시작할 때 분화(differentiation)의 명확한 개선(신속한 과립구의 백분율과 ANC가 치료 주기 1의 시작보다 높아진 경우)이 있다면 현재 치료 복용량이 계속되어야 하고, 그렇지 않은 경우에는 최하 수치와 최하상태의 골수생검세포질 검사 결과를 바탕으로 복용량을 다음표와 같이 조정하여야 합니다.
(표2)

WBC 또는 혈소판 최저수치 치료전에서의 수치 감소%	최하수치시점에서 골수생검 세포충실도(%)		
	30-60	15-30	<15
	다음주기의 용량 %		
50-75	100	50	33
>75	75	50	33

위 표에서 정의된 최하수치가 발생하면, WBC와 혈소판수가 최하수치 >25% 이상이고 점점 오르고 있을 때 재공인 선행 치료주기가 시작된 28일 후에 다음 치료 시작되어야 합니다. 만약 28일째에, 최하수치가 25%이상 증가되지 않는다면 수치들은 7일마다 재확인되어야 합니다. 만약 42일째에도 25%이상 증가되지 않으면, 예정된 복용량의 50%로 환자를 치료하여야 합니다.

4. 신기능과 혈청 전해질에 기초한 복용량 조정 : 만약 혈청 중탄산의 농도가 알 수 없는 이유로 20mEq/L이하로 감소하면, 다음 치료에서 복용량을 반드시 50% 줄여야 합니다. 유사하게, 만약 BUN이나 혈청 크레아티닌의 알 수 없는 상승이 일어나면, 다음 치료주기를 수치가 정상 또는 치료전으로 회복될 때 까지 지연시키고, 다음 치료 주기에서 복용량을 50% 줄여야 합니다.
 5. 고령자의 사용 : 아자시티딘과 그의 대체제는 신장에서 대부분 배설되는 것으로 알려져 있으며, 신기능 장애가 있는 환자에게 있어서는 독성의 위험이 더욱 큼니다. 고령 환자일수록 신기능이 감소되어 있을 수 있으므로 주의하여 복용량을 선택하고 신기능을 주의깊게 관찰하여야 합니다.
- ※ 투여방법 : 비다자는 피하투여됩니다. 4mL이상의 용량은 2개의 실린지에 동일하게 나누고, 2개의 분리된 별도 주사부위(대퇴부, 복부, 상완부)에 번갈아 주입되어야 합니다. 새로운 주사는 예전 주사부위에서 적어도 1인치 떨어진 곳에 하여야 하며 주사부위가 무르거나 빨갛거나 멍이 들거나, 딱딱해졌으면 절대 주사하면 안됩니다.(13. 적응상의 주의 참고)

[사용상의 주의사항]

1. 경고
 - 1) 임신하지 마십시오. : 최기형성이 나타납니다.(FDA Use-in-Pregnancy Ratings Category D)
 - 2) 임신중간에 투여시에 태아 손상을 초래할 수 있으며, 가임기 여성 및 남성은 비다자 치료를 받는 동안 아이를 갖지 않도록 권고 받아야 합니다.(7. 임 부에 대한 투여 및 15. 기타: 발암성, 돌연변이성, 생식장애 참고)
2. 다음 환자에는 투여하지 마십시오
 - 1) 아자시티딘과 이익의 다른 성분인 만니톨에 과민증 환자
 - 2) 진행성 악성 간 질환환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여하십시오.

- 1) 신장애인 경우
- 2) 간장애인 경우
- 3) 비다자의 각 치료주기를 시작하기 전에 충분한 혈구 세포를 가지고 있는지 혈액검사를 실시하십시오.
4. 이상반응
 - 1) 다른 표시사항에 기재된 이상반응 : 호중구감소증, 혈소판감소증, 혈청 크레아티닌 상승, 신노세관손상, 저칼륨증, 간성 혼수, 신부전
 - 2) 가장 흔하게 발생하는 이상반응(피하투여) : 구역, 빈혈, 혈소판감소증, 구토, 발열, 백혈구 감소증, 설사, 피로, 주사 부위에 홍반, 변비, 호중구감소증, 반상출혈
 - 3) 임상 시술에 필요한 가장 흔한 이상반응(2%이상)(피하투여)
 - 투여중지 : 백혈구 감소증(5%), 혈소판감소증(3.6%), 호중구감소증(2.7%)
 - 투여 지연 : 백혈구 감소증(4.5%), 호중구감소증(4.5%), 열성 호중구감소증(2.7%)
 - 투여량 감소 : 백혈구 감소증(4.5%), 호중구감소증(4.1%), 저혈소판증(3.2%)
 - 4) 이상반응 정보에 대한 논의

아래의 자료는 비다자에 노출된 268명의 환자에 대한 것으로 그 중 116명은 6 치료주기에 노출되었고 60명은 12 치료주기보다 더 많이 노출되었습니다. 비다자는 보존적 치료와 비교하여 조절 또는 조절하지 않은 시험으로 1차 연구되었습니다. 피하주사 시험 대상은 23~92세(평균 66.4세)로 68%는 남성, 94%는 백인으로 MDS나 AML을 가지고 있었습니다. 정맥주사 시험의 경우, 35세에서 81세를 대상으로 65%가 남성, 100% 백인이었습니다. 대부분 환자의 평균 투여용량은 50-100mg/m²이었습니다.
다음의 표는 가장 일반적인 이상반응을 나타내며, 보존적 치료와 비교하여 조절 시험과 조절하지 않은 피하주사 시험을 합쳐 적어도 비다자 치료 환자 5%에서 나타난 것들입니다. 중요한 점은 관찰군보다 비다자 치료군의 노출 기간이 길었다는 점입니다. 관찰군의 노출 기간이 평균 6.1개월이고 비다자군은 평균 11.4개월 노출되었습니다.

(표3) 가장 일반적 관찰된 이상반응(비다자 모든 환자군의 5% 이상)

이상반응	모든 비다자 환자† (n=220)	관찰군 † (n=92)	이상반응	모든 비다자 환자† (n=220)	관찰군 † (n=92)
적어도 17회의 치료유발성 이상반응 발생	219(99.5)	89(96.7)			
구역	155(70.5)	16(17.4)	통증	24(10.9)	3(3.3)
빈혈	153(69.5)	59(64.1)	폐렴	24(10.9)	5(5.4)
혈소판감소증	144(65.5)	42(45.7)	상부복통	23(10.5)	3(3.3)
구토	119(54.1)	5(5.4)	제곱증	23(10.5)	8(8.7)
발열	114(51.8)	28(30.4)	발한 증가	23(10.5)	2(2.2)
백혈구감소증	106(48.2)	27(29.3)	심정음	22(10.0)	8(8.7)
설사	80(36.4)	13(14.1)	콧물	22(10.0)	2(2.2)
피로	79(35.9)	23(25.0)	잇몸출혈	21(9.5)	4(4.3)
주사부위 발적	77(35.0)	0	림프절종	21(9.5)	3(3.3)
변비	74(33.6)	6(6.5)	단순포진	20(9.1)	5(5.4)
호중구 감소증	71(32.3)	10(10.9)	혈종	19(8.6)	0
반상출혈	67(30.5)	14(15.2)	아간발한	19(8.6)	3(3.3)
기침	65(29.5)	14(15.2)	폐수포음	19(8.6)	8(8.7)
호흡곤란	64(29.1)	11(12.0)	빈맥	19(8.6)	6(6.5)
무기력	64(29.1)	19(20.7)	씩씩거림	19(8.6)	2(2.2)
오한	56(25.5)	10(10.9)	불소염	18(8.2)	4(4.3)
점상출혈	52(23.6)	8(8.7)	배뇨장애	18(8.2)	2(2.2)
주사부위 통증	50(22.7)	0	호흡음 감소	17(7.7)	1(1.1)
관절통	49(22.3)	3(3.3)	기면	17(7.7)	2(2.2)
두통	48(21.8)	10(10.9)	구강 점막 점상출혈	17(7.7)	3(3.3)
식욕부진	45(20.5)	6(6.5)	구내염	17(7.7)	0
사지통	44(20.0)	5(5.4)	요로감염	17(7.7)	5(5.4)
인두염	44(20.0)	7(7.6)	말초부종	16(7.3)	5(5.4)
등통	41(18.6)	7(7.6)	소화불량	15(6.8)	4(4.3)
타박상	41(18.6)	9(9.8)	치질	15(6.8)	1(1.1)
허기증	41(18.6)	5(5.4)	저혈압	15(6.8)	2(2.2)
말초부종	41(18.6)	10(10.9)	주사부위 오양증	15(6.8)	0
홍반	37(16.8)	4(4.3)	수혈반응	15(6.8)	0
홍통	36(16.4)	5(5.4)	홍막상출혈	14(6.4)	6(6.5)
코피	36(16.4)	9(9.8)	복부팽만	13(5.9)	4(4.3)
섬유성호중구감소증	36(16.4)	4(4.3)	근경련	13(5.9)	3(3.3)
근육통	35(15.9)	2(2.2)	Post procedural 출혈	13(5.9)	1(1.1)
제중감소	35(15.9)	10(10.9)	Postnasal drip	13(5.9)	3(3.3)
복통	34(15.5)	12(13.0)	간성수포음	13(5.9)	2(2.2)

창백	34(15.5)	7(7.6)	실신	13(5.9)	5(5.4)
비인후염	32(14.5)	3(3.3)	두드러기	13(5.9)	1(1.1)
합오형성 부종	32(14.5)	9(9.8)	빈혈악화	12(5.5)	5(5.4)
피부부변	32(14.5)	8(8.7)	연변	12(5.5)	0
암박성호출근관	31(14.1)	15(16.3)	비출혈	12(5.5)	1(1.1)
주사부위의 명	31(14.1)	0	무기폐	11(5.0)	2(2.2)
발적	31(14.1)	9(9.8)	홍박통	11(5.0)	0
주사부위 반응	30(13.6)	0	피부변조	11(5.0)	1(1.1)
불안	29(13.2)	3(3.3)	연하근관	11(5.0)	2(2.2)
식욕감퇴	28(12.7)	8(8.7)	호출근관증 악화	11(5.0)	3(3.3)
피로 악화	28(12.7)	4(4.3)	저감수증	11(5.0)	1(1.1)
지칼물할증	28(12.7)	12(13.0)	주사부위 육아	11(5.0)	0
상기도 감염증	28(12.7)	4(4.3)	주사부위 색소변경	11(5.0)	0
소양증	27(12.3)	11(12.0)	주사부위 부종	11(5.0)	0
비정상적인 압통	26(11.8)	1(1.1)	구강출혈	11(5.0)	1(1.1)
우울	26(11.8)	7(7.6)	Post procedural pain	11(5.0)	2(2.2)
가래 기침	25(11.4)	4(4.3)	부비동염	11(5.0)	3(3.3)
불면	24(10.9)	4(4.3)	피부결절	11(5.0)	1(1.1)
관대감	24(10.9)	1(1.1)	허의 계약	11(5.0)	2(2.2)

* 평균 비디자 노출 = 11.4개월, 관찰군 평균 시간 = 6.17개월

** 동일한 이상반응의 다발적 보고들은 각 치료군에서 1회만 측정되었습니다.

† 관찰 기간 동안에 발생한 이상반응만 포함. 비디자로 교차된 후의 반응은 제외되었습니다.

‡ 관찰군으로부터 교차된 후의 환자로 포함하여 비디자에 노출된 환자들 모두의 반응을 포함

구역, 구토, 설사, 그리고 변비는 비디자의 복용량을 늘림으로써 발생하는 경향이 있습니다. 구역, 구토, 주사부위의, 흉한, 변비, 강직, 점성출혈, 주사부위의 통증, 어지럼증, 주사부위의 명, 불안, 지칼물증, 불면증, 코피, 소포음은 이후 치료시기와 비교하였을 때, 비디자 SC로써 치료의 초기 1-2 치료주기에서 더 많이 나타났습니다. 치료와 반복되면서 이상반응은 더 이상 증가하지 않았습니다. 이상반응에 있어 성별에 의한 관련 차이는 없었습니다. 5) 비디자의 SCLN IV 투여 이상 연구에서, 5% 이하로 발생하는 중증 치료관련이상반응(3표준 기술되지 않은 것)은 다음과 같습니다.

- 혈액과 일파계: 무과립구증, 골수기능 억제, 비장비대
- 심혈관계: 심방세동, 심장부전, 울혈성 심부전, 심호흡정지, 울혈성심근병증
- 위장관계: 게실염, 위장출혈, 흑색변, 직장주위농양
- 전신질환과 투여여부 상태: 카테터부위 출혈, 전신적 건강 악화, 전신염증반응후군
- 감각장애: 담압염
- 면역계: 아나필락틱 쇼크, 과민증
- 감염: 농양 사지, 세균 감염, 호모균증, 주사부위 감염, 클레브시엘라 패혈증, 인두염 연쇄구균 감염, 폐렴 클레브시엘라, 패혈증, 포도상구균혈증, 포도상구균 감염, 특소플라스마증
- 다른 작용과, 영양 장애: 탈수증
- 근육골격과 결합조직 장애: 뼈 통증의 악화, 근육의 악화, 목의 통증
- 양성 중앙, 악성골, 불특정: 피부백혈병
- 신경계: 경련, 두개골 내출혈
- 정신신경계: 착란
- 신장 및 비뇨기계: 혈뇨, 허리통증, 신부전
- 호흡기: 흉부 및 경격동 장애: 객혈, 폐렴증, 폐렴, 호흡기질환
- 피부와 조직 장애: 과다성농피증, 소양성발진, 피부부화
- 외과적 및 의도기술: 담낭 절제
- 관절 질환: 기립성저혈압

5. 임상적 주의

- 비디자 치료는 호중구 감소증과 혈소판감소증과 관련이 있습니다. 전혈구수는 반응과 독성에 대한 모니터링을 위해서 반드시 수행되어야 하나, 각 투여 주기에 앞서서 진행되어야 합니다. 첫번째 치료주기에 추천된 용량의 투여 후, 그 이후의 치료주기에서의 투여하는 용량 용량에 기재되어 있는 최저수치와 혈액학적 반응에 따라 감량하거나 지연시켜야 합니다.
- 간화학수치와 혈청 크레아티닌은 치료 시작 전에 반드시 검사하여야 합니다.
- 간 및 신장장애 수반한 환자들에 대한 비디자의 안전성과 유효성에 대한 연구는 없습니다.
- 비디자는 기존의 중증 간 장애 환자에서는 간기능 유별 가능성이 있으므로 간 질환이 있는 환자에게는 미리 경고하여야 합니다. 전이 질환으로 인한 광범위한 중양을 가지고 있는 환자에서 있어서, 특히 기본 알부민이 30g/L 이하인 환자들에게 있어서, 비디자로 치료 도중에 진행성 간손상 나 사망이 드물게 보고되었습니다. 비디자로 치료하는 중 진행성 악성 간장암을 가지고 있는 환자에서는 금지됩니다.
- 비-골수 이형성 증후군 상태에서 비디자로 전맥주사와 다른 화학 요법제를 병행한 환자들에서 혈청 크레아티닌의 상승부터 신부전증 및 사망에 이르는 신장장애가 드물게 보고되었습니다. 덧붙여, 비디자로, etoposide와 함께 만성골수성 백혈병(CML) 치료를 받은 6명의 환자에서, 알카리노, 저 칼륨증(혈청 칼륨이 3mEq/L 이하)과 함께 혈청 중탄산염이 20mEq/L 이하로 떨어지는 증상으로 정의되는 신생관산증이 발생하였습니다. 만약 알 수 없는 혈청 중탄산염의 20mEq/L 이하나 BUN 또는 혈청 크레아티닌 상승 등이 발생한다면 용량 용량에 기재된 대로 용량을 감량하거나 지연시켜야 합니다.
- 신장에 환자들은 비디자로 치료의 대사물들이 신장에서 주로 배설되므로 반드시 독성에 대해 면밀히 관찰되어야 합니다.

6. 상호작용

- 비디자와 다른 약물간의 상호 작용의 평가는 시행되지 않았습니다.
- 비디자로를 인간 간 분해에 대한 적절한하거나 well-controlled 임상 연구가 없습니다. 만약, 인간 간에서 중 약 약물을 사용하게 되거나 이 약을 복용하는 동안 임상적에 의해 비디자로의 대사가 영향을 있는지는 연구되지 않았습니다.
- 비디자로의 시트크롬 P450(CYP) 효소 억제 기능성에 대해서도 알려진 바 없습니다.
- 인간 간세포 배양 시험과 내 연구에서, 농도 1.0μM에서 100μM 사이에 있는 비디자로는 CYP 1A2, 2C19나 3A4/5를 유도하지 않았습니다.

7. 인체에 대한 투여

- 비디자는 임신부에게 투여시 초기형성이 나타나 태아 손상을 초래할 수 있습니다. : 임신 카테고리 D.
- 비디자로를 사용한 임신부에 대한 적절한하거나 well-controlled 임상 연구가 없습니다. 만약, 임신 기간 중 약 약물을 사용하게 되거나 이 약을 복용하는 동안 임신하게 되면 환자는 반드시 태아의 잠재적인 위험성을 숙지하고 있어야 합니다.
- 주에서 초기 배아 독성 연구에서 임신 10일째 되는 날에 6mg/m² 당회 IP 주사(mg/m²)을 기준으로 약 사람의 1일 추천용량의 8%인 후, 자궁내 사산(resorption 증가) 배아에 44%였습니다. 임신 한 후 15일 이내에 비디자로 투여량 -3-12mg/m²(mg/m²)을 기준으로 약 사람의 1일 추천용량의 4-16%인 후의 발달 장애가 나타났습니다. 랫트 실험에서, 비디자로를 임신 4-9일째에 IP로 6mg/m²(mg/m²)을 기준으로 약 사람의 1일 추천용량의 8%인 후 투여할 때 명백한 배아 독성이 나타났으나, 착상 시기(임신 1-3일)에는 태아에 아무런 이상반응이 없었습니다. 임신 9, 10, 11, 12일째에 비디자로를 투여한 뒤 1-12mg/m² 당회 IP 투여 후에 다발적인 치명적인 기형을 초래하였습니다. 이 연구에서 비디자로를 임신 9일과 10일째에, 3-12mg/m²를 투여하게 되면 태아의 치명적인 죽음을 유발하였습니다. 임신 9일째에 가장 고용량을 주사하였더니 평균 동중에 생존율이 9%까지 줄어들었습니다.

치명적인 기형은 다음과 같습니다 : CNS기형(뇌탈출/뇌해리나), 사기기형(소지증, 내반족(club foot), 합지증, 필지증) 그리고 기타(소하악증, 위벽 파열, 부종 및 근육 기형)

8. 수유부에 대한 투여

- 아자시티딘이나 그 대체제가 모유에서 배설되는지에 관해서는 알려진 바 없습니다.
- 동물 실험에서 아자시티딘이 발암성 및 심각한 이상반응에 대해 가능성을 가지고 있기 때문에, 아자시티딘 치료를 받는 여성은 모유수유를 하면 안 됩니다.

9. 소아에 대한 투여

소아 치료에 관한 안전성이나 효력은 아직 성립되지 않았습니다.

10. 고령자에 대한 투여

- 아자시티딘으로 실시한 37지 임상실험의 총 환자 중 62% 이상이 65세 이상이었고, 21%가 75세 이상이었습니다. 이 환자들과 더 젊은 환자들 사이에 시의 관련 효능 차이는 발견된 바 없습니다. 또한 65세 이상과 젊은 환자들을 비교하였을 때, 이상반응의 빈도에 관해서도 차이점이 발견되지 않았습니다.
- 아자시티딘과 대체제는 신장에 의해서 사실상 배설되어 진다고 알려져 있고, 이 약에 관한 독성 반응의 위험은 신기능에 장애가 있는 환자들에 있어 서 더 큼니다. 나이와 고령일수록 신기능이 저하될 가능성이 크기 때문에 신기능을 모니터링하는 것이 유용할 수 있습니다.

11. 운전자나 기계 작동에 대한 영향

치료를 받는 동안에 어지러움증과 이상반응을 경험하였다면, 운전하거나 기계를 작동하지 마십시오.

12. 과광투여시의 처치

- 비디자 과광투여에 있어 특정 해독제는 알려진 것이 없습니다.
- 임상시험 시행 도중 비디자의 과광투여가 1회 보고되었습니다. 환자는 초기 투여량으로 권장되어진 것보다 거의 4배가 되는 약 290mg/m²의 약을 단 회 정주투여를 받고 난 후 설사, 구역질, 구토를 경험하였습니다. 이 반응은 후유증 없이 해결되었고 적정 투여는 그 다음날로부터 다시 시작되었습니다.

- 과광투여의 경우, 환자는 적절한 혈구수치 모니터링과 필요하다면 보존적 치료를 받아야 합니다.

13. 저용량의 주의

1) 비디자의 조제

다른 강력한 독성약물처럼 비디자는 세포 독성이 있는 약물이고 비디자 현탁액을 취급하고 조제할 때는 주의하여야 합니다. 만약 조제한 비디자가 피부에 닿으면 즉시 그리고 완전하게 비누와 물로 씻어내야 합니다. 또한, 정맥에 닿으면 물로 완전하게 씻어내야 합니다. 비디자는 무균상태에서 4mL 멸균 주사용수로 조제되어야 합니다. 화석제는 바이알 속으로 천천히 주입되어야 합니다. 바이알은 균등한 현탁액이 될 때까지 2-3회 병을 가로로하여 흔들어야 합니다. 현탁액은 탁할 것입니다. 현탁액은 25mg/mL의 아자시티딘을 포함합니다.

2) 즉시 투여를 위한 조제 : 4mL 이상의 용량은 두 개의 실린저에 동일하게 나누어져야 합니다. 제품은 실온에서 1시간까지 보관될 수 있으나 조제된 후 1시간에는 투입되어야 합니다.

3) 지연 투여를 위한 조제 : 조제된 제품은 실린저로 뽑아내거나 바이알에 남길 수 있습니다. 4mL 이상의 용량은 두 개의 실린저에 동일하게 나누어져야 합니다. 제품은 반드시 즉각 냉각되어야 하고, 냉장 보관(2-8°C, 36-46°F)으로 8시간까지 지속될 수 있습니다. 투여 전 30분까지 냉장고에서 꺼낸 후, 실온과 동일하게 만듭니다.

4) 균일한 현탁액을 공급하기 위해서, 주입 전 실린저의 내용물은 30초 동안 손바닥 사이에서 실린저를 천천히 돌리고 2-3회 실린저를 뒤집어서 재현탁시켜야 합니다.

14. 보관 및 취급상의 주의사항

- 상온에서 조제되지 않은 바이알로 보관하십시오.
- 조제된 비디자는 25°C에서 1시간 동안은 보관될 수 있고, 2-8°C에서 8시간까지 보관될 수 있습니다. 비디자 바이알은 1회만 사용될 수 있으며 어떠한 보존제도 적용하지 않습니다. 각 바이알의 남은 내용물은 적절하게 처분되어야 합니다.
- 항암제에 적절한 취급과 과정이 적용되어야 합니다. 항암제들에 대한 여러 가이드라인은 출판되어 있습니다. 필요하거나 적절한 가이드라인에서 추천되어진 모든 과정들과 일치하지는 않을 수 있습니다.
- 유류 기함이 지나면 사용하지 마십시오.
- 어린이 손이 닿지 않는 곳에 보관하십시오.

15. 기타 : 발암성, 돌연변이성, 생식장애

- 아자시티딘의 돌연변이성과 유색체이상유발성의 가능성은 *Salmonella typhimurium* 균주 TA100과 trpE8의 몇몇 균주를, *Escherichia coli* 균주 WP14Pro, WP3103P, WP3104P, OC103 등의 in vitro 배터리아 시스템에서 시험되었습니다. 쥐 일과구 세포와 인간의 림프모구 세포들의 유전자 돌연변이 분석 그리고, 쥐 L5178Y 림프종 세포와 시리안 햄스터 배아 세포를 통한 소핵 분석 등이 시행되었습니다. 아자시티딘은 박테리아와 포유동물 세포 시스템에서 돌연변이를 나타냈습니다. 아자시티딘의 염색체이상 유발성 효과는 L5178Y 쥐 세포와 시리안 햄스터 배아 세포에서 소핵 유도를 나타냈습니다.
- 아자시티딘으로 처리되지 않은 암컷 쥐와 교배하기 전에 Male 쥐에게 아자시티딘을 9.9mg/m²(mg/m²)을 기준으로 사람의 1일 추천용량의 약 9%) 3일간 매일 투여하면, 배아와 성후 성징 동안 생식력이 감소하고 새끼들이 사망하였습니다. 11주나 16주 동안 15-30mg/m²(mg/m²) 기준으로 사람의 1일 추천용량의 약 20-40%) 용량으로 매주 3번씩 처리한 수컷 랫트들 고환과 부고환의 무게가 줄었고, 임신률이 줄고 교배한 암컷 쥐의 배아 손실이 늘어났으며 정자 수도 줄었습니다. 관련된 연구로, 16주 동안 24mg/m²로 치료한 수컷 쥐와 교배한 암컷 쥐를 임신 이틀째에 검사한 결과, 비정상적인 기형이 늘어났습니다.
- 아자시티딘의 발암성 가능성은 쥐와 랫트에서 평가 실험되었습니다. 아자시티딘은 52주 동안 일주일에 3회 IP 주사로 2.2mg/kg(6.6mg/m², mg/m²)을 기준으로 사람의 1일 추천용량의 약 8%)으로 암컷 쥐에게 투여하면 조혈계 시스템의 종양을 유발하였습니다. 50주 동안 일주일에 한 번씩 2.0mg/kg(6.0mg/m², mg/m²)을 기준으로 사람의 1일 추천용량의 약 8%)씩 아자시티딘 IP주입으로 처리한 쥐에서, 림프샘암, 폐, 유선 그리고 피부에서 종양의 발생이 증가하였습니다. 랫트에서 실시한 종양발생시험에서 15-60mg/m²(mg/m²)을 기준으로 사람에서 1일 추천 용량의 20-80% 매주 2 회 투여할 때 대조군과 비교하여 고환 종양발생이 증가하였습니다.

【저장방법】

밀봉용기, 실온보관(15~30°C)

【포장정보】

1바이알

* 사용기간 또는 유효기간이 경과되었거나 변질·변패·오염되었거나 손상된 의약품은 약국개설자 및 의약품판매업자를 통하여 교환하여 드립니다.

* 이 첨부서 제작연월일(2007년 12월 1일)이후 변경된 내용은 당사 홈페이지 (www.bnh.co.kr)를 통해 확인하시기나 전화번호 (02)3281-3072~4로 문의하셔서 확인하실 수 있습니다.

* 기타 자세한 사항은 비엘엔에이치(주) 학술부 (02)3281-3072~4로 문의하시기 바랍니다.

제 조 원
계약제 조원



PHARM
Boulder, CO 80301, USA

수탁제 조원

Ben Venue Laboratories, Inc.
Bedford, OH 44146, USA

수입판매사

비엘엔에이치(주)
서울시 구로구 구로6동 97-3 대림오피스빌리 9층

VDZI 100-i②

실령서 최종 개정연월일 : 2007. 12. 01