

사용상의주의사항

1. 경고

1) 이 약을 단독 또는 병용으로 투여하는 항암 화학요법은 긴급 시 충분히 대응할 수 있는 의료시설에서 암 화학요법에 충분한 지식과 경험이 있는 의사의 지도하에 투여가 적절하다고 판단되는 환자에 한하여 이루어져야 한다. 치료시작 전 환자 또는 그 가족에게 유효성 및 위험성을 설명한 후에 동의를 얻고 투여한다.

2) 골수억제

이 약에 의한 골수억제로 감염증과 같은 심각한 이상반응이 발생하거나 악화될 수 있으므로, 자주 혈액검사를 실시하고 환자의 상태를 면밀히 관찰해야 한다. 이상소견이 관찰되면 감량 또는 일시중단과 같은 적절한 조치를 취해야 한다.

론서프정은 빈혈, 호중구 감소증, 백혈구 감소증 및 혈소판 감소증을 포함하는 골수 억제의 발생률을 증가시켰다. 단독요법으로 론서프를 투여 받은 1114명의 환자 중, 론서프정은 빈혈(17%), 호중구 감소증(38%), 혈소판 감소증(4%) 및 발열성 호중구 감소증(3%)으로 구성된 중증의 생명을 위협하는 골수 억제(Grade 3-4)를 유발했다. 호중구 감소성 감염/패혈증으로 3명의 환자(0.3%)가 사망했고, 4명의 환자(0.4%)가 패혈성 쇼크로 사망했다. 전체의 14% 환자가 G-CSF치료를 받았다.

베바시주맙과의 병용요법으로 론서프정을 투여받은 환자 246명에서, 론서프정은 빈혈 (5%), 호중구 감소증 (52%), 혈소판 감소증 (4%) 및 발열성 중성구 감소증 (0.4%)으로 구성된 중증 또는 생명을 위협하는 골수억제(Grade 3-4)를 유발하였다. 1명이 복부 패혈증으로 사망하였고 다른 2명(0.8%)은 패혈성 쇼크로 사망하였다. 전체의 29.3% 환자가 G-CSF 치료를 받았다.

전혈구 검사는 각 주기의 치료를 시작하기 전과 15일째에 측정하며 필요에 따라 독성을 관찰하기 위해, 적어도 각 치료주기 이전에 시행되어야 한다. 발열성 호중구 감소증, Grade 4의 호중구 감소증 또는 혈소판 수치가 $50,000/\text{mm}^3$ 미만인 경우 론서프정의 투약을 중단해야 하며, 회복 후 감소된 용량으로 투약을 재개해야 한다. (표 3 참조)

절대 호중구 수치(ANC)가 $1.5 \times 10^9/\text{L}$ 미만 또는 혈소판 수치가 $75 \times 10^9/\text{L}$ 미만이거나 이전 치료에서 치료되지 않은 Grade 3 또는 Grade 4의 비 혈액학적 독성을 가진 환자는 치료를 시작해서는 안 된다.

론서프정으로 치료한 후 심각한 감염 증상이 보고되었다. 대다수가 골수 억제와 관련된 보고였다는 점을 고려할 때, 환자의 상태를 면밀히 관찰하고 항생제 및 G-CSF와 같은 적절한 조치를 시행해야 한다. RECOURSE

와 TAGS 및 SUNLIGHT 연구에서 론서프정 치료군 중 각각 9.4%, 17.3% 및 19.5%의 환자가 치료목적으로 G-CSF를 투여받았다. SUNLIGHT 연구에서 베바시주맙 병용요법으로 론서프정을 투여 받은 치료군 중 29.3%가 G-CSF를 투여 받았으며 이중 16.3%의 환자가 치료 목적이었다.

3) 이 약과 플루오로피리미딘 계열의 항악성종양제, 이들 약제와의 병용요법(폴리네이트·테가푸르·우라실 병용요법 등), 항진균제 플루시토신, 또는 엽산길항제(메토틱렉세이트와 페메트렉시드 나트륨수화물)와 병용투여시 심각한 골수억제와 같은 약물이상반응을 야기할 수 있으므로 주의해야 한다. (6. 상호작용 참조)

4) 신장장애 환자

경증 또는 중등증의 신장장애 환자 (크레아티닌 청소율(CLcr) 30 ~ 89 mL/min)환자에 대해서는 용량 조절이 필요하지 않다. 중증의 신장장애 환자 (크레아티닌 청소율(CLcr) 15 ~ 29 mL/min)에 대해서는 용량을 감량한다. (용법용량 참조).

중등증의 신장장애 환자(CLcr 30 ~ 59 mL/min)는 Grade 3 이상의 중증을 포함한 이상반응이 경증의 신장장애 환자 또는 정상 신기능 환자에서 보다 높게 발생하였다. 또한 정상(CLcr \geq 90 mL/min) 신기능 환자 또는 경증(CLcr = 60 ~ 89 mL/min)의 신장장애 환자와 비교하여 중등증의 신장장애 환자에서 트리플루딘 및 티피라실 염산염이 더 많이 노출되었다.

따라서 중등증 및 중증의 신장장애 환자는 혈액 독성을 더 자주 모니터링 해야 한다.

말기 신질환환자에서의 트리플루리딘과 티피라실의 약동학은 연구된 바가 없다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약의 성분에 심각한 과민증 병력이 있는 환자

2) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성, 수유부

3) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자

4) 말기 신질환 환자(CLcr < 15 mL/min 또는 투석이 필요한 환자)(11. 신장장애 환자에 대한 투여 참조)

5) 중등증 또는 중증의 간장애 환자(중등증 간장애 환자에서 심각한 혈중빌리루빈 증가가 보고되었다. 중증 간장애 환자에서는 사용경험이 없다.)(10. 간장애 환자에 대한 투여 참조)

6) 소아 환자 (8. 소아에 대한 투여 참조)

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 1) 골수억제 환자 (골수억제가 악화될 수 있다.)
- 2) 감염증이 있는 환자 (골수억제로 감염증이 악화될 수 있다.)
- 3) 중등증 및 중증 신장장애 환자($\text{CLcr} = 15 \sim 59 \text{ mL/min}$). [골수억제 등의 약물이상반응이 증가할 수 있다.]
(11. 신장장애 환자에 대한 투여 참조)
- 4) 고령자(9. 고령자에 대한 투여 참조)

4. 이상반응

1) 임상시험에서 확인된 이상반응

임상시험은 광범위하게 다양한 조건에서 수행되므로 임상 시험에서 관찰 된 이상반응의 비율은 다른 약물의 임상시험에서의 결과와 직접적으로 비교할 수 없으며 실제 발생률을 반영하지 않을 수도 있다.

아래 자료는 533명의 전이성 결장직장암 환자를 대상으로 한 임상(RECOURSE)과 335명의 전이성 위암 환자를 대상으로 한 임상(TAGS), 전이성 결장직장암 환자를 대상으로 한 임상(SUNLIGHT)에서 론서프정 단독 요법으로 치료받은 246명에서 론서프의 노출을 반영한다. 론서프를 투여받은 1114명의 환자들 중 12%는 6개월 또는 그 이상, 1%가 12개월 또는 그 이상의 기간동안 노출되었다. 가장 흔한 약물이상반응 또는 임상 검사치 이상($\geq 10\%$)은 빈혈, 호중구 감소증, 피로/무력감, 오심, 혈소판 감소증, 식욕부진, 설사, 구토, 복통 및 발열이었다.

(1) 결장직장암

① 글로벌 3상 임상시험(RECOURSE)

무작위 배정(2:1), 이중맹검, 위약대조 임상시험인 RECOURSE 임상시험에서 이전에 전이성 결장직장암 치료를 받은 환자에서 론서프의 안전성이 평가되었다. 환자들은 론서프 $35 \text{ mg/m}^2/\text{회}$ 용량으로 28일의 각 주기 동안 1 - 5일, 8 - 12일에 1일 2회 투약받았다. 12%의 환자가 6개월 이상, 1%의 환자가 1년 이상 론서프를 투여 받았다.

환자의 특성은 다음과 같다: 연령 중간값: 63세, 남자: 61%, 백인: 57%, 아시아/동양인: 35%, 흑인/아프리카계 미국인: 1%

론서프정 치료군에서 위약 치료군 대비 가장 흔하게 나타나는 약물이상반응 또는 검사치 이상(전체 Grade에서 발생률 10% 이상)은 빈혈, 호중구 감소증, 무력감 / 피로, 오심, 혈소판 감소, 식욕 부진, 설사, 구토, 복통, 발열이었다. RECOURSE 연구에서 3.6%의 환자가 이상반응으로 인하여 론서프정 치료를 중단했으며,

14%의 환자에서 감량이 요구되었다. 감량으로 이어지는 가장 흔하게 나타나는 약물이상반응은 호중구 감소증, 빈혈, 발열성 호중구 감소증, 피로감 및 설사였다.

표6과 7은 각각 RECOOURSE에서 발생한 이상반응과 임상검사치 이상(이상반응 표준 용어 기준 ver 4.03 (NCI CTCAE ver 4.03)을 따름)을 나타내었다.

표 6. RECOOURSE 연구에서 위약 대비 높은(>2%) 발생률을 보이는 이상반응(≥5%)

이상반응	론서프정 (N=533)		위약 (N=265)	
	전체	Grade 3-4 [*]	전체	Grade 3-4 [*]
위장관계 장애				
오심	48%	2%	24%	1%
설사	32%	3%	12%	<1%
구토	28%	2%	14%	<1%
복통	21%	2%	18%	4%
구내염	8%	<1%	6%	0%
일반적 장애와 투약부위 상태				
무력감/피로	52%	7%	35%	9%
발열	19%	1%	14%	<1%
대사 및 영양장애				
식욕 부진	39%	4%	29%	5%
감염 ⁺	27%	6%	16%	5%
신경계통 장애				
미각 이상	7%	0%	2%	0%
피부 및 피하조직 장애				
탈모	7%	0%	1%	0%

* 이상반응 표준 용어기준 ver 4.03(NCI CTCAE ver 4.03)에서 오심, 복통, 피로 Grade 4에 대한 정의는 없음

⁺ 발생률은 감염 및 감염증의 기관계 분류에서 권고된 64개의 용어를 반영한다.

표 7. 임상검사치 이상(RECOOURSE)

임상검사 [*]	론서프정 (N=533)		위약 (N=265)	
	전체	Grade 3-4	전체	Grade 3-4
혈액 및 림프계 장애				
빈혈 ⁺	77%	18%	33%	3%
호중구 감소증	67%	38%	1%	0%

혈소판 감소증	42%	5%	8%	<1%
---------	-----	----	----	-----

* 적어도 기저치보다 악화된 가장 나쁜 등급. 발생률은 임상시험 후 혈액샘플을 채취한 환자 수에 기반하였으며, 이는 533명(론서프정) 또는 265명(위약)보다 적을 수 있다.

+ 임상기준에 근거한 Grade 4의 빈혈이 1건 보고됨.

RECOURSE 연구에서 감염증상은 론서프정 투약군(27%)에서 위약 투여군(16%)보다 빈번하게 발생했다. 론서프정 투약환자에서 가장 흔하게 발생하는 감염 질환은 비인두염(론서프정 : 4%, 위약 : 2%)과 요로 감염이었다(론서프정 : 4%, 위약 : 2%). 폐색전증은 론서프정 투약군(2%)에서 위약군(0%)에 비해 더 자주 발생했다.

② 론서프정과 베바시주맙 병용요법(SUNLIGHT)

베바시주맙과 병용 투여한 론서프정의 안전성은 이전에 치료 받은 적이 있는 전이성 결장 직장암 환자를 대상으로 한 다국가, 무작위배정, 공개 시험인 SUNLIGHT에서 평가되었다.

시험 모집단의 특성은 다음과 같았다: 중앙값 연령 63세(20 - 90세); 52% 남성; 95% 백인, 1.5% 흑인/아프리카계 미국인, 0.2% 아시아인, 0.2% 미국 인디언 또는 알래스카 원주민, 2.8% 기타; 베이스라인 (기저치) ECOG PS 0(46%), 1(54%), 또는 2(0.2%).

중대한 이상반응은 환자의 25%에서 발생하였다. 가장 빈번하게 보고된 중대한 이상반응($\geq 2\%$)은 장 폐색증(2.8%)와 COVID-19(2%)였다. 치명적인 이상반응은 론서프정을 베바시주맙과 병용 투여받은 환자의 1.2%에서 발생하였고 여기에는 직장루(0.4%), 장천공(0.4%) 및 심방 세동(0.4%)이 포함되었다.

이상반응으로 인한 영구적 치료 중단은 환자의 13%에서 발생하였다. 환자의 $\geq 2\%$ 에서 영구적 치료 중단을 초래한 이상반응은 피로였다.

이상반응 또는 임상검사치 이상으로 인한 용량 감량은 환자의 7%에서 발생하였다. 환자의 3.7%에서 중성구 감소증으로 인해 최소 1회 이상 용량 감량이 필요하였다.

이상반응으로 인한 투여 일시중단은 론서프정을 베바시주맙과 병용 투여받은 환자의 11%에서 발생하였다. 환자의 $\geq 2\%$ 에서 투여 일시중단을 필요로한 이상반응은 오심이었다.

론서프정을 베바시주맙과 병용하여 치료받은 환자에서 가장 흔하게 보고된 이상반응 또는 임상검사치 이상(발생률 $\geq 20\%$)은 중성구 감소증, 빈혈, 혈소판 감소증, 피로, 오심, 아스파르트산 아미노전이효소 증가, 알라닌 아미노전이효소 증가, 알칼리 인산분해효소 증가, 나트륨 감소, 설사, 복통, 및 식욕 감소였다.

표 8 및 표 9에는 SUNLIGHT 연구에서 보고된 이상반응과 임상 검사치 이상을 나타내었다.

표 8. SUNLIGHT 연구에서 보고된 이상반응(≥5%)

이상반응	론서프정+베바시주맵 (N=246)		론서프정 (N=246)	
	전체	Grade 3-4	전체	Grade 3-4
각종 위장관 장애				
오심	37%	2%	27%	2%
설사 ^a	21%	1%	19%	2%
복통 ^b	20%	3%	18%	4%
구토 ^c	19%	1%	15%	2%
구내염 ^d	13%	<1%	4%	0%
변비	11%	0%	11%	1%
전신 장애 및 투여 부위 병태				
피로 ^e	45%	5%	37%	8%
발열	5%	0%	6%	0%
감염 및 기생충 감염 ^f	31%	8%	24%	8%
대사 및 영양 장애				
식욕 감소	20%	<1%	15%	1%
근골격 및 결합조직 장애				
근골격 통증 ^g	18%	1%	11%	2%
각종 신경계 장애				
두통	8%	0%	4%	0%
각종 혈관 장애				
고혈압 ^h	11%	6%	2%	1%
출혈 ⁱ	10%	1%	4%	1%
신장 및 요로 장애				
단백뇨	6%	1%	1%	0%

^a 설사, 결장염, 장염을 포함한다.

^b 복통, 상복부 통증, 하복부 통증, 복부 압통, 복부 불편감, 상복부의 불편감, 간 통증을 포함한다.

^c 구토, 구역질을 포함한다.

^d 구내염, 점막 염증, 입 궤양 형성, 구강 점막 물집 형성, 아프타성 궤양을 포함한다.

^e 피로, 무력증을 포함한다.

^f 감염 및 기생충감염 기관계 대분류를 포함한다.

^g 등허리 통증, 골 통증, 관절통, 척추 통증, 사지 통증, 근골격성 흉부 통증, 근육통, 근골격 불편감, 경부 통증, 비-심장성 흉통을 포함한다.

^h 고혈압, 혈압 증가를 포함한다.

ⁱ 혈뇨, 비출혈, 위장관 출혈, 직장 출혈, 출혈성 뇌졸중, 스토피아 부위 출혈, 결막 출혈, 눈 출혈, 질 출혈, 치은 출혈, 상처 출혈, 출혈성 위염, 항문 출혈을 포함한다.

표 9. SUNLIGHT 연구에서 보고된 임상 검사치 이상 (≥10%)

임상검사 항목	론서프정 + 베바시주맵 (N=246) ^a		론서프정 ^a (N=246)	
	전체	Grade 3-4	전체	Grade 3-4
혈액학 검사				
중성구 감소	80%	52%	68%	39%
헤모글로빈 감소	68%	5%	73%	11%
혈소판 감소	54%	4%	29%	1%
화학 검사				
아스파르트산아미노전이효소 증가	34%	2%	28%	1%
알라닌 아미노전이효소 증가	33%	3%	23%	0%
알칼리 인산분해효소 증가	31%	1%	36%	1%
나트륨 감소	25%	2%	20%	3%
칼륨 증가	17%	0%	15%	0%
칼륨 감소	12%	1%	12%	3%
크레아티닌 증가	12%	1%	15%	0%

^a 각 임상 검사치 이상 발생률은 기저치(Baseline)와 최소 1개 이상의 시점에서 측정값이 존재하는 환자 수를 기준으로 함: 론서프정 + 베바시주맵 병용요법 치료군(241~242명) 및 론서프정 단독요법 치료군(240 ~ 241명).

③ 아시아 3상 임상시험(TERRA)

론서프정의 안전성은 중국, 한국, 태국에서 실시 된 다기관, 무작위배정, 이중 맹검의 3상 임상시험인 TERRA 연구에서도 평가되었다. TERRA 연구에서 총 271명의 환자가 론서프정을 투약했다.

론서프정 투약군에서 가장 흔하게 보고된 약물이상반응 또는 임상검사치 이상(전체 Grade 에서 발생률 25% 이상)은 빈혈, 백혈구 감소증, 호중구 감소증, 오심, 혈소판 감소증, 식욕 부진, 및 피로였다. TERRA 연구에서 10%의 환자가 이상반응으로 론서프정 치료를 중단했다.

표 10. TERRA 연구에서 위약 대비 높은(>2%) 발생률을 보이는 이상반응(≥5%).

이상반응	론서프정 (N=271)		위약 (N=135)	
	전체	Grade 3 이상	전체	Grade 3 이상
위장관계 장애				
오심	38%	<1%	15%	<1%
구토	22%	1%	10%	<1%
설사	20%	<1%	4%	<1%
소화불량	6%	0%	3%	0%
일반적 장애와 투약부위 상태				
피로	26%	2%	14%	3%
무력감	11%	<1%	8%	<1%
감염				
상기도 감염	5%	<1%	2%	0%
검사				
혈중 빌리루빈 증가	19%	5%	9%	6%
포합형 빌리루빈 증가	6%	<1%	3%	<1%
대사 및 영양장애				
식욕 부진	30%	<1%	16%	2%
신경계통 장애				
현기증	9%	0%	4%	0%
두통	5%	<1%	3%	0%

표 11. 임상검사치 이상(TERRA)

임상검사	론서프정 (N=271 [*])		위약 (N=135 [*])	
	전체	Grade 3-4	전체	Grade 3-4
혈액 및 림프계 장애				
빈혈	78%	18%	39%	6%
혈소판 감소증	36%	3%	8%	1%
백혈구 감소증	71%	21%	3%	0%
호중구 감소증	68%	34%	<1%	0%

* % 임상시험 후 혈액샘플을 채취한 환자 수에 기반하였으며, 이는 271명(론서프정) 또는 135명(위약)보다 적을 수 있다.

(2) 전이성 위암

① 글로벌 3상 임상시험(TAGS)

론서프의 안전성은 진행성 암에 대해 적어도 2 가지 이상의 항암 화학 요법을 받은 경험이 있는 위암 또는 위식도 접합부 선암환자를 대상으로 수행한 다국가, 무작위배정(2:1), 이중 맹검, 위약대조의 TAGS 연구에서 평가되었다. 이전의 치료는 반드시 플루오로피리미딘, 백금, 탁산 또는 이리노테칸을 포함하고 있어야 한다. HER2 양성 종양의 환자들은 가능하다면 HER2 표적 치료를 받아야 한다. 6개월 또는 그 이내에 재발한 수술 후 보조요법은 1 가지의 치료로 계산될 수 있다. 환자들은 최선의 보조치료와 함께 35mg/m²/회의 론서프정(n=335) 또는 위약(n=168)을 28일의 각 주기 동안 1 - 5일, 8 - 12일에 1일 2회 투약하였다. TAGS 시험에서 6개월이 넘게 론서프를 투여 받은 환자들은 10%였으며 0.9%의 환자들이 1년 넘게 론서프정을 투여받았다.

시험 대상의 특성은 다음과 같다: 연령 중간값: 63세(24세-89세), 남자:73%, 백인:70%, 아시아/동양인:16%, 흑인/아프리카계 미국인:1%. 론서프정 치료군에서 위약치료군 대비 가장 흔하게 나타나는 약물이상 반응 또는 검사치 이상(전체 Grade에서 발생률 10% 이상)은 호중구감소증, 빈혈, 오심, 식욕부진, 혈소판감소증, 구토, 설사였다.

TAGS 시험에서 13%의 환자가 이상반응으로 인하여 론서프정 치료를 중단했으며, 11%의 환자에서 용량 감량이 요구되었다. 용량감량으로 이어지는 가장 흔하게 나타나는 약물이상반응 또는 검사치 이상은 호중구감소증, 빈혈, 열성 호중구감소증, 설사였다.

표 12과 13은 각각 TAGS 임상시험에서 발생한 이상반응과 임상검사치 이상(이상반응 표준 용어 기준 ver 4.03 (NCI CTCAE ver 4.03)을 따름)을 나타내었다.

표 12. TAGS연구에서 위약대비 높은(>2%) 발생률을 보이는 이상반응 (≥5%)

이상반응	론서프정 (N=335)		위약 (N=168)	
	전체	Grades 3-4 [*]	전체	Grades 3-4 [*]
위장관계 장애				
오심	37%	3%	32%	3%
구토	25%	4%	20%	2%
설사	23%	3%	14%	2%
대사 및 영양장애				
식욕 부진	34%	9%	31%	7%
감염 ⁺	23%	5%	16%	5%

* 이상반응 표준 용어기준 ver 4.03 (NCI CTCAE ver 4.03)에서 Grade 4의 오심 및 피로에 대한 정의가 없음

+ 발생률은 감염 및 감염 기관계 분류에서 권고되는 46개의 용어를 반영한다.

표 13. 임상검사치 이상(TAGS)

임상검사*	론서프정 (N=335)		위약 (N=168)	
	전체	Grade 3-4	전체	Grade 3-4
혈액 및 림프계 장애				
호중구 감소증	66%	38%	4%	0%
빈혈+	63%	19%	38%	7%
혈소판 감소증	34%	6%	9%	0%

* 적어도 기저치보다 악화된 가장 나쁜 등급. 발생률은 임상시험 후 혈액샘플을 채취한 환자 수에 기반하였으며 이는 335명(론서프정) 또는 168명(위약)보다 적을 수 있다.

+ 빈혈: 이상반응 표준 용어기준 ver 4.03 (NCI CTCAE ver 4.03)에서 Grade 4에 대한 정의가 없음

TAGS 임상에서, 위약을 투여 받은 환자(1.8%) 대비 론서프정 투여 환자 (3.1%)에서 간질성 폐 질환이 더 자주 나타났다.

2) 이상반응에 대한 상세 정보

(1) 노인

론서프정을 투여받은 65 세 이상의 환자는 65 세 미만의 환자에 비해 다음과 같은 이상반응의 발생률이 높았다: Grade 3 - 4 의 호중구 감소증(46 % vs 32 %), Grade 3의 빈혈(22 % vs 16 %) 및 Grade 3 - 4 의 혈소판 감소증(7 % vs 4 %).

(2) 감염

3상 연구에서 치료 관련 감염 증상은 론서프정 투여군 (5.8 %)에서 위약 투여군 (1.8 %)보다 빈번하게 발생했다. 베바시주맙과의 병용요법 임상시험에서, 치료와 관련된 감염은 론서프정으로 치료받은 환자(2.4%)에 비해 론서프정과 베바시주맙을 투여받은 환자(2.8%)에서 비슷하게 발생하였다.

(3) 단백뇨

치료 관련 단백뇨는 론서프정 투여군 (1.8 %)에서 위약 투여군 (0.9 %)에 비해 더 많이 발생했고 모두 Grade 1 - 2 였다. 베바시주맙과의 병용요법 임상시험에서, 론서프정을 베바시주맙과 투여받은 환자 1명 (0.4%)이 2등급인 치료와 관련된 단백뇨를 보고하였고, 론서프정으로 치료받은 환자에서는 보고되지 않았다

(4) 방사선 요법

RECOURSE 연구에서 이전의 방사선 요법을 시행하지 않은 환자에 비해 이전의 방사선 요법을 받은 환자의 경우 전반적인 혈액학적 및 골수 억제 관련 약물이상반응의 발생률이 약간 더 높았으며 (각각 54.6 % 대 49.2 %), 론서프정 치료 환자에서 이전에 방사선 치료를 받은 환자가 그렇지 않은 환자보다 발열성 호중구 감소증의 발생률이 더 높았다. 베바시주맙과의 병용요법 임상시험에서, 두 치료군 모두 이전에 방사선치료를 받지 않은 환자에 비해 이전에 방사선치료를 받은 환자에 대해 전반적인 혈액학적 이상반응 및 골수 억제 관련 이상반응의 발생률 증가는 관찰되지 않았다: 론서프정 + 베바시주맙 치료군(73.7% vs 77.4%) 및 론서프정 치료군(64.7% vs 67.7%).

(5) 절제 불가능한 전이성 또는 재발성 결장직장암 환자에 대한 시판 후 조사 경험

시판 후 론서프정 치료 환자에서 간질성 폐질환이 보고되었다.

※ 재심사에 따른 국내 시판 후 조사결과

국내에서 재심사를 위하여 4년 동안 67명의 전이성 위암 환자를 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 52.24%(35/67명, 총 79건)로 보고되었다. 이 중 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응은 보고되지 않았으며 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응은 발현 빈도에 따라 아래 표에 나열하였다.

5. 일반적 주의

1) 이 약은 공복에 투여하지 않는다. 식후투여와 비교해 공복시 트리플루리딘의 C_{max} 가 증가했다.

일본인 고형암 환자 14명에게 이 약 35 mg/m²/회 식후 단회투여 했을 때, 공복 시 대비하여 트리플루리딘의 AUC 는 변하지 않았지만, 트리플루리딘의 C_{max} , 티피라실염산염의 C_{max} 및 AUC는 각각 약 61%, 56%, 56% 로 감소했다.

2) 생식 가능한 연령의 환자에 투여할 경우 성선에 대한 잠재적인 영향을 고려해 투여한다.

3) 위장관계 독성

론서프정은 오심, 구토, 설사 등의 위장관계 독성 발생률을 증가시킨다. 오심, 구토, 설사 및 기타 위장 독성을 가진 환자는 주의 깊게 모니터링해야하며, 구토방지제, 지사제 및 수액/전해질 대체 요법과 같은 조치는 임상적 지시에 따라 시행해야 한다. 용량 조절(지연 및 / 또는 감소)은 필요에 따라 적용되어야 한다.

4) 단백뇨

치료 시작 전과 치료 중 요시험지붕 검사법(dipstick urinalysis)을 통한 단백뇨 모니터링이 권장된다.

5) 기계 운전 및 사용 능력에 미치는 영향

론서프정은 기계를 운전하고 사용하는 능력에 경미한 영향을 미친다. 치료 중 피로, 현기증 또는 불쾌감이 발생할 수 있다.

6. 상호작용

In vitro 시험에 따르면 트리플루리딘, 티피라실염산염 및 5-트리플루오로메틸 우라실은 Human CYP isoforms 의 활성을 억제하지 않았다. In vitro 시험결과는 트리플루리딘과 티피라실염산염 및 5-트리플루오로메틸 우라실은 Human CYP isoforms에 대한 유도 작용이 없다는 것을 의미한다.

In vitro 시험에서 트리플루리딘과 티피라실염산염은 각각 nucleoside transporters CNT1, ENT1, ENT2 와 OCT2, MATE1의 기질인 것으로 나타났다. 따라서 이와 동일한 운반체와 상호작용이 있는 의약품을 사용할 때는 주의가 필요하다.

<병용주의 (병용시 주의할 것)>

약물	징후, 증상 및 치료	기전, 위험인자
플루오로피리미딘 계열 항악성종양제 (카페시타빈, 테가푸르, 독시플루리딘, 플루오로우라실, 테가푸르·우라실 복합제, 테가푸르·기메라실·오테라실칼륨 복합제)	심각한 골수억제 등의 약물 이상반응이 발생할 수 있다.	Thymidylate synthase를 저해하는 플루오로피리미딘 계열 항악성종양제 등을 병용투여시 DNA내 트리플루리딘의 양이 증가할 수 있다. 티피라실염산염에 의한 thymidine phosphorylase의 저해는 플루오로피리미딘 계열 항악성종양제 등의 대사에 영향을 미칠 수 있다.
폴리네이트·테가푸르·우라실 병용요법, 레보폴리네이트·플루오로우라실 병용요법		
항진균제 (플루시토신)		
엽산길항제 (메토틱렉세이트, 페메트렉시드 나트륨수화물)	골수억제와 위장장애가 악화 될 수 있으므로 환자의 상태를 면밀히 관찰해야 한다. 이상소견이 관찰되면 감량 또는 일시 중단 등의 적절한 조치를 취해야 한다.	골수억제와 위장장애는 상호적인 악화를 유발할 수 있다.
기타 항악성종양제 또는 방사선요법		

지도부딘과 같은 thymidine kinase를 기질로 하는 약물을 복용할 때는 주의가 필요하다. 론서프정과 함께 복용하는 경우 thymidine kinase를 통한 활성화 과정에서 트리플루리딘과 경쟁이 있을 수 있다. 따라서 thymidine kinase의 기질인 항 바이러스제를 복용하는 경우, 효능 감소 가능성을 모니터링하고 thymidine kinase 의 기질이 아닌 대체 의약품, 예를 들어 라미부딘, 잘시타민, 디다노신 및 아바카비르와 같은 약물로 전환하는 것을 고려한다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

- 1) 임부 또는 임신 가능성이 있는 여성에게 투여하지 않는다. [동물(랫드)실험에서 태아에 미치는 영향(태아 발육억제 및 배아 치사작용) 및 초기형성이 보고됐다.]
- 2) 가임여성은 이 약의 투여 기간 및 투여 완료 후 6개월 동안 효과적인 피임법을 사용하도록 권고한다.
- 3) 임신 가능성이 있는 배우자를 둔 남성은 치료기간 동안 및 치료 중단 후 6개월까지 효과적인 피임법을 사용해야 한다.
- 4) 수유부에게 투여할 경우에는 수유를 중단한다. [동물(랫드)실험에서 유즙 이행이 보고됐다.]

8. 소아에 대한 투여

소아에 대한 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다. [사용경험이 없다. 동물(랫드)실험에서 지속적으로 성장하는 전치에 대한 영향이 보고됐다.]

9. 고령자에 대한 투여

고령자는 일반적으로 생리기능이 저하되어 있으므로 환자의 상태를 면밀히 관찰하고 신중히 투여한다. 65세 이상의 환자에서 초기 용량 조절은 필요하지 않는다. 75세 초과 환자에 대한 안전성 및 유효성 데이터는 제한적이다. RECOURSE 와 TAGS 연구에서 론서프정을 투여한 868명 중 65세 이상은 45%인 반면 75세 이상은 10%였다. 65세 이상의 환자와 65세 미만의 환자를 비교하였을 때 유효성에 대한 전반적인 차이는 관찰되지 않았으며, 65세 이상 환자에서 초기 용량 조절은 권장되지 않는다.

10. 간장애 환자에 대한 투여

경증의 간장애 환자에서 초기 용량 조절은 필요하지 않다. 중등증 또는 중증의 간장애 환자 (총빌리루빈 >1.5xULN 인 NCI 기준 Group C, D)환자에서 이 약의 투여는 권장되지 않는다.

11. 신장애 환자에 대한 투여

경증 또는 중등증의 신장장애 환자 (CLcr 30 ~ 89 mL / min)에서는 론서프정의 초기 용량 조절을 권장하지 않는다. 중증의 신장장애(CLcr 15 ~ 29 mL/min)를 지닌 환자는 용량을 감량한다. (용법용량 참조) 말기 신질환 환자에서 트리플루리딘 및 티피라실 염산염의 약물 동태는 확인되지 않았다.

12. 과량투여시의 처리

이 약 과량투여에 대한 특별한 해독제는 알려져 있지 않다.

과량투여한 경우 환자의 상태를 면밀히 관찰하고 이상소견이 확인되면 대증 요법 등의 적절한 조치를 취해야 한다.

13. 보관 및 취급상의 주의사항

1) PTP포장의 약제는 PTP시트로부터 꺼내어 복용하도록 지도한다. [PTP시트를 잘못하여 삼켜버려 시트의 날카로운 모서리가 식도 점막을 찢어, 식도점막에 천공을 야기하여 종격동염 등의 심각한 합병증을 일으킨 보고가 있다.]

2) 소아의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

3) 다른 용기에 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지의 측면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.

14. 기타

1) 이 약에 포함된 트리플루리딘은 뉴클레오사이드계 항암제로 항바이러스제로 사용되는 thymidine 유도체 (지도부딘, 스타부딘 등)와 동일한 활성경로를 가진다. 이 약과 thymidine 유도체를 병용한 경우 두 약물의 효과가 감소할 가능성이 있다.

2) 유전독성과 관련해 세균을 이용한 복귀돌연변이시험, 포유류 배양세포를 이용한 염색체이상시험 및 마우스 골수세포를 이용한 소핵시험에서 양성 결과가 보고되어 있다.

3) 랫드에 반복투여한 경우에 황체 수의 증가가 보고됐다.