

사용상의주의사항

1.경고

- 1) 투여 시간의 연장과 투여 횟수의 증가에 따라 독성이 증가된다(정맥내 주입시간이 60분 이상 걸리거나, 주 1회 이상 투여시 독성이 증가된다.).
- 2) 다른세포독성물질처럼젬시타빈은골수기능 억제를초래하여 그 결과로빈혈,백혈구감소증, 혈소판감소증을 유발할수있다.

골수억제는일시적이나환자가이약으로 치료받는동안주의하여관찰해야한다.고도의골수억제가있는환자에는 투여하지 않는다.
- 3) 혈소판감소증을수반한헤모글로빈의급속한감소,혈청빌리루빈,혈청크레아티닌, 혈중요소의질소화합물(BUN),또는LDH의 증가등의모세혈관성용혈성빈혈의첫 징후가나타나면이약의투여를중지해야한다.
- 4) 이 약의 사용으로 인한 폐독성이 보고된 바 있다. 중증의 폐독성이 나타나는 경우 투여를 즉시 중단하고 적절한 보조 치료법으로 대체해야 한다. 흉부단순X선사진에서분명하고,또한 임상증상이 있는간질성폐렴또는 폐섬유증이있는환자에는투여하지않는다.
- 5) 이 약을 1회 또는 그 이상의 용량 투여 시 용혈성 요독증후군 그리고/또는 신부전이 보고된 바 있다. 치료 중단시에도 사망을 야기하는 신부전이 나타나거나 투석이 필요한 경우가 드물게 보고되었다. 신부전으로 인하여 사망하는 경우의 주된 원인은 용혈성 요독증후군이다.
- 6) 이 약을 단독 투여 받거나 간 독성을 일으키는 다른 약물과 병용 투여한 경우 환자에게서 간 부전이나 사망 등 심각한 간 독성이 야기된 경우가 매우 드물게 보고되었다.
- 7) 동물 자료와 작용기전에 근거하면 이 약은 임부에게 투여했을 때 태아에게 위해성을 유발한다. 이 약은 마우스와 토끼에서 최기형성, 태아독성, 배아 독성이 있다. 태아에 대한 잠재적 위해성을 임신한 여성에게 조언해야 한다. 가임여성에게 이 약 투여 중 그리고 최종 투여 후 6개월까지 효과적인 피임법을 사용하도록 해야 한다. 가임여성을 배우자로 둔 남성에게 이 약 투여 중 그리고 최종 투여 후 3개월까지 효과적인 피임법을 사용하도록 해야 한다.

2.다음환자에는투여하지말것.

- 1)이 약 또는 이 약의 구성성분에 과민반응(아나필락시스 반응 포함) 환자
- 2)중증신부전환자에게이약과시스플라틴의병용은금지

- 3) 아직까지 중등도 내지 중증의 간기능 및 중증의 신장기능 저하(사구체여과율 < 30 mL/min) 환자에 대해 이 약을 투여하고 연구된 바 없기 때문에 이러한 환자에게 투여하지 않는다.
- 4) 고도의 골수억제가 있는 환자(골수억제가 악화되어 치명적일 수 있다.)
- 5) 중증 감염증을 합병하고 있는 환자(감염증이 악화되어 치명적이 될 수 있다.)
- 6) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성(동물 실험에서 기형발생 및 태자 치사작용이 보고되었다.)
- 7) 수유부
- 8) 흉부 단순 X선 사진으로 분명하고, 임상증상이 있는 간질성폐렴 또는 폐섬유증이 있는 환자(증상이 악화되어 치명적으로 될 수 있다.)
- 9) 흉부에 방사선요법을 시행하고 있는 환자(외국의 임상시험으로 이 약과 흉부에 근치적 방사선요법과의 병용에 의해 중증 식도염, 폐렴이 발현하여 사망한 사례가 보고되었다.)

3. 다음환자에는 신중히 투여할 것.

- 1) 골수억제가 있는 환자(일반적 주의 참고)
- 2) 간질성폐렴 또는 폐섬유증의 병력 또는 합병증이 있는 환자(중대한 폐독성을 일으킬 수 있다.)
- 3) 간장애 환자(간전이, 간염, 간경변 등), 알코올 중독의 병력 또는 합병증이 있는 환자(간기능의 악화를 일으킬 수 있다.)
- 4) 신장애 환자(신장기능이 저하되고 있으므로 이상반응이 발생되기 쉬워질 수 있다.)
- 5) 심근경색의 병력이 있는 환자(심근경색이 나타날 수 있다.)
- 6) 고령자(고령자에 대한 투여량 참고)

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 약한 출혈이 관찰되었으며, 혈소판감소증은 자주 보고되는 편이나 혈소판의 수혈이 필요한 경우는 1 % 이하이다.
- 2) 간장: 이 약을 투여한 환자의 2/3 정도에서 간의 아미노전달효소의 상승이 관찰되나 그 정도는 그리 심하지 않고 일시적이며 대개의 경우 약의 사용을 중단할 필요는 없다. 그러나 간기능이 저하된 환자의 경우는 각별한 주의가 필요하다.

다. 시판후 조사에서 AST, ALT, ALP, 빌리루빈 수치의 증가와 같은 간기능장애, 황달이 보고되었으며, 매우 드물게 이 약의 단독투여 또는 잠재적인 간독성이 있는 약과 병용 투여시 간부전과 사망을 포함하는 중대한 간독성이 보고되었다.

3)위장관계:구토를동반한구역질이이약을투여받은환자의69 %에서보고되었다.이러한이상반응은이러한증세를나타내는환자의약20 %의경우조치를필요로하지만용량의감소를요하는 경우는매우드물고일반적인구토 방지약에의해없어진다.

이약의투여로설사,구강의궤양형성과구내염,변비가흔히보고되었다.

4)호흡기계:이약의투여후몇시간동안,단시간에걸쳐약하게호흡곤란을겪을수있다.그렇다고해서용량을감소해야하는경우는매우드물며대개는증상이저절로사라진다.호흡곤란이나타나는기전은분명하지않으나폐암,다른암으로인한 폐증상으로나타날수있으며,기관지경련을 수반하기도한다.이약에대한과민반응이 알려진환자에게이 약을투여하면안된다.

원인불명의위중한폐부종,성인호흡부전증(adult respiratory distress syndrome, ARDS)이이약의투여와관련하여드물게 보고되었다.만약,이러한반응이발생하면이약의투여중단을고려해야 한다.조기에보조치료를함으로써환자의 상태를완화시킬수 있다.때때로폐침윤물과 함께 간질성폐렴(interstitial pneumonitis)이보고되기도 하는데이때는이약의투여를중지해야하며스테로이드가증상을완화시킬수있다. 저산소혈증, 고탄산가스혈증, 폐 호산구 침윤(PIE) 증후군, 썩썩거림, 객담, 숨참 증상이 나타날 수 있다.

5)신장:환자의절반가까이에서중등도의단백뇨와혈뇨가보고되었으나임상적인중요성을갖는경우는드물었다.이러한현상은대부분혈청크레아티닌또는혈중요소질의질소화합물의 변화와무관하였다.

그렇지만드물게원인불명의신부전증의예가보고된바있다.

임상시험에서 이 약을 투여 받은 2,429명의 환자 중 6명의 환자에게서(0.25 %) 용혈성 요독증후군(hemolytic uremic syndrome, HUS)이 나타났다. 용혈성 빈혈의 증거가 되는 빈혈, 혈청 빌리루빈, 또는 LDH의 상승, 중증의 혈소판감소증, 망상 적혈구증가증 그리고/또는 신부전의 징후(혈청 크레아티닌 또는 BUN상승)가 나타나는 경우 이 약의 투여를 중지해야 한다. 신부전증은치료를중단해도회복되지않을수있으며 투석이 필요할 수도 있다.

총단백저하, 전해질 이상(10 %이상 또는 빈도불명), 알부민 저하, BUN 상승, 크레아티닌 상승, 핏뇨가 나타날 수 있다.

6)알레르기/과민반응:이약의투여로발진이생길수있고때로는가려움을동반할수 있다. 발진은 대개심하지않아용량의감소가필요 없고국부적으로대처할수있다.간혹때때로피부박리,소포 및궤양이형성될수있다.

드물게아나필락시모양증상이보고되었다.호흡곤란 등의 아나필락시스 유사증상이 나타나는 경우가 있으므로, 이러한 증상이 나타난 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.

이약을투여받은환자의1 % 미만에서한건의기관지경련의보고가있다.증상은약하고일시적이나비경구용치료를필요로할수 있다.이약의성분에민감한사람에게처방을하여서는안된다.

7)심혈관계:임상시험도중 환자의 2 %에서 심근경색, 심혈관 발작, 부정맥, 고혈압 등과 같은 심혈관계 질환으로 치료를 중단하였으나, 대부분의 심혈관계 질환의 병력이 있었던 환자들이었다. 심근경색,울혈심부전과 부정맥등의이상반응도나타나지만이약과의상관관계는아직정립되지않았다.저혈압이몇번보고되었다. 빈맥, 협심통, 심계항진, 심실성 조기수축, 발작성 상실빈박, 심전도 이상(ST 상승)이 나타날 수 있다.

8) 모세혈관 누출 증후군(Capillary Leak Syndrome)

단일요법으로 또는 다른 화학요법 제제와 함께 이 약을 투여 받은 환자에서 중증 결과를 동반한 모세혈관 누출 증후군(Capillary leak syndrome, CLS)이 보고되었다. 치료 중 모세혈관 누출 증후군(CLS)이 발생하는 경우 이 약을 중단하여야 한다.

9) 가역성 후두부 뇌병증 증후군(Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome)

단일요법으로 또는 다른 화학요법 제제와 함께 이 약을 투여 받은 환자에서 가역성 후두부 뇌병증 증후군(PRES)이 보고되었다. 가역성 후두부 뇌병증 증후군(PRES)은 두통, 발작, 기면, 고혈압, 혼란, 실명 및 기타 시각 및 신경학적 장애와 함께 나타날 수 있다. 자기공명영상(MRI)으로 가역성 후두부 뇌병증 증후군(PRES)의 진단을 확증하며, 치료 중 가역성 후두부 뇌병증 증후군(PRES)이 발생하는 경우 이 약을 중단하여야 한다.

10)기타

(1) 전신 :대개는가벼운인플루엔자유사 증상(19 %)이올수있다.그러나오래가지않으며,용량을 줄일 필요는 거의없다.발열,두통,등의동통,오한,근육통,기능쇠약과식욕부진이가장흔한증상이다.게다가기침,비염,권태감,땀과불면증등도자주일어난다.한편발열과기능쇠약은별개의증상으로나타나기도한다.이약의 투여로인한발열은임상적감염없이도나타날 수있다.아세트아미노펜이이러한증상을완화시킬수있다.

(2) 부종,말초부종이매우흔히보고되었고드물게얼굴부종이보고되었다.부종은 경미하여용량을 감소하지않아도되지만고통스러울수있다.이약의사용을중지하면대개그러한 증상은사라진다.이러한독성을일으키는기전은알려지지않았다.심부전,간부전혹은신부전징후와의연관성은확인되지않았다.

(3) 감염 : 면역기능 저하로 인하여 16 %의 환자에게서 감염이 보고되었고 패혈증은 1 % 미만에서 보고되었다.

(4) 다음과같은이상반응이자주보고되었다.:탈모증(대개경미한 정도),졸음

(5) 피부 및 주사부위: 이 약을 투여 받은 환자의 4 %에서 주사부위의 관외침출사례가 보고되었다. 주사부위 외상은 보고되지 않았다. 드물게 봉소염과 혈관외 출혈을 동반하지 않는 중대하지 않은 주사부위 반응이 보고되었다. 매우 드물게 박리, 수포성 피부발진, 스티븐스-존슨 증후군(SJS), 독성 표피 괴사 용해(TEN) 및 빈도불명의 급성 전신 피진성 농포증(AGEP)을 포함하는 중증의 피부반응과 두드러기, 주사부위반응(정맥염, 통증, 홍반), 심각한 피부장애(홍반, 수포 등), 가성 봉와직염이 보고되었다.

(6) 혈관계 이상: 말초 혈관염과 괴저 및 모세혈관 누출 증후군이 보고되었다.

(7) 신경계 이상: 가역성 후두부 뇌병증 증후군(PRES)이 보고되었다.

(8) 신경독성 : 경미한 감각이상(10 %) 및 심한 감각이상(1 % 미만)이 보고되었으나 이 약과의 인과관계는 성립되지 않았다.

11) 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 이상발현정도의 빈도수를 나타낸 것이다(이 약과 카보플라틴 병용시와 카보플라틴 단독 투여 비교시). : AST 또는 ALT 상승(0 % vs. 1.2 %), 호흡곤란(3.4 % vs. 2.9 %), 열성 호중구감소증(1.1 % vs. 0 %), 출혈(2.3 % vs. 1.1 %), 과민반응(2.3 % vs. 2.9 %), 운동성신경장애(1.1 % vs. 0.6 %), 발진/박리(0.6 % vs. 0 %).

65세 이상의 환자와 65세 이하의 환자를 비교했을 때 실험적인 항목과 비실험적인 항목에서의 발현 빈도수 차이는 발견되지 않았다.

| | | | | | | |
|---|-----------------------|---------|---------|--------------|---------|---------|
| * 표 : 난소암 환자에 대한 젬시타빈과 카보플라틴 병용시와 카보플라틴 단독 투여시에서 관찰되는 이상 반응 | | | | | | |
| CTC 단계 (% 발생 빈도) ^a | | | | | | |
| | 이 약과 카보플라틴 병용시(n=175) | | | 카보플라틴(n=174) | | |
| | All Grades | Grade 3 | Grade 4 | All Grades | Grade 3 | Grade 4 |
| 임상검사 ^b | | | | | | |
| 혈액학 | | | | | | |
| 호중구감소증 | 90 | 42 | 29 | 58 | 11 | 1 |
| 빈혈 | 86 | 22 | 6 | 75 | 9 | 2 |
| 백혈구감소증 | 86 | 48 | 5 | 70 | 6 | <1 |
| 혈소판감소증 | 78 | 30 | 5 | 57 | 10 | 1 |
| RBC 수혈 ^c | 38 | | | 15 | | |
| 혈소판 수혈 ^c | 9 | | | 3 | | |
| 비-임상 검사 ^b | | | | | | |
| 구역 | 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 |
| | 29 | 1 | 0 | 27 | 2 | 0 |

| | | | | | | |
|---------|----|----|---|----|----|---|
| 신경병증-감각 | 25 | 3 | 0 | 14 | <1 | 0 |
| 설사 | 22 | <1 | 0 | 13 | 0 | 0 |
| 구내염/인두염 | 16 | 1 | 0 | 13 | 0 | 0 |
| 식욕부진 | | | | | | |

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

b 인과 관계를 고려하지 않음.

c 수혈을 받은 환자 수의 백분율이며 이는 CTC 등급과는 다르다.

12) 국내에서 4년 동안 체장암 환자 621명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과 시판 전 임상시험에서 나타나지 않았던 새로운 이상반응은 다음과 같으며, 약과의 인과관계는 밝혀지지 않았다.

(1) 백혈구 및 세망내피계: 호중구 감소증(52건), 과립구 감소증(27건), 범혈구 감소증(7건)

(2) 위장관계: 복통(30건), 연하곤란(5건), 소화불량증(3건), 위장관 출혈(3건), 흑색변(2건), 속쓰림(2건)

(3) 피부 및 부속기계: Hand - Foot Syndrome(3건)

(4) 호흡기계: 상기도 감염(2건)

(5) 중추 및 말초 신경계: 어지럼(9건)

(6) 방어기전 이상: 감염(6건)

(7) 요로계: 배뇨곤란(3건)

13) 국내에서 6년 동안 비소세포성 폐암 및 방광암 환자 4,643명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과 이상 반응의 발현 빈도율은 인과관계와 상관없이 47.6 % (2,210례, 6,101건/4,643례)로 보고되었다. 이중 시판 전 임상시험에서 나타나지 않았던 주요 이상반응은 다음과 같다.

(1) 혈액 및 림프계: 백혈구 증가증(2건)

(2) 위장관계: 위염(38건), 딸꾹질(23건), 점막염(28건), 치은비후(3건), 구갈(2건)

(3) 호흡기계: 객담 증가(32건), 객혈(17건), 흉막유출(4건), 천식(2건). 기저질환에 의한 것인지 약에 의한 것인지 확실하지 않음.

(4) 심혈관계: 혈전성정맥염(11건), 뇌혈관장애(2건), 색전증(2건)

(5) 전신 이상: 흉부동통(49건), 견갑부통(4건), 안면홍조(4건), 서혜부통증(2건)

(6) 피부 및 부속기계, 투여부위: 홍반(11건), 피부건조(2건), 봉소염(2건)

(7) 중추 및 말초신경계 : 신경병증(85건), 음성장애(6건), 척수염(6건), 경련(6건), 언어장애(3건)

(8) 골격근계 : 관절통(21건), 요통(14건), 관절증(10건), 골격동통(9건)

(9) 감각기관 : 이명(2건), 시야장애(2건)

(10) 요로계 : 신독성(3건), 다뇨증(2건)

(11) 기타 : 악성종양(15건), 인후통(8건), 과칼륨혈증(4건), 우울증(3건), 불안(3건), 저칼륨혈증(2건), 대상포진(2건)

14) 국내에서 유방암환자 375명을 대상으로 실시한 시판후 사용성적조사결과 나타난 이상반응을 약과의 인과관계에 상관없이 신체기관별로 분류하면 다음과 같다.

(1) 혈액 및 림프계 : 호중구감소증, 과립구감소증, 백혈구감소증, 혈소판감소증, 혈구감소증, 골수기능억제, 범혈구감소증, 빈혈, 빈혈(용혈성), 치은출혈, 정맥염

(2) 위장관계 : 구역, 구토, 변비, 복통, 설사, 소화불량, 위염, 구내염, 위궤양, 점막염

(3) 전신이상 : 발열, 두통, 무력, 악액질, 통증, 피로, 상태(악화성), 경직, 부종(안와골), 인플루엔자성 증후군, 흉부동통, 부종(말초성), 얼굴부종, 가슴통증, 감염, 대상포진

(4) 호흡기계 : 호흡곤란, 기침, 흉막유출, 상기도감염, 인두염, 객담 증가, 비염, 호흡부전, 인두편도염

(5) 심혈관계 : 심계항진, 저혈압, 경막하혈종

(6) 간 및 담도계 : 간기능 이상, 간효소 증가, AST 상승, 간종, 빌리루빈혈증

(7) 근골격계 : 근육통, 관절통, 요통, 족부통증, 관절염

(8) 정신신경계 : 식욕부진, 수면장애, 우울증, 불면, 불안(흥분), 정신분열

(9) 중추 및 말초신경계 : 어지럼, 신경병증, 감각장애, 경련, 지각이상, 국소발작, 뇌수막염, 발저림, 하지운동장애, 혼미

(10) 피부 및 부속기계 : 가려움, 발진, 피부궤양, 홍반, 감모증, 탈모증

(11) 요로생식기계 : 배뇨곤란, 신독성, 월경과다, 질출혈

(12) 대사 및 영양 : ALP 증가, 과칼슘혈증, 저혈당증, 체중증가

(13) 투여부위 : 주사부위 통증, 봉소염, 접촉피부염, 주사부위반응

(14) 기타 : 안통, 악성종양(악화성)

15) 의약품 시판 후 이상사례 보고자료(1989-2017년6월)를 토대로 실마리정보 분석·평가 결과 새로 확인된 이상사례는 다음과 같다. 다만, 이로써 곧 해당성분과 다음의 이상사례 간에 인과관계가 입증된 것을 의미하는 것은 아니다.

- 혈액 및 림프계-파종혈관내응고(미세혈관혈전증)

5.일반적 주의

1)이 약은 위급시에 충분히 대응할 수 있는 의료시설에서 암 화학요법에 충분한 지식과 경험을 가진 의사가 투여해야 하며 이 약의 투여가 적절하다고 판단되는 증례에 대해서만 실시한다. 또한, 치료를 시작하기 전에, 환자 또는 그 가족에게 유효성 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)이약은정맥내주입으로만투여하여야 한다.이약의주사는거부반응을야기하지 않으며일반적으로그투여가용하다.주사부위의거부반응은드물며피부조직의괴사의예는아직보고된바없다.

4)이약을사용하는환자는그경과를주시하여야하며임상검사실에 의한기본생리검사를받아야한다.약의사용에 의한독성을해독할필요가있을수있다.

5)골수기능이떨어지는환자에대한이약의투여는주의해야한다.다른종양세포 붕괴성물질과마찬가지로복합화학요법이나연속적인 화학요법의경우골수형성부전의누적위험을 염두에두어야 한다.

6)이약의사용환자는처방을받기전에 매번 백혈구 분율과 혈소판 수를 포함한 전혈구수 검사(CBC)를 실시해야한다.

약물주입에 의한골수내독성이발견되면(용법·용량 항참고)약의 사용을중단하거나처방을변경하는것이좋다.치료중지이후에도혈구의수는계속감소될 수있다.

7)경증의 간기능부전 환자나 경증 ~ 중등도의 신기능 환자에 대한 이 약의 명확한 용량의 임상시험 증거가 아직 불충분하므로 이러한 환자에게는 신중하게 투여한다. 간으로의 전이가 나타나거나 간염, 알코올 중독, 간경변 등의 병력이 있는 환자는 이 약의 사용으로 간 기능 저하가 더욱 악화될 수 있다. 경도 ~ 중등도의신기능부전증(GFR30 ~ 80 mL/분)은이 약약동학에일관되게유의성있는 영향을전혀미치지않았다.정기적으로 신장및간장기능에대한임상검사를해야한다.

8)골수억제,간질성폐렴등의심각한이상반응이일어나기도하고,때때로치명적인 결과를 나타내는경우도있으므로투여할때에는임상증상을충분히관찰하고,자주임상검사(혈액학적 검사,간기능 검사,신기능검사등)을하고,또정기적으로흉부X선검사를실시하여이상반응이 나타나는 경우 감량,휴약등의적절한처치를한다.

9)간질성폐렴,폐독성:이약을투여한후에는임상증상(호흡상태,기침및발열등의유무)를 충분히관찰하고,정기적으로흉부X선검사를실시한다.또필요에따라서흉부CT검사,동맥혈산소분압,폐포기동맥혈산소분압교차,폐확산능력등의검사를하고이상이 확인된경우에는감량,휴약등의적절한처치를한다.

10)이약은졸음을유발하므로이약을사용하는환자는이러한위험이조금이라도 존재하는한 운전을하거나기계사용을자제하여야한다.

11) 생식능력

(1) 생식능력 실험에서 이 약은 수컷마우스에서 정자형성저하의 원인이 되었으므로 이 약으로 남성을 치료할 경우 치료 후 6개월까지 임신을 계획하지 않도록 권고하고 이 약에 의한 치료로 인해 생식불능을 초래할 수 있으므로 치료 이후에 임신을 계획하는 남성에게 대해서는 치료 이전에 정자의 냉동 보존 필요성의 충고를 받을 수 있도록 한다.

(2) 생식 가능한 연령의 환자에게 투여할 경우 성선에 대한 영향을 고려한다.

12) 감염증의 발현 또는 악화에 충분히 주의해야 한다.

13) 과민반응이 나타나는 경우 즉시 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.

14) 젬시타빈 치료 관련하여 위중하거나 치명적일 수 있는 중증 피부 이상 반응(SCARs)(스티븐스-존슨 증후군(SJS), 독성 표피 괴사 용해(TEN), 급성 전신 피진성 농포증(AGEP) 포함)이 보고되었다. 환자에게 증상 및 징후에 대해 알리고, 환자의 피부 반응 발현 여부를 면밀히 모니터링한다. 또한 이러한 반응을 암시하는 증상 및 징후가 발생할 경우 젬시타빈 투여를 즉시 중단해야 한다.

6. 상호작용

1) 방사선 요법 : 방사선 요법을 동시에 수반 했을 경우(병행하거나 7일 이내의 간격을 두고 행함) 나타날 수 있는 독성은 이 약의 용량, 투여 빈도, 방사선의 양, 방사선 요법 계획 기술, 치료 대상 조직의 종류나 그 양 등 다양한 요인에 기인한다. 전임상 시험이나 임상 시험 결과 이 약은 방사선에 감작성이 있는 것이 확인되었다. 단독 임상 시험 결과 비소세포폐암 환자에 연속 6주까지 치료용 흉부 방사선요법과 병행하여 이 약 1,000 mg/m²을 투여하였을 때 특히 다량의 방사선요법(투여용적 중앙값 : 4.795 cm³)을 받은 환자에서 치명적

인 폐렴과 식도염이 발생하였다. 낮은 용량의 이 약 투여와 방사선 요법을 실행했을 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 일주일의 지난 후에 투여한다.

이 약과 병용하거나 병용 수반하지 않은 경우라도 방사선 요법으로 인해 대상 조직에 대한 손상(식도염, 대장염, 폐렴)이 보고된 바 있다.

2) 기타 : 특히 면역 억제된 환자에서 전신적이고 치명적일 수 있는 질환 위험으로 인해 황열 백신 또는 다른 생약독화백신은 사용이 권장되지 않는다.

7.임부및수유부에대한투여

임부에 대한 안전성이 입증되지 않았으며 이 약 또는 이 약의 대사물이 모유를 통해 이행되는지는 알려지지 않았다.

그러나 이 약은 동물실험에서 수정란, 태자에 독성이 있으며 기형유발, 태자생존율저하, 발달 지연 등을 초래한다는 것이 증명되었으므로, 임신과 수유 중에는 태어나 영아에 대한 위험성 때문에 사용하지 않아야 한다.

이 약 투여 중 그리고 마지막 투여 후 적어도 1주일까지 수유하지 않도록 해야 한다.

가임여성에게 사용하기 전에 임신 상태인지를 확인해야한다. 가임여성에게 이 약 투여 중 그리고 최종 투여 후 6개월까지 효과적인 피임법을 사용하도록 해야 한다. 가임여성을 배우자로 둔 남성에게 이 약 투여 중 그리고 최종 투여 후 3개월까지 효과적인 피임법을 사용하도록 해야 한다.

8.소아에대한투여

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 $10 \text{ mg/m}^2/\text{분}$ 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 $10 \text{ mg/m}^2/\text{분}$ 투여속도로 360분 투여하고 평가했다.

관찰된 독성으로는 골수 억제, 열성 호중구감소증, 혈장 아미노전달효소 농도 상승, 구역, 발진/표피 탈락 등으로 성인에게서 관찰된 것과 비슷하였다. 2상 임상 시험에서는 어떤 의미 있는 임상 활성도 발견되지 않았다.

9.고령자에대한투여

65세이상의환자들도이약에잘견딘다.나이가이약의청소율과반감기에영향을미치지만 고령 환자에대하여용량을조정해야한다는

증거는 없다. 일반적으로 이 약의 단독요법 임상시험에서 나타난 이상반응률은 남성과 여성에서 유사하였으나, 특히 고령의 여성이 이 약 투여 후 3, 4등급의 호중구성 백혈구감소증과 혈소판감소증이 발생하여 다음 주기의 치료를 시행하지 못하게 될 가능성이 더 컸다.

10.과량투여시의처치

이약의해독제는알려진것이없다.5.7 g/m²까지단독으로투여할 때 2주마다30분에 걸쳐 정맥내주입하는경우 독성은임상적으로

무리가없었다.만일과용이의심스러우면환자는혈액내의혈구수검사 및필요한검사를받고필요한경우보조치료 (supportivetherapy)를받는다.

11.적용상의주의

이약은보존제가포함되어있지 않은생리식염주사액에녹여사용한다.

이약의 용해도를고려하여최대40 mg/mL의농도로 녹일수있으며그이상의농도에서는 불완전하게녹으므로사용할수없다.200 mg또는1 g바이알에각각최소5 mL및25 mL의생리식염 주사액을넣고잘흔들어녹인다.이렇게조제된액은최종점시타빈농도가38 mg/mL이며,조제시최종부피는 각각200 mg바이알의경우5.26 mL가 되고,1g바이알의경우26.3 mL가된다.이 약의적당량을위처럼조제한대로투여하거나,또는생리식염주사액으로최소 0.1 mg/mL까지희석하여투여할수있다.

약물을주입하기전에가능한한육안적으로용액이나용기내의입자성물질이나변색에대한검사를시행해야한다.

이약의조제액은무색투명하며,20 ~ 25 °C에서24시간안정하다.

만약육안으로입자나 변색이관찰되면사용하지않아야하며,사용하고남은액은버린다.이약의조제액을 냉장보관하면 결정이 석출될 우려가 있으므로, 실온에서 보관하고 24시간 이내에 사용한다.

이 약의 조제액을 다룰 때는 안전한 밀폐된 조제대, 보호복, 장갑을 사용하여야 한다. 안전한 밀폐된 조제대가 갖추어지지 않은 경우엔 마스크와 보호용 안경을 착용해야 한다. 만약 피부나 점막에 닿았을 때는 즉시 비누와 물로 씻고 충분한 물로 헹구어 낸다. 동물 실험에서 이 약의 접촉으로 급성 피부 자극은 나타나지 않았으나 피부 흡수를 통한 전신 독성이나 나타날 수 있다.

항암제의 적절한 취급과 처분 과정을 고려해야 한다. 이와 관련하여 몇몇 지침이 간행되었으나 지침에 나온 모든 권장 절차가 필요하거나 적당하다고 일반적으로 합의된 바 없다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
- 2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고 원인이 되거나 품질 유지 면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.

13. 기타

1) 이 약은 *invitro* 유전 독성 시험인 장티푸스균, 대장균을 이용한 복귀 돌연변이 실험과 쥐 간세포를 이용한 DNA Repair Synthesis, Chinese hamster ovary cell을 이용한 염색체 이상 실험, *in vivo* 자매 염색 분체 교환 시험에서 유전 독성을 나타내지 않았으나, *in vitro* 마우스 림프종 세포의 TK forward mutation test, *in vivo* 마우스를 이용한 소핵 실험에서 유전 독성을 나타내어 치료 상의 유익성이 사람에게 미치는 위험성을 상회한다고 판단되는 경우에만 주의 깊게 투여하도록 한다.

2) 마우스를 이용한 생식 독성 실험에서 고용량(0.5 mg/kg) 투여 시 수컷의 고환 무게 감소, 정자 형성 저하, 암컷의 착상률이 감소되고 태자 흡수율이 증가되었으며, 마우스를 이용한 기형 발생 실험에서 F1의 체중이 감소하고 난소, 뇌의 무게가 감소하였으며 구개열 등 여러 기형의 빈도가 증가하였다. 토끼를 이용한 실험에서도 태자의 흡수, 체중 감소가 관찰되었고 늑골 등 골격의 기형 및 변이와 내장 기형이 관찰되었다. 마우스를 이용한 주산수유기 실험에서 F1의 발육(치아 봉출, 이개개전, 정소하강) 지연 및 활동성이 감소되었다.

3) 동물을 이용한 장기 발암성 실험은 시행되지 않았다.

4) 다른 약물과의 배합적 합성(compatibility)에 대하여 연구된 바 없다.

5) 약력학 성질

(1) 세포 배양 모델에서 세포 독성 활성 : 이 약은 cell phase 특이성을 나타내며, 1차적으로 DNA 합성(S-phase) 단계의 세포를 죽이며, 일정 조건에 G1/S-phase 경계에서의 세포 진행을 차단한다.

(2) 세포대사및작용기전 :이 약(dFdC)은세포내에서뉴클레오사이드카이네이스에의해 active diphosphate (dFdCDP)및 triphosphate(dFdCTP)nucleosides로대사된다. 이 약의세포독성작용은 dFdCDP와dFdCTP 의두작용에의한DNA합성저해에기인한 것으로보인다.

첫째,dFdCDP는DNA합성용 deoxynucleosidetriphosphates를만드는반응의촉매작용을 유일하게맡고있 는ribinucleotidereductase를저해한다.dFdCDP가이효소를저해함으로써,일반적으로 deoxynucleoside 농도와특히 dCTP농도가감소된다.

둘째,dFdCTP가DNAincorporation단계에서 dCTP와경쟁한다(self-potential).따라서,세포내 dCTP 농도의감소로dFdCTP의 DNAincorporation이가능해진다.본질적으로 DNApolymeraseepsilon이 젬시 타빈을 제거할수 없으며성장하는 DNA가닥을복구하지못한다. 이 약이DNA속에결합한후성장하는DNA가 닥에nucleotide하나가추가적으로부착된다.그 후이후의 DNA합성이본질적으로완전히종료된다 (maskedchaintermination).이 약이DNA속에결합한후 apoptosis로알려진programmedcellulardeath 를 유도하는것으로보인다.

6)약동학 성질:이 약은주로불활성대사물질인 2'-deoxy-2',2'-difluorouridine(dFdU)로대사되어혈장으로부 터신속히제거된다.정맥투여량의10 %미만이소변에서불변젬시타빈으로발견된다. 이 약과dFdU가혈장에서 발견되는유일한화합물이며,소변에서발견된약물관련물질의99%를차지한다.이 약의 혈장단백결합은무시해 도좋다.

단회투여및반복투여연구에대한 populationpharmacokinetic analyses결과분포용적은유의성 있게성별의 영향을받는것으로나타났다.전신성청소율은연령과성별의영향을받는다.이러한영향은혈장젬시타빈농도및체 순환에서 제거율(반감기)의 차이를가져온다.전신성 청소율은 약 $30 \sim 90 \text{ L/hr/m}^2$ 의 범위에 있다. 권장 주 입시간에 따라 반감기는 연령 및 성별 의존적으로 32 ~ 94분의 범위에 있다.