

# 사용상의주의사항

-염산젬시타빈(Gemcitabine Hydrochloride)주사

## 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 골수 기능억제를 초래하여 그 결과로 빈혈, 백혈구감소증, 혈소판감소증을 유발할 수 있다. 골수억제는 일시적이나 환자가 이 약으로 치료받는 동안 주의하여 관찰해야 한다. 고도의 골수 억제가 있는 환자에는 투여하지 않는다.
- 3) 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 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 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. 다음 환자에는 투여하지 말 것.

- 1) 이 약 및 이 약의 구성성분에 과민반응(아나필락시스 반응 포함) 환자
- 2) 중증 신부전 환자에게 이 약과 시스플라틴의 병용은 금기

3) 아직까지 중등도 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 치명적이 될 수 있다.)

6) 임신하였거나 또는 임신할 가능성이 있는 부인(동물 실험에서 최기형작용 및 태자 치사작용이 보고되었다.)

### 3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.

1) 골수 억제가 있는 환자(일반적 주의 참조)

2) 간질성 폐렴 또는 폐섬유증의 병력 또는 합병증이 있는 환자(중대한 폐독성을 일으킬 수 있다.)

3) 간기능 부전 환자(충분한 자료가 없다.)

간전이 환자 또는 간염, 알코올 중독, 간경화의 병력이 있는 환자에게 이 약을 투여하면 간기능 부전이 악화될 수 있다.

4) 신장애가 있는 환자(안전성에 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 약한 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 심하진 않고 일시적이며 대개의 경우 약의 사용을 중단할 필요는 없다. 그러나 간기능이 저하된 환자의 경우는 각별한 주의가 필요하다. 시판후 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 보고되었다.

3) 위장관계 : 구토를 동반한 구역질이 이 약을 투여 받은 환자의 69%에서 보고되었다. 이러한 이상반응은 이러한 증세를 나타내는 환자의 약 20%의 경우 조치를 필요로 하지만 용량의 감소를 요하는 경우는 매우 드

물고 일반적인 구토방지역에 의해 없어진다. 이 약의 투여로 설사, 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 폐암, 다른 암으로 인한 폐증상으로 나타날 수 있으며, 기관지경련을 수반하기도 한다. 이 약에 대한 과민증이 알려진 환자에게 젬시타빈을 투여하면 안 된다.

원인불명의 위중한 폐부종, 성인성호흡부전증(adult respiratory distress syndrome ARDS)이 이 약의 투여와 관련하여 드물게 보고되었다. 만약, 이러한 반응이 발생하면 이 약의 투여중단을 고려해야 한다. 조기에 보조치료를 함으로써 환자의 상태를 완화시킬 수 있다. 때때로 폐침윤물과 함께 간질성폐렴(interstitial pneumonitis)이 보고되기도 하는데 이 때는 이 약의 투여를 중지해야 하며 스테로이드가 증상을 완화시킬 수 있다. 저산소혈증, 고탄산가스혈증, 폐 호산구 침윤(PIE) 증후군, 천명, 객담, 숨참 증상이 나타날 수 있다.

5) 신장 : 환자의 절반 가까이에서 중등도의 단백뇨와 혈뇨가 보고되었으나 임상적인 중요성을 갖는 경우는 드물었다. 이러한 현상은 대부분 혈청 크레아티닌 또는 혈중요소의 질소화합물의 변화와 무관하였다. 그렇지만 드물게 원인 불명의 신부전증의 예가 보고된 바 있다.

임상시험에서 이 약을 투여받은 2429명의 환자 중 6명의 환자에게서(0.25%) 용혈성 요독증후군(hemolytic uremic syndrome, HUS)이 나타났다. 용혈성 빈혈의 증거가 되는 빈혈, 혈청 빌리루빈, 또는 디하이드로게나아제(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 수도 있다.

총단백저하, 전해질 이상(10%이상 또는 빈도불명), 알부민저하, BUN상승, 크레아티닌 상승, 핏뇨가 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 투여 받은 환자의 1%미만에서 한 건의 기관지 경련의 보고가 있다. 증상은 약하고 일시적이거나 비경구용 치료를 필요로 할 수 있다. 이 약의 성분에 민감한 사람에게 처방을 하여서는 안 된다.

7) 심혈관계 : 임상시험도중 환자의 2%에서 심근경색, 심혈관 발작, 부정맥, 고혈압등과 같은 심혈관계 질환으로 치료를 중단하였으나, 대부분의 심혈관계질환의 병력이 있었던 환자들이었다. 심근경색, 율혈성 심부전과 부정맥 등의 이상반응도 나타나지만 이 약과의 상관관계는 아직 정립되지 않았다. 저혈압이 몇 번 보고되었다. 빈맥, 협심통, 동계, 심실성 조기수축, 발작성 상실빈박, 심전도 이상(ST 상승)이 나타날 수 있다.

8) 기타 :

- 전신 : 대개는 가벼운 인플루엔자 유사 증상(19%)이 올 수 있다. 그러나 오래가지 않으며, 용량을 줄일 필요는 거의 없다. 발열, 두통, 등의 동통, 오한, 근육통, 기능쇠약과 식욕부진이 가장 흔한 증상이다. 게다가 기침, 비염, 권태감, 땀과 불면증 등도 자주 일어난다. 한편 발열과 기능쇠약은 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 감소하지 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 환자에서 감염이 보고되었고 패혈증은 1%미만에서 보고되었다.

- 다음과 같은 이상반응이 자주 보고되었다 : 탈모증(대개 경미한 정도), 졸음

- 피부 및 주사부위 : 이 약을 투여받은 환자의 4%에서 주사부위의 관외침출 사례가 보고되었다. 주사부위 괴사는 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, 주사부위 반응(정맥염, 동통, 홍반), 심각한 피부장애(홍반, 수포 등), 가성 봉와직염이 보고되었다

- 혈관계 이상 : 혈관독성으로 매우 드물게 혈관염과 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 이상발현정도의 빈도수를 나타낸 것이다. (젬시타빈과 카보플라틴 병용시와 카보플라

틴 단독 투여 비교시) : 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%), 운동성신경장해(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 <u>젤시타빈</u> 과 <u>카보플라딘</u> 병용시와 카보플라딘 단독 투여시에서 관찰되는 이상 반응 CTC 단계 (% 발생 빈도)*						
	<u>젤시타빈</u> 과 <u>카보플라딘</u> 병용시(N=176)			<u>카보플라딘</u> (N=174)		
	All Grades	Grade 3	Grade 4	All Grades	Grade 3	Grade 4
<b>임상 검사<sup>b</sup></b>						
<b>혈액학<sup>c</sup></b>						
호중구 감소증	90	42	29	68	11	1
빈혈	86	22	6	75	9	2
백혈구 감소증	86	48	5	70	6	<1
혈소판 감소증	78	30	5	67	10	1
RBC 수혈 <sup>c</sup>	38			15		
혈소판 수혈 <sup>c</sup>	9			3		
<b>비-임상 검사<sup>b</sup></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
구내열/인두열	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 인과 관계를 고려하지 않음

c 수혈을 받은 환자 수의 백분율이며 이는 CTC 등급과는 다르다.

10) 국내에서 4년 동안 췌장암 환자 621명을 대상으로 실시한 시판후 조사결과 시판전 임상시험에서 나타나지 않았던 새로운 이상반응은 다음과 같으며, 약과의 인과관계는 밝혀지지 않았다.

- 백혈구 및 세망내피계 : 호중구감소증(52건), 과립구감소증(27건), 범혈구감소증(7건)

- 위장관계 : 복통(30건), 연하곤란(5건), 소화불량증(3건), 위장관출혈(3건), 흑색변(2건), 속쓰림(2건)

- 피부 및 부속기계 : Hand-FootSyndrome(3건)

- 호흡기계 : 상기도감염(2건)

- 중추 및 말초신경계 : 현기증(9건)

- 방어기전 이상 : 감염(6건)

- 요로계 : 배뇨곤란(3건)

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

- 혈액 및 림프계 : 백혈구증가증(2건)

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

- 호흡기계 : 객담증가(32건), 객혈(17건), 흉막유출(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), 피부건조(2건), 봉소염(2건)

- 중추 및 말초신경계 : 신경병증(85건), 음성장해(6건), 척수염(6건), 경련(6건), 언어장해(3건)

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

- 감각기관 : 이명(2건), 시야장해(2건)

- 요로계 : 신독성(3건), 다뇨증(2건)

- 기타 : 악성종양(15건), 인후통(8건), 과칼륨혈증(4건), 우울증(3건), 불안(3건), 저칼륨혈증(2건), 대상 포진(2건)

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

- 혈액 및 림프계 : 호중구감소증, 과립구감소증, 백혈구감소증, 혈소판감소증, 혈구감소증, 골수기능억제, 범혈구감소증, 빈혈, 빈혈(용혈성), 치은출혈, 정맥염
- 위장관계 : 오심, 구토, 변비, 복통, 설사, 소화불량, 위염, 구내염, 위궤양, 점막염
- 전신이상 : 발열, 두통, 무력, 악액질, 동통, 피로, 상태(악화성), 경직, 부종(안와골), 인플루엔자성 증후군, 흉부동통, 부종(말초성), 얼굴부종, 흉통, 감염, 대상포진
- 호흡기계 : 호흡곤란, 기침, 흉막유출, 상기도감염, 인두염, 객담 증가, 비염, 호흡부전, 인두편도염
- 심혈관계 : 심계항진, 저혈압, 경막하혈종
- 간 및 담도계 : 간기능 이상, 간효소 증가, sGOT 상승, 간종, 빌리루빈혈증
- 근골격계 : 근육통, 관절통, 요통, 족부통증, 관절염
- 정신신경계 : 식욕부진, 수면장애, 우울증, 불면, 불안(흥분), 정신분열
- 중추 및 말초신경계 : 어지러움, 신경병증, 감각장애, 경련, 지각이상, 국소발작, 뇌수막염, 발저림, 하지운동장애, 혼미
- 피부 및 부속기계 : 가려움, 발진, 피부궤양, 홍반, 감모증, 탈모증
- 요로생식기계 : 배뇨곤란, 신독성, 월경과다, 질출혈
- 대사 및 영양 이상 : 알칼리성 포스파타제치 증가, 과칼슘혈증, 저혈당증, 체중증가
- 투여부위 : 주사부위 동통, 봉소염, 접촉피부염, 주사부위반응
- 기타 : 안통, 악성종양(악화성)

13) 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) 이 약은 정맥내 주입으로만 투여하여야 한다. 이 약의 주사는 거부반응을 야기하지 않으며 일반적으로 그 투여가 용이하다. 주사 부위의 거부 반응은 드물며 피부조직의 괴사의 예는 아직 보고된 바 없다.
- 4) 이 약을 사용하는 환자는 그 경과를 주시하여야 하며 임상검사실에 의한 기본 생리 검사를 받아야 한다. 약의 사용에 의한 독성을 해독할 필요가 있을 수 있다.
- 5) 골수 기능이 떨어지는 환자에 대한 이 약의 투여는 주의해야 한다. 다른 종양 세포 붕괴성 물질과 마찬가지로 복합 화학요법이나 연속적인 화학요법의 경우 골수 형성부전의 누적위험을 염두에 두어야 한다.
- 6) 이 약의 사용 환자는 처방을 받기 전에 매번 백혈구 분율과 혈소판 수를 포함한 전혈구수 검사(CBC)를 실시해야 한다. 약물 주입에 의한 골수내 독성이 발견되면 (용법용량항 참조) 약의 사용을 중단하거나 처방을 변경하는 것이 좋다. 치료 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 기능 저하가 더욱 악화될 수 있다. 경도~중등도의 신기능부전증(GFR 30mL/분~80mL/분)은 젬시타빈 약동학에 일관되게 유의성 있는 영향을 전혀 미치지 않았다. 정기적으로 신장 및 간장 기능에 대한 임상 검사를 해야 한다.
- 8) 골수 억제, 간질성 폐렴 등의 심각한 이상반응이 일어나기도 하고, 때때로 치명적인 결과를 나타내는 경우도 있으므로 투여할 때에는 임상 증상을 충분히 관찰하고, 자주 임상검사(혈액학적 검사, 간기능 검사, 신기능 검사 등)를 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(호흡상태, 기침 및 발열 등의 유무)를 충분히 관찰하고, 정기적으로 흉부 X선 검사를 실시한다. 또 필요에 따라서 흉부 CT검사, 동맥혈산소분압, 폐포기동맥혈 산소분압교차, 폐확산 능력 등의 검사를 하고 이상이 확인된 경우에는 감량, 휴약 등의 적절한 처치를 한다.
- 10) 이 약은 졸음을 유발하므로 이 약을 사용하는 환자는 이러한 위험이 조금이라도 존재하는 한 운전을 하거나 기계 사용을 자제하여야 한다.



11) 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

방사선 요법:

방사선 요법을 동시에 수반했을 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 본제는 방사선에 감작성이 있는 것이 확인되었다. 단독 임상 시험 결과 비소세포폐암 환자에 연속 6주까지 치료용 흉부 방사선요법과 병행하여 이 약 1000 mg /m<sup>2</sup> 을 투여하였을 때 특히 다량의 방사선요법(투여용적 중앙값:4.795cm<sup>3</sup> )을 받은 환자에서 치명적인 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 일주일 이상 지난 후에 투여한다.

이 약과 병용하거나 병용 수반하지 않은 경우라도 방사선 요법으로 인해 대상 조직에 대한 손상이(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 분비되는지는 알려지지 않았다.

그러나 이 약은 동물실험에서 수정란, 태자에 독성이 있으며 기형 유발, 태자 생존율 저하, 발달 지연 등을 초래한다는 것이 증명되었으므로, 임신과 수유중에는 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. 고령자에 대한 투여

65세 이상의 환자들도 이 약에 잘 견딘다. 나이가 이 약의 청소율과 반감기에 영향을 미치지만 고령 환자에 대하여 용량을 조정해야 한다는 증거는 없다. 일반적으로 젬시타빈의 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.

## 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 10 mg/m<sup>2</sup>/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 mg/m<sup>2</sup>/분 투여속도로 360분 투여하고 평가했다.

관찰된 독성으로는 골수 억제, 열성 호중구 감소증, 혈장 트랜스아미나제 농도 상승, 오심, 발진/표피 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/m<sup>2</sup> 까지 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 보조치료(supportivetherapy)를 받는다.

## 11. 적응상의 주의

이 약은 보존제가 포함되어 있지않은 0.9% 염화나트륨주사액에 녹여 사용한다. 이 약의 용해도를 고려하여 최대 40mg/mL의 농도로 녹일 수 있으며 그 이상의 농도에서는 불완전하게 녹으므로 사용할 수 없다.

200mg 또는 1g 바이알에 각각 최소 5mL 및 25mL의 0.9% 염화나트륨주사액을 넣고 잘 흔들어 녹인다. 이렇게 조제된 액은 최종 젬시타빈 농도가 38mg/mL이며, 조제시 최종 부피는 각각 200mg 바이알의 경우 5.26mL가 되고, 1 g 바이알의 경우 26.3mL가 된다. 이 약의 적당량을 위처럼 조제한 대로 투여하거나, 또는 0.9% 염화나트륨 주사액으로 최소0.1mg/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, 사용하고 남은 액은 버린다. 이 약의 조제액을 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 헹구어낸다. 동물시험에서 이 약의 접촉으로 급성피부자극은 나타나지 않았으나 피부 흡수를 통한 전신독성이 나타날 수 있다.

항암제의 적절한 취급과 처분과정을 고려해야 한다. 이와 관련하여 몇몇 지침이 간행되었으나 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 염색분체 교환시험에서 유전독성을 나타내지 않았으나, in vitro 마우스 림프종 세포의 TK forward mutation test, in vivo 마우스를 이용한 소핵시험에서 유전독성을 나타내어 치료상의 유익성이 사람에게 미치는 위험성을 상회한다고 판단되는 경우에만 주의깊게 투여하도록 한다.

2) 마우스를 이용한 생식독성시험에서 고용량 (0.5mg/kg) 투여시 수컷의 고환무게 감소, 정자형성저하, 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 등골격의 기형 및 변이와 내장 기형이 관찰되었다. 마우스를 이용한 주산 수유기 시험에서 F1의 발육(치아봉출, 이개개전, 정소하강) 지연 및 활동성이 감소되었다.

3) 동물을 이용한 장기간발암성 시험은 시행되지 않았다.

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

### 5) 약력학 성질

- 세포배양모델에서 세포독성 활성 : 젤시타빈은 cell phase 특이성을 나타내며, 일차적으로 DNA 합성(S-phase)단계의 세포를 죽이며, 일정조건에 G1/S-phase 경계에서의 세포 진행을 차단한다.

- 세포 대사 및 작용기전:

젬시타빈(dFdC)은 세포내에서 뉴클레오사이드 카이 네이스에 의해 active diphosphate (dFdCDP) 및 triphosphate (dFdCTP) nucleosides로 대사된다. 젬시타빈의 세포독성 작용은 dFdCDP와 dFdCTP의 두 작용에 의한 DNA 합성저해에 기인한 것으로 보인다. 첫째, dFdCDP는 DNA합성용 deoxynucleoside triphosphates를 만드는 반응의 촉매작용을 유일하게 맡고 있는 ribonucleotide reductase를 저해한다. dFdCDP가 이 효소를 저해함으로써, 일반적으로 deoxynucleoside 농도와 특히 dCTP농도가 감소된다. 둘째, dFdCTP가 DNA incorporation단계에서 dCTP와 경쟁한다 (self-potentiation). 따라서, 세포내 dCTP농도의 감소로 dFdCTP의 DNA incorporation이 가능해진다. 본질적으로 DNA polymerase epsilon이 젬시타빈을 제거할 수 없으며 성장하는 DNA 가닥을 복구하지 못한다. 젬시타빈이 DNA속에 결합한 후 성장하는DNA 가닥에 nucleotide 하나가 추가적으로 부착된다. 그 후 이후의 DNA 합성이 본질적으로 완전히 종료된다(masked chain termination). 젬시타빈이 DNA속에 결합한 후 apoptosis로 알려진 programmed cellular death를 유도하는 것으로 보인다.

6) 약동학 성질 : 젬시타빈은 주로 불활성 대사물질인 2'-deoxy-2',2'-difluorouridine (dFdU)로 대사되어 혈장으로부터 신속히 제거된다. 정맥투여량의 10% 미만이 소변에서 불변 젬시타빈으로 발견된다. 젬시타빈과 dFdU가 혈장에서 발견되는 유일한 화합물이며, 소변에서 발견된 약물관련 물질의 99%를 차지한다. 젬시타빈의 혈장단백결합은 무시해도 좋다.

단회투여 및 반복투여 연구에 대한 population pharmacokinetic analyses 결과 분포용적은 유의성 있게 성별의 영향을 받는 것으로 나타났다. 전신성 청소율은 연령과 성별의 영향을 받는다. 이러한 영향은 혈장 젬시타빈 농도 및 체순환에서 제거율 (반감기)의 차이를 가져온다. 전신성 청소율은 약 30 L/hr/m<sup>2</sup> -90 L/hr/m<sup>2</sup>의 범위에 있다. 권장 주입시간에 따라 반감기는 연령 및 성별 의존적으로 32-94분의 범위에 있다.