사용상의주의사항

1. 경고

1) 이 약은 암화학요법제 사용경험이 있는 의사의 감독 하에 투여하여야 한다. 합병증의 적절한 관리는 알맞은 진단과 치료 시설이 갖추어져 있을 때에만 가능하다.

2) 이 약은 기본 호중구수가 1,500 cells/mm^3미만인 환자에는 투여하지 않는다. 중증이고 감염과 사망을 초래할 수 있는 골수억제(주로 호중구감소증)의 발생을 모니터링 하기 위해 이 약을 복용하는 모든 환자를 대상으로 말초 혈액 혈구수를 자주 측정하여야 한다.

3) 다른 세포독성이 있는 약물과 마찬가지로 이 약은 중증의 골수억제를 일으킬 수 있다. 이 약을 투여 받은 환자의 5 %에서 패혈증을 유도하는 골수억제가 보고되었고 패혈증으로 인한 사망이 보고된 바 있다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것.

1) 이 약 또는 이 약의 구성성분에 과민반응을 보인 병력이 있는 환자

2) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성, 수유부

3) 첫 번째 코스를 시작하기 전에 이미 심각한 골수 억제(호중구 기저치가 1,500 cells/mm^3 미만이거나 혈소판 수치가 100,000/mm^3 이하)가 있는 환자

3. 다음의 환자에는 신중히 투여할 것.

1) 종양 출혈의 위험이 증가된 환자

2) 간기능장애 환자

3) 신기능장애 환자

4. 이상반응

이상반응을 기관계 및 발현빈도 분류하여 정리하였다. 발현빈도는 다음과 같이 정의한다.

(매우 자주(≥1/10), 자주(≥1/100, <1/10), 때때로(≥1/1,000, <1/100), 드물게(≥1/10,000, <1/1,000), 매우 드물게(<1/10,000, 개별적인 보고 및 빈도가 알려지지 않은 이상반응 포함))

난소암 및 소세포폐암 : 다음은 이 약으로 치료를 받고 있는 전이성 난소암 환자 453명과 소세포폐암 환자 426명에서 유발된 이상반응으로 주된 혈액학적 이상반응(표 1)과 15 % 이상의 환자에서 나타난 비혈액학적 이상반응(표 2)을 나타내었다. 이들 임상시험에서 전처치제들은 필수적으로 사용되지 않았다.

표 1. 혈액학적 이상반응

혈액학적 이상반응	환자 879명 중 발현율%	코스(4,124명) 중 발현율%
호중구감소증 < 1,500 cells/mm^3 < 500 cells/mm^3	 97 78	 81 39
백혈구감소증 < 3,000 cells/mm^3 < 1,000 cells/mm^3	 97 32	 80 11
혈소판감소증 < 75,000/mm^3 < 25,000/mm^3	 69 27	 42 9
빈혈 < 10 g/dL < 8 g/dL	 89 37	 71 14
혈소판 수혈	15	4
적혈구 수혈	52	22

표 2. 비혈액학적 이상반응

비혈액학적 이상반응	발현율(%) - 모든 등급		발현율(%) - 3등급		발현율(%) - 4등급	
	환자 (879)	코스 (4124)	환자 (879)	코스 (4124)	환자 (879)	코스 (4124)
감염 패혈증 또는 발열/호중구감소증을 동반한 감염*	43	15	NR	NR	23	7
대사 및 영양 식욕부진	19	9	2	1	<1	<1
신경계 두통	18	7	1	<1	<1	0
호흡기계, 흉부, 종격 호흡곤란 기침	22 15	11 7	5 1	2 <1	3 0	1 0
위장관계 구역(중증일수 있음) 구토(중증일수 있음) 설사(중증일수 있음) 변비 복통 구내염	64 45 32 29 22 18	42 22 14 15 10 8	7 4 3 2 2 1	2 1 1 1 1 <1	1 1 1 1 2 <1	< 1 < 1 < 1 < 1 < 1 < 1

피부 및 피하조직 탈모 발진**	 49 16	 54 6	 NA 1	 NA <1	 NA 0	 NA 0
전신 및 투여부위 피로 발열 통증*** 무력증	 29 28 23 25	 22 11 11 13	 5 1 2 4	 2 <1 1 1	 0 <1 1 2	 0 <1 <1 <1

NA=해당되지 않음

NR=별도 보고되지 않음

* 등급 1의 패혈증 또는 감염을 포함하지 않음.

** 발진은 가려움, 홍반성 발진, 두드러기, 피부염, 수포성 발진, 반구진성 발진 등을 포함한다.

*** 통증은 체통, 등통, 골격통 등을 포함한다.

표 3은 난소암 대상으로 한 이 약과 Paclitaxel 비교 임상시험에서 나타난 3/4등급의 혈액학적 이상반응과 주요 비혈액학적 이상반응을 나타낸다. Paclitaxel을 복용한 환자에게는 코르티코스테로이드, 디펜하이드라민 및 히스타민 type 2 수용체 차단제와 같은 전처치제를 필수적으로 사용하였으나, 이 약을 복용한 환자에 대해서는 이러한 전처치 약물을 필수적으로 투여하지 않았다.

표 3. 난소암 환자를 대상으로 한 이 약과 Paclitaxel 비교 임상시험에서 나타난 이상반응

이상반응(%)	이 약		Paclitaxel	
	환자 (n=112)	코스 (n=597)	환자 (n=114)	코스 (n=589)
혈액학적 등급3/4	%	%	%	%
호중구감소증(등급 4) (<500 cells/mm^3) 빈혈(등급 3/4) (Hgb<8 g/dL) 혈소판 감소증(등급 4) (<25,000 plts/mm^3) 발열/호중구감소증(등급 4)	 80 41 27 23	 36 16 10 6	 21 6 3 4	 9 2 <1 1
비혈액학적 등급 3/4	%	%	%	%
감염 입증된 패혈증 패혈증과 관련된 사망	 5 2	 1 NA	 2 0	 <1 NA
대사 및 영양 식욕부진	 4	 1	 0	 0
신경계 두통	 1	 <1	 2	 1
호흡기계, 흉부, 종격 호흡곤란	 6	 2	 5	 1

위장관계				
복통	5	1	4	1
변비	5	1	0	0
설사	6	2	1	<1
장폐색	5	1	4	1
구역	10	3	2	<1
구내염	1	<1	1	<1
구토	10	2	3	<1
간/담도계				
간효소치 증가^	1	<1	1	<1
피부 및 피하 조직				
발진*	0	0	1	<1
근골격계, 결합조직, 뼈				
관절통	1	<1	3	<1
전신 및 투여부위				
피로	7	2	6	2
권태	2	<1	2	<1
무력증	5	2	3	1
가슴통증	2	<1	1	<1
근육통	0	0	3	2
통증**	5	1	7	2

^ 간효소치 증가는 AST, ALT 및 간 효소의 증가 등을 포함한다.

* 발진은 가려움, 홍반성 발진, 두드러기, 피부염, 수포성 발진, 반구진성 발진 등을 포함한다.

** 통증은 체통, 등통, 골격통 등을 포함한다.

다음 표 4는 소세포폐암 환자를 대상으로 한 이 약과 CAV(시클로포스파미드, 독소루비신, 빈크리스틴) 비교임상시험에서 나타난 3/4등급의 혈액학적 이상반응과 주요 비혈액학적 이상반응을 나타낸다. CAV(시클로포스파미드, 독소루비신, 빈크리스틴)를 복용한 환자에게는 코르티코스테로이드, 디펜하이드라민 및 히스타민 type2 수용체 차단제와 같은 전처치를 필수적으로 실시하였으나, 이 약을 복용한 환자에 대해서는 이러한 전처치 약물을 필수적으로 투여하지 않았다.

표 4. 소세포폐암 환자를 대상으로 한 이 약과 CAV(시클로포스파미드, 독소루비신, 빈크리스틴) 비교임상시험에서 나타난 이상반응

	이 약		CAV	
	환자 (n=107)	코스 (n=446)	환자 (n=104)	코스 (n=359)
혈액학적 등급3/4				
호중구감소증(등급4)				
(<500 cells/mm^3)	%	%	%	%
빈혈(등급3/4)(Hgb < 8 g/dL)	70	38	72	51
혈소판감소증(등급4)	42	18	20	7
(<25,000 plts/mm^3)	29	10	5	1
발열/호중구감소증(등급 4)	28	9	26	13
비혈액학적 등급 3/4	%	%	%	%

감염 입증된 패혈증 패혈증과 관련된 사망	5 3	1 NA	5 1	1 NA
대사 및 영양 식욕부진	3	1	4	2
신경계 두통	0	0	2	<1
호흡기계, 흉부, 종격 호흡곤란 기침 폐렴	9 2 8	5 1 2	14 0 6	7 0 2
위장관계 복통 변비 설사 구역 구내염 구토	6 1 1 8 2 3	1 <1 <1 2 <1 <1	4 0 0 6 1 3	2 0 0 2 <1 1
간/담도계 간효소치 증가^	1	<1	0	0
피부/피하조직 발진*	1	<1	1	<1
전신 및 투여부위 피로 무력증 통증**	6 9 5	4 4 2	10 7 7	3 2 4

^간효소치 증가는 AST, ALT 및 간 효소의 증가 등을 포함한다.

*발진은 가려움, 홍반성 발진, 두드러기, 피부염, 수포성 발진, 반구진성 발진 등을 포함한다.

**통증은 체통, 등통, 골격통 등을 포함한다.

자궁경부암 : 자궁경부암 환자를 대상으로 한 이 약·시스플라틴의 병용투여(3주마다 이 약 0.75 mg/m^2/day로 1, 2, 3일째 투여 받고, 1일째 시스플라틴 50 mg/m^2을 병용투여)와 시스플라틴(3주마다 1일째에 시스플라틴 50 mg/m^2투여)과의 비교임상시험에서, 가장 일반적인 용량 제한 독성은 골수억제였다. 자궁경부암 환자에서 나타난 혈액학적 이상반응(표 5)과 비혈액학적 이상반응(표 6)을 나타내었다.

표 5. 혈액학적 이상반응

혈액학적 이상반응	이 약과 시스플라틴의 병용투여 (n=140)	시스플라틴 (n=144)
빈혈 모든 등급(Hgb < 12 g/dL) 등급 3(Hgb < 8-6.5 g/dL) 등급 4(Hgb < 6.5 g/dL)	 131(94 %) 47(34 %) 9(6 %)	 130(90 %) 28(19 %) 5(3 %)
백혈구감소증 모든 등급(<3,800 cells/mm^3)	 128(91 %)	 48(30 %)

등급 3(<2,000 ~ 1,000 cells/mm^3) 등급 4(<1,000 cells/mm^3)	58(41 %) 35(25 %)	1(1 %) 0(0 %)
호중구감소증 모든 등급(<2,000 cells/mm^3) 등급 3(<1,000 ~ 500 cells/mm^3) 등급 4(<500 cells/mm^3)	125(89 %) 36(26 %) 67(48 %)	28(19 %) 1(1 %) 1(1 %)
혈소판감소증 모든 등급(<130,000 cells/mm^3) 등급 3(<50,000 ~ 10,000 cells/mm^3) 등급 4(<10,000 cells/mm^3)	104(74 %) 36(26 %) 10(7 %)	21(15 %) 5(3 %) 0(0 %)

표6. 환자 중 5 % 이상에서 경험한 비혈액학적 이상반응*

이상반응	이 약과 시스플라틴의 병용투여 (n=140)			시스플라틴 (n=144)		
	모든 등급†	등급3	등급4	모든 등급	등급3	등급4
전신 및 투여부위						
체질병‡	96(69%)	11(8%)	0	89(62%)	17(12%)	0
통증§	82(59%)	28(20%)	3(2%)	72(50%)	18(13%)	5(3%)
위장관계						
구토	56(40%)	20(14%)	2(1%)	53(37%)	13(9%)	0
구역	77(55%)	18(13%)	2(1%)	79(55%)	13(9%)	0
구내염-인두염	8(6%)	1(<1%)	0	0	0	0
기타	88(63%)	16(11%)	4(3%)	80(56%)	12(8%)	3(2%)
피부	67(48%)	1(<1%)	0	29(20%)	0	0
대사-실험실적	55(39%)	13(9%)	7(5%)	44(31%)	14(10%)	1(<1%)
비뇨생식계	51(36%)	9(6%)	9(6%)	49(34%)	7(5%)	7(5%)
신경계						
신경병증	4(3%)	1(<1%)	0	3(2%)	1(<1%)	0
기타	49(35%)	3(2%)	1(<1%)	43(30%)	7(5%)	2(1%)
감염-열성호중구감소증	39(28%)	21(15%)	5(4%)	26(18%)	11(8%)	0
심혈관계	35(25%)	7(5%)	6(4%)	22(15%)	8(6%)	3(2%)
간	34(24%)	5(4%)	2(1%)	23(16%)	2(1%)	0
폐	24(17%)	4(3%)	0	23(16%)	5(3%)	3(2%)
혈관계						
출혈	21(15%)	8(6%)	1(<1%)	20(14%)	3(2%)	(<1%)
혈액응고	8(6%)	4(3%)	3(2%)	10(7%)	7(5%)	0
근골격계	19(14%)	3(2%)	0	7(5%)	1(<1%)	1(<1%)
알레르기-면역	8(6%)	2(1%)	1(<1%)	4(3%)	0	1(<1%)
내분비계	8(6%)	0	0	4(3%)	2(1%)	0
유성생식기능	7(5%)	0	0	10(7%)	1(<1%)	0
안구-시력	7(5%)	0	0	7(5%)	1(<1%)	0

자료는 NCI 일반독성기준 v.2.0을 사용하여 수집되었다.

* 시험에 적합하여 치료 받은 환자들을 포함

†등급 1 ~ 4. 연구자가 5등급이라고 지정한 사망이 3명의 환자에서 발생하였다. 첫번째 환자는 약물관련 혈소판감소증이 악화된 5등급의 출혈이었다. 두번째 환자는 치료와는 관련이 없으나 치료에 의해 증상이 악화되었을 수 있는 장폐색, 심장정지, 흉막삼출, 호흡부전을 경험하였다. 세번째 환자는 폐색전증과 성인호흡곤란증후군을 경험하였고, 후자는 간접적으로 치료와 관련이 있었다.

‡체질병은 피로(졸음증, 권태, 무력증), 발열(호중구감소증의 부재시), 경직, 오한 및 발한, 체중증가 또는 감소를 포함한다.

§통증은 복통이나 경련, 관절통, 뼈통증, 가슴통증(비심장 및 비흉막), 월경통, 성교통증, 귀앓이, 두통, 간 통증, 근육통, 신경병증성 통증, 방사선에 기인한 통증, 골반통, 흉막통, 직장 또는 직장 주위 통증, 암성 통증을 포함한다.

1) 혈액학 : 골수 억제(주로 호중구감소증)는 이 약의 용량을 제한시키는 주요 독성이다. 호중구감소증은 시간이 지남에 따라 누적되지 않는다. 이 약의 골수 억제에 대한 자료는 다음을 근거로 한 것이다.

- 이 약을 1.5 mg/m^2/day로 5일간 단독 투여 받은 전이성 난소암 또는 소세포폐암 환자 879명

- 이 약을 0.75 mg/m^2/day로 1, 2, 3일째 투여 받고, 1일째 시스플라틴 50 mg/m^2을 병용투여 받은 자궁경부암 환자 140명

(1) 호중구감소증

① 난소암 및 소세포폐암 : 중증의 호중구감소증(4등급, < 500 cells/mm^3)은 제1치료 코스 동안 60 %의 환자와 전체 치료 코스 중 39 %에서 나타났으며 지속기간의 중간 값은 7일이었다. 호중구수의 최저치는 12일째(중간값)에 나타났다. 치료와 관련하여 패혈증 또는 발열을 수반한 호중구감소증은 환자의 23 %에서 나타났으며 1 %에서 패혈증은 치명적이었다.

② 자궁경부암 : 등급 3 및 4의 호중구감소증이 각각 26 %, 48 %에서 나타났다.

(2) 혈소판감소증

① 난소암 및 소세포폐암 : 혈소판감소증(4등급, < 25,000/mm^3)은 환자의 27 %에서, 치료코스 중 9 %에서 나타났고 지속기간의 중간 값은 5일이었으며 혈소판 최저치는 15일째(중간값)에 나타났다. 환자의 15 %와 코스 중4 %에 혈소판 수혈이 행해졌다.

② 자궁경부암 : 등급 3 및 4의 혈소판감소증이 각각 26 %, 7 %에서 나타났다.

(3) 빈혈

① 난소암 및 소세포폐암 : 중증의 빈혈(3/4등급, < 8 g/dL)은 환자의 37 %와 코스 중 14 %에서 나타났다. 최저치 중간값은 15일째에 나타났다. 52 %의 환자와 코스 중 22 %에서 수혈이 필요했다.

② 자궁경부암 : 등급 3 및 4의 혈소판감소증이 각각 34 %, 6 %에서 나타났다.

(4) 자주 범혈구감소증이 보고되었다. 중증 출혈(혈소판 감소증과 관련됨)이 보고된 적이 있으나 빈도는 알려지지 않았다.

난소암에서의 전체 처치 관련 사망률은 1 %였고 소세포폐암환자를 대상으로 한 비교 연구에서의 처치 관련 사망률은 이 약에서 5 %였고, CAV(시클로포스파미드, 독소루비신, 빈크리스틴)에서 4 %였다.

2) 위장관계 : 매우 자주 설사, 구역, 구토(모두 중증일 수 있음), 복통, 변비 및 구내염이 보고되었다. 구역은 환자 중의 64 %(3/4등급의 경우 8 %)에서 발현되었고, 구토는 45 %의 환자(3/4 등급의 경우 6 %)에서 나타났다. 이 약 투여 환자에게 예방 목적의 항구토제는 일정하게 사용하지 않았다. 환자의 32 %에서 설사(3/4등급 4 %), 29 %에서 변비(3/4등급 2 %), 22 %에서 복통(3/4등급 4 %)이 나타났다. 3/4등급의 복통은 난소암 환자에서 6 %였고 소세포폐암 환자에서 2 %였다.

경구용 토포테칸에 대한 임상시험에서 약물 관련 설사의 전체 발생률은 22 %였으며 이 중 3등급은 4 %, 4등급은 0.4 %였다. 약물 관련 설사는 65세 미만 환자군(19 %)에 비해 65세 이상 환자군(28 %)에서 더 자주 발생했다. 정맥 주사시 65세 이상인 환자군에서 약물 관련 설사 발생률은 10 %였다.

치명적인 호중구감소성결장염을 포함하는 호중구감소성결장염이 토포테칸으로 인한 호중구감소증의 합병증으로서 발생한 것이 보고되었다.

3) 피부/피하조직 : 환자의 31 %에서 탈모(2등급)가 나타났다.

4) 신경계 : 두통(18 %)은 신경독성 중 가장 빈번하게 보고되었다. 7 %의 환자에서 감각이상이 나타났으나 일반적으로 1등급이었다.

5) 간/담도계 : 1등급의 일시적인 간 효소의 상승이 환자의 8 %에서 나타났다. 3/4등급의 현저한 상승은 4 %였다. 3/4등급의 빌리루빈의 상승은 환자의 2 % 이내에서 나타났다.

6) 호흡기계, 흉부, 종격 : 3/4등급의 호흡곤란이 난소암 환자의 4 %에서, 소세포폐암 환자의 12 %에서 발생하였다. 드물게 간질성폐질환(ILD)이 보고되었다.

7) 전신 및 투여 부위 : 매우 자주 무력증, 피로, 발열, 자주 권태감, 매우 드물게 혈관밖 유출(이와 관련한 반응들은 경증이었으며 일반적으로 특별한 치료를 요하지 않았다)이 보고되었다.

8) 대사 및 영양 : 매우 자주 식욕 부진(중증일 수 있음)이 보고되었다.

9) 면역 체계 : 자주 발진을 포함한 과민반응이 보고되었다.

10) 국외 시판 후 이상반응 : 상기에 포함되지 않는 이상반응은 다음과 같다.

(1) 피부/부속기 : 드물게 중증의 피부염과 중증의 가려움증이 나타났다.

(2) 전신 : 때때로 알레르기 반응, 드물게 아나필락시스모양 반응 및 혈관부종이 나타났다.

(3) 자발적 보고 및 문헌 사례로부터 확인된 약물이상반응 : 이 약의 자발적 보고 및 문헌 사례를 통한 시판 후 경험에서 다음과 같은 약물이상반응이 확인되었다. 이러한 약물이상반응은 불분명한 크기의 인구 집단에서 자발적으로 보고되었기 때문에 신뢰성 있는 빈도 추정이 가능하지 않으므로 빈도 불명으로 분류하였다. 약물이상반응은 MedDRA 기관계 분류에 따라 작성되었다. 각 기관계 분류 내에서는 약물이상반응의 중증도가 감소하는 순으로 나열되었다.

① 위장관장애 : 위장관천공

② 전신장애 및 투여부위상태 : 점막염증

③ 면역계장애: 아나필락시스 반응

④ 혈관림프계장애: 중증 출혈 (혈소판감소증과 관련됨)

11) 국내 시판후 조사결과

(1) 국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 전이성 난소암과 재발성 소세포폐암 환자 630명을 대상으로 실시한 시판후 조사결과 이상반응의 발현증례율은 인과관계와 상관없이 55.24 %(348명, 1,150건/630명)로 보고되었다.

(2) 약과의 인과관계에 상관없이 35명에서 중대한 이상반응으로 과립구감소증 22건 백혈구감소증 10건, 혈소판감소증, 패혈증, 호흡곤란 각 6건, 폐렴 4건, 두통 3건, 빈혈, 간효소 증가 각 2건, 장폐색증(마비성), 무력, 복수, 가슴통증, 저나트륨혈증, 사고이상, 빈맥, 저혈압, 고혈압, 칸디다혈증이 각 1건씩 보고되었다.

(3) 기 허가사항에 기재되어 있지 않은 이상반응으로 저칼륨혈증 3건, 저나트륨혈증 각 2건, 자반병, 구갈, 딸꾹질, 복수, 안면홍조, 대상포진, 알부민-글로불린비 이상, BUN 증가, 신부전(급성), 비단백질소 증가, 빈맥, 세동(심방성), 고혈압, 칸디다혈증이 각 1건씩 보고되었다.

5. 일반적 주의

1) 이 약의 수술요법 또는 방사선 요법으로 치료되지 않는 Ⅳ-B기, 재발성, 지속성 자궁경부암의 치료에 관한 유효성은 시스플라틴(매 3주마다 1일째에 시스플라틴 50 mg/m^2 투여)과의 3상 비교임상시험의 생존율 증가에 근거한다.

2) 이 약은 환자의 기본 호중구가 1,500 cells/mm^3, 혈소판이 100,000/mm^3 이상일 때 투여한다. 이 약을 사용하여 치료 시에는 말초 혈액 세포 수를 자주 모니터링해야 한다. 환자의 호중구수가 1,000 cells/mm^3, 혈소판이 100,000/mm^3, 헤모글로빈치가 9.0 g/dL 이상으로 회복된 후 다음 치료코스를 시작한다(필요하면 수혈과 함께). 이 약과 시스플라틴을 병용투여 하였을 때, 중증의 골수독성이 보고되었다.

3) 이 약에 의한 본의 아닌 내출혈은 부종이나 멍과 같은 경증 국소반응과만 관련된다.

4) 다른 화학요법제와 마찬가지로, 이 약은 무력증과 피로를 유발할 수 있다. 만약 이러한 증상이 발생하면 운전이나 기계조작에 대한 주의가 필요하다.

5) 혈액학적 독성은 용량과 관련이 있으므로 혈소판을 포함한 전체 혈구수를 주기적으로 모니터링하여야 한다.

6) 이 약으로 인해 발생한 호중구감소증은 호중구감소성결장염을 유발할 수 있다. 호중구감소성결장염으로 인한 사망이 이 약으로의 임상 시험에서 보고된 적이 있다. 발열, 호중구감소증 및 이에 합당한 소견을 보이는 복통이 나타나는 환자에서는 호중구감소성결장염의 발생 가능성을 고려하여야 한다.

7) 이 약은 간질성폐질환(ILD)의 보고와 연관되어 있었고, 그 중 일부는 치명적이었다. 내재성 위험 요인들은 간질성폐질환, 폐섬유화, 폐암, 흉부의 방사성 노출 및 호흡독성 약물 및/또는 집락자극인자(CSF)의 사용을 포함한다. 환자들은 간질성폐질환을 나타내는 폐 관련 증상들(예, 기침, 발열, 호흡곤란 및/또는 저산소증)에 대해 모니터링 되어야 하고, 만약 간질성폐질환의 새로운 진단이 확인되면 이 약의 사용을 중단하여야 한다.

8) 이 약 단독 치료 및 시스플라틴과의 병용 치료는 주로 임상적으로 관련이 있는 혈소판감소증과 연관되어 있다. 종양 출혈이 증가한 환자 등에 이 약 처방 시 이러한 사항을 고려해야 한다.

9) 이 약을 다른 세포독성 치료제와 병용하여 투여할 경우 용량 조절이 필요할 수 있다.

6. 상호작용

1) 이 약과 G-CSF의 동시 투여로 호중구감소증의 기간을 연장할 수 있으므로, G-CSF를 투여할 경우 G-CSF 투여는 코스의 6일째 되는 날(이 약 투여종료 후 24시간 이후)에 투여한다.

2) 1상 임상시험에서, 이 약과 시스플라틴을 병용 투여하였을 때, 골수 억제가 더욱 심각하였다. 시스플라틴 50 mg/m^2과 이 약 1.25 mg/m^2/day × 5일을 병용 투여한 한 연구에서, 3명중 1명의 환자에서 12일간 중증의 호중구 감소를 나타났으며 다른 한 환자는 호중구감소성패혈증으로 사망하였다.

3) 다른 골수억제성 세포독성 제제와 마찬가지로, 이 약과 다른 세포독성 제제(예, Paclitaxel 또는 에토포시드)를 병용 투여할 때에는 더 심한 골수억제가 나타나므로 감량이 요구된다. 그러나 백금제제(예, 시스플라틴 또는 카보플라틴)와 병용 투여시에는, 백금제제가 이 약 사용의 1일 또는 5일에 투여 되었는지에 따라 특징적인 순서 의존적 상호작용이 나타난다. 만약 시스플라틴이나 카보플라틴이 이 약 투여 1일째 투여되었다면, 이 약 투여 5일째에 백금제제와 함께 투여할 수 있는 용량에 비해 더 적은 용량을 투여하여야 한다.

1차 화학요법 환자를 대상으로 한 임상 1/2상에서 연구된 용량과 투여 일정에 대한 예는 다음과 같다 :

(1) 1일째 시스플라틴 50 mg/m^2과 1 ~ 5일에 토포테칸 0.75 mg/m^2/day

(2) 5일째 시스플라틴 50 mg/m^2과 1 ~ 5일에 토포테칸 1.25 mg/m^2/day

(3) 1일째 카보플라틴[AUC 5(Clavert formula)]과 1 ~ 5일 토포테칸 0.5 mg/m^2/day

(4) 5일째 카보플라틴[AUC 5(isotope creatinine clearance)]과 1 ~ 5일 토포테칸 1.0 mg/m^2/day

4) 이 약은 사람의 CYP-450을 억제하지 않는다. 대상군 임상에서, 그라니세트론, 온단세트론, 모르핀 또는 코르티코스테로이드와 병용투여(다른 투여 경로 또는 다른 투여 라인)하는 것은 이 약의 약동학에 유의성 있는 영향을 나타내지 않았다.

5) 이 약(0.75 mg/m^2/day 용량을 연속 5일 투여)과 시스플라틴(1일째에 60 mg/m^2/day 투여)을 13명의 난소암 환자에게 투여시 5일째에 토포테칸의 평균 혈장 청소율은 1일째에 비해 약간 감소하였다. 그 결과 토포테칸의 전신 노출은 AUC 및 Cmax로 측정하였을 때 5일째에 각각 12 %(95 % 신뢰구간 ; 2 %, 24 %) 및 23 %(95 % 신뢰구간 ; -7 %, 63 %)까지 증가하였다. 자궁경부암 환자에게 이 약(0.75 mg/m^2/day 용량을 연속 3일 투여)과 시스플라틴(1일째에 50 mg/m^2/day 투여)을 병용 투여했을 때에 대한 약동학 자료는 없다.

6) 이 약은 ABCG2(BCRP) 및 ABCB1(P-glycoprotein)의 기질이다. 이 약 경구제제를 ABCB1 및 ABCG2의 저해제(예, elacridar)와 병용 투여하였을때 이 약의 노출이 증가하였다. Elacridar가 이 약 정맥 주사 제제의 약동학에 미치는 영향은 이 약 경구제제에 대해 미치는 영향보다 훨씬 적었다.

7. 임부, 수유부 및 임신할 가능성이 있는 환자에 대한 투여

1) 임부 : 전임상 시험에서 이 약은 배자 독성 및 태자 독성이 있음이 증명되었다. 다른 세포독성 치료제와 마찬가지로 이 약을 임부에게 투여시 태아에 위해를 끼칠 수 있으므로 이 약은 임부에게 금기이다. 만약 이 약을 임부에게 투여하거나, 투여 중 임신하게 되면 태아에 치명적인 위험이 있음을 경고하고 임신 가능성이 있는 여성에게 투여시 이 약으로 치료를 받는 동안 피임하여야 하며 임신한 경우에는 이를 즉시 의사에게 알리도록 권고하여야 한다. 토끼에게 0.10 mg/kg/day(mg/m^2으로 하였을 때 임상적 용량과 유사 용량)을 임신 6일부터 20일까지 투여하는 것은 모체독성과 배자사망 및 태자 체중 감소의 원인이 되었다.

랫트에게 0.23 mg/kg/day(mg/m^2으로 하였을 때 임상적 용량과 유사 용량)을 교배 전부터 임신 6일까지 총 14일간 투여하였을 때, 태자 흡수, 소안구증, 착상 전 소실 및 경증의 모체독성의 원인이 되었다. 랫트의 임신 6일부터 17일까지 0.10 mg/kg/day(mg/m^2으로 하였을 때 임상적 용량의 1/2에 해당하는 용량)을 투여하는 것은 착상 후 사망의 원인이 되었다. 이 용량은 태자의 총 기형 발생율을 증가시켰다. 가장 많이 나타난 기형은 눈(소안구증, 무안구증, 망막에 로제태 생성, 망막결손증, 안구일소증), 뇌(측면 및 제3 뇌실의 확장), 두 개골, 척수기형이 발생되었다.

2) 수유부 : 이 약 투여시 약물이 모유로 이행되는지의 여부는 알려져 있지 않다. 수유 중에는 이 약을 투여해서는 안된다.

3) 임신할 가능성이 있는 여성은 이 약으로 치료를 시작하기 전 임신여부를 확인해야 한다. 모든 세포독성 화학요법제와 동일하게, 임신할 가능성이 있는 여성은 이 약의 치료 기간과 마지막 투여 후 6개월 동안 효과적인 피임법을 사용하여야 한다. 남성의 경우 이 약의 치료 기간과 치료를 중단한 후 최소 3개월 동안 성관계 중 콘돔을 사용해야 한다.

8. 소아에 대한 투여

유·소아에 대한 안전성·유효성은 확립되어 있지 않다.

9. 고령자에 대한 투여

이 약의 임상시험에서 전이성 난소암 또는 소세포폐암 환자 879명 중에, 32 %가(n = 281) 65세 이상이었고, 3.8 %(n = 33)가 75세 이상이었다. 이 약의 무작위배정 임상시험에서, 이 약과 시스플라틴을 병용투여받은 Ⅳ-B기 또는 재발성 또는 불응성 자궁경부암 환자 140명 중에 6 %(n = 9)가 65세 이상이었고, 3 %(n = 4)가 75세 이상이었다. 고령자와 젊은 성인 간에 있어서 전반적으로 안전성과 유효성의 차이는 없었고, 보고된 다른 임상경험에서도 고령자와 젊은 성인 간에 반응의 차이가 확인되지 않았으나, 몇몇 고령자에서 감수성이 더 크다는 점은 배제할 수 없다. 고령자에서 이 약의 약물동태학적 측면에서의 명백한 차이는 없었으

나, 연령에 따른 신기능의 감소는 고려되었다. 이 약은 대체로 신장을 통해 배설되는 것으로 알려져 있으며, 이 약에 대한 독성 반응의 위험은 신기능이 손상된 환자에서 증가할 수 있다. 고령자들은 신기능이 감소될 수 있으므로 용량 선택시 주의하여야 하고, 신기능을 모니터링하는 것이 유용할 수 있다.

10. 과량투여시의 처치

이 약을 정맥내 투여한 환자에서 과량투여(처방용량의 최대 10배)가 보고되었다. 과량투여시 주요 합병증은 골수억제 및 구내염이다. 과량투여시 관찰된 증상 및 징후는 이 약과 연관이 있는 것으로 알려진 이상반응과 일치하였다(“4.이상반응” 참조). 또한, 과량투여 이후 간 효소의 증가 및 점막염이 보고되었다.

이 약 과량 투여시 해독제로 알려진 것은 없다. 임상적 지시에 따라 추가적인 관리가 이루어져야 한다.

3주 코스의 투여 1일째 17.5 mg/m^2을 단회 투여하려던 환자 1명에게 35 mg/m^2을 단회 투여하였다. 이 환자에서 중증의 호중구감소증(최저치 320 cells/mm^3)이 14일 후에 나타났으나 아무 이상 없이 회복되었다.

이 약의 단회 정맥 주입에 대한 마우스의 LD10은 75 mg/m^2(CI 95% : 47 ~ 97)이다.

11. 적용상의 주의

1) 이 약에는 방부제가 들어있지 않으므로 이 약을 주사용수에 용해한 후 바로 사용해야 하나 그렇지 않은 경우 2 ~ 8 ^{o}C에서 냉장 보관하되 24시간이 지나면 폐기한다. 이 약의 최종 희석액은 24시간 이내에 주입하는 것이 권장된다.

2) 사용 및 취급상의 주의사항

(1) 이 약은 반드시 주사용수 4 mL에 용해한 후 사용 전에 추가적으로 더 희석하여야 한다.

(2) 이 약 4 mg 바이알은 주사용수 4 mL에 용해하여야 한다. 이 용액의 토포테칸 농도는 1 mg/mL이다. 최종농도가 25 ~ 50 mcg/mL가 되도록 정맥 주입용 생리식염 주사액 또는 정맥 주입용 5 % 포도당 주사액 적량을 더하여 추가적인 희석을 해야 한다.

(3) 항암제의 적절한 취급과 폐기에 대하여 다음 사항을 포함하는 일반적인 절차를 적용하여야 한다.

① 취급자는 약물의 용해에 대하여 교육 받아야 한다.

② 임부는 이 약의 취급자 대상에서 제외되어야 한다.

③ 이 약을 용해하는 과정 동안 취급자는 마스크, 고글, 장갑 등을 포함한 보호복을 착용하여야 한다.

④ 장갑을 포함하여 투여 및 세척에 사용되는 모든 장비는 고위험, 폐기물 백에 넣어 고열 소각하여야 한다. 액체 폐기물은 다량의 물과 함께 씻어 내린다.

(4) 이 약은 세포독성이 있는 항암제이므로 독성이 있는 다른 약물과 마찬가지로 장갑과 보호복을 착용하고 laminar flow 후드에서 조제한다.

(5) 이 약이 피부에 닿았을 경우에는 즉시 물과 비누로 완전히 닦고 점막에 닿았을 경우 물로 완전히 씻어낸다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

2) 30 ^{o}C 이하에서 햇빛과 열을 피하여 보관한다.

13. 기타

1) 동물실험에서 면역기능을 저하시키고 경미한 항원성을 나타내는 것으로 보고되었다.

2) 발암성/유전독성/수태능 감소 : 이 약의 발암성에 관한 연구는 실시되지 않았다. 다른 세포 독성 치료제들과 마찬가지로 그리고 이 약의 작용 기전의 결과로 인해 이 약은 in vitro에서 포유동물 세포(마우스 림포마 세포 및 사람 림프구)에 대하여, 그리고 in vivo에서 마우스 골수 세포에 대하여 유전독성이 있다. 이 약은 L5178Y 마우스 림포마 세포에 대해 돌연변이를 유발하였고, 대사 활성 여부와 관계없이 배양된 사람 림프구에 대해 염색체이상유발성을 나타냈다. 이 약은 또한 마우스 골수에 대해서도 염색체이상유발성을 나타냈다. 이 약은 박테리아 세포에 대해서는 돌연변이를 유발하지 않았다.