

사용상의 주의사항

1. 경고

유사약물인 시클로포스파미드와 펜토스타틴과의 병용 시 심독성이 나타나 사망한 증례 보고가 있으므로 이 약과 펜토스타틴을 병용하지 않는다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것.

- 1) 펜토스타틴을 투여 중인 환자
- 2) 급성감염 환자
- 3) 중증 골수기능저하 환자
- 4) 방광염 환자
- 5) 요로유출폐색 환자
- 6) 이 약의 성분에 대해 과민반응의 병력이 있는 환자
- 7) 임부 및 수유부
- 8) 중증 신장장애 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.

- 1) 간장애 환자(간장애가 악화될 수 있다.)
- 2) 신장 및 방광장애 환자(신장에서 출혈성 방광염이 악화될 수 있다.)
- 3) 수두 환자(치명적인 전신장애가 나타날 수 있다.)
- 4) 골수억제 환자(골수억제가 심하게 나타날 수 있다.)
- 5) 감염증의 합병증이 있는 환자(골수억제 작용에 따라 감염증이 악화될 수 있다.)
- 6) 고령자
- 7) 소아(이상반응의 발현에 특히 주의한다.)
- 8) 뇌증상 및 뇌전이 환자(진토제, 이노제 투여, 정기적인 혈액검사, 신기능 검사, 요의 상태 및 요의 침전물 등 환자를 정기적으로 관찰하여야 한다.)

4. 이상반응

환자 개인의 예민도, 질환의 종류 및 상태와 용량에 따라 다르게 나타날 수 있다. 이상반응 발생에 대한 처치 및 예방대책으로 약물 투여 전후에 적절한 처치를 필요로 한다.

- 1) 피부 : 탈모증은 매우 자주 나타나는 이상반응이다. 투여 용량과 투여 기간에 따른다. 환자의 100%까지 나타날 수 있지만 일반적으로 재생된다. 드물게 피부염, 매우 드물게 독성피부 반응으로 발전할 수 있다. 매우 드물게 방사선 치료에서 radiation recall syndrome이 보

고되었다.

- 2) 생식기계 : 알킬화제로서 이 약의 작용기전으로 인해 자주 정자 형성 손상의 원인이며, 드물게 비가역적인 경우 무정자증 그리고/또는 정자부족증의 원인이 된다. 때때로 비가역적 배란 장애는 무월경의 원인이며 여성 성호르몬의 수치를 감소시킨다는 보고가 있다.
때때로 월경이상 및 무정자증, 난소기능부전이 나타날 수 있다.
- 3) 혈액 및 림프계 : 범혈구 감소, 빈혈, 백혈구 감소, 혈소판 감소와 출혈 등이 나타날 수 있으므로 투여기간 중에 말초혈액을 관찰하여 이상이 확인되는 경우에는 투여간격의 연장, 감량, 휴약 등의 적절한 처치를 한다.
- 4) 신장 및 방광 : 출혈성 방광염, 배뇨장애 등이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고 이상이 확인되는 경우에는 감량, 휴약 등의 적절한 처치를 한다. 판코니증후군(fanconi's syndrome) 및 드물게 급성신부전이 나타날 수 있다. 신기능 검사치를 확인하는 등 충분히 관찰하여 이상이 확인되는 경우에는 투여를 중지하는 등의 적절한 처치를 한다. 병용약물 또는 전치료 약물로서 백금제제를 투여 받은 환자에게는 신기능저하에 대해 한쪽 신장을 갖고 있는 환자 및 소아는 특별히 주의하여야 한다.
단백뇨(5% 이상), 때때로 부종, BUN상승, 혈청전해질 이상(칼륨, 염소 등의 일과성 변동)과 혈청크레아티닌 상승, 크레아티닌 청소율 저하, 다뇨가 나타날 수 있다.
- 5) 신경정신계 : 드물게 환각, 착란 때때로 추체외로증상 및 의식장애를 동반한 경련발작, 헛소리 나타날 수 있으므로 이상이 확인되는 경우에는 투여를 중지하는 등의 적절한 처치를 한다.
권태감(5% 이상) 때때로 두통, 두중감, 어지러움, 불면, 무력감, 지각이상, 혀의 떨림, 정신활동저하가 나타날 수 있다.
- 6) 호흡기계 : 폐부종, 때때로 간질성폐렴이 나타날 수 있으므로 충분히 관찰하여 이상이 확인되는 경우 투여를 중지하는 등의 적절한 처치를 한다. 때때로 흉부불쾌감이 나타날 수 있다.
- 7) 심혈관계 : 심부전, 심실성 기외수축, 심방세동, 상실성 기외수축 등이 나타날 수 있으므로 충분히 관찰하여 이상이 확인되는 경우 투여를 중지하는 등의 적절한 처치를 한다. 때때로 빈맥, 부정맥, 심계항진이 나타날 수 있다.
- 8) 내분비계 : 저나트륨혈증, 저침투압혈증, 요중 나트륨 배출양 증가, 고장뇨, 경련, 의식장애 등을 동반한 항이뇨호르몬분비이상증후군(SIADH)이 나타날 수 있으므로 이 증상이 나타나는 경우 투여를 중지하고 수분섭취 제한 등 적절한 처치를 한다.
- 9) 소화기계 : 때때로 복통 및 구갈이 나타날 수 있다.
급성췌장염이 나타날 수 있으므로 충분히 관찰하여 복통, 혈청아밀라아제 수치의 상승 등의 이상이 확인되는 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.
구역, 구토는 매우 자주 용량 의존적 이상반응이며 환자의 약 50%에서 중등도에서 중증 형태로 나타났고 탈수가 생길 수 있다. 때때로 식욕부진, 설사, 변비와 드물게 점막염/구내염이 보고되었다.

제품명: 홀록산주1000밀리그램(이포스파마이드)

- 10) 감염 : 자주 감염이 보고 되었고, 때때로 폐렴, 패혈증 드물게 기침, 호흡곤란을 동반한 폐 질환과 매우 드물게 호흡부전, 간질성폐렴, 만성 간질폐렴성 섬유화, 중독성-알레르기성 폐 부종이 나타날 수 있다.
- 11) 면역계 : 임상적 소견으로 자주 발진, 발열, 저혈압, 드물게 과민반응, 매우 드물게 알레르기 반응이 아나필락시 속으로 발전할 수 있다.
- 12) 눈 : 드물게 시야 흐림, 시각 장애가 1건 보고되었다.
- 13) 간장 : 때때로 빌리루빈, AST, ALT, ALP 상승이 나타날 수 있다.
- 14) 과민반응 : 때때로 발진이 나타날 수 있다.
- 15) 기타 : 때때로 발열, 추위, 혈관통증이 나타날 수 있다.
- 16) 국내 시판 후 수집된 중대한 이상사례 분석·평가 결과 확인된 이상사례는 다음과 같다. 다만, 이로써 곧 해당성분과 다음의 이상사례 간에 인과관계가 입증된 것을 의미하는 것은 아니다.

o 전신 및 투여 부위 이상 : 다발기관부전

17) 국외 시판후 이상사례

신경계 : 이 약은 신경독성 발생 후 재투여되었다. 일부 환자들은 신경독성을 경험하지 않았으나 다른 일부 환자들은 신경독성(사망건 포함)이 재발하였다.

5. 일반적 주의

- 1) 생식가능 연령의 환자는 약물 투여 중과 약물투여 후 6개월 이상 피임을 하는 것이 바람직하다.
- 2) 치료를 시작하기 전에 원심성 요관의 흐름 장애를 배제하고, 감염을 치료하며, 전해질 균형 장애를 정정한다.
감염에 대한 저항력이 약화될 수 있으므로 적절한 시기에 항생제 및 항진균제를 투여하는 것이 추천되며, 수혈 및 감마글로불린을 투여할 수도 있다.
- 3) 일축성 신절제술을 받은 환자는 주의를 요한다.
- 4) 방광질환의 병력이 있었거나 하복부의 방사선 조사를 받은 경험이 있는 환자의 경우 또는 방광염 증상이 나타나는 경우에는 설피하이드릴을 함유하는 제제를 4시간마다, 그리고 이 약을 마지막으로 투여한 후 적어도 24시간 동안 방광에 점적한다.
출혈성 방광염을 일으킬 수 있으므로 투여기간 동안 및 투여 종료 후라도 당분간은 매일 규칙적인 요침사 검사를 한다. 또한, 예방을 위해 매일 4 L 이상의 음료수를 섭취하고 이뇨제를 보조로 투여하는 것이 바람직하다. 이 약을 투여하기 2일 전과 마지막 투여 후 최소 24시간 동안은 구연산염 복합체를 투여하여 요를 알칼리성으로 유지한다.
- 5) 간 및 심기능이 이 약 투여 초기에 정상이면 이 약 투여로 영향을 받지 않는다. 그러나 기능이 손상되었을 경우에는 정상기능으로 회복될 때까지 이 약 요법을 연기한다.
- 6) 고용량 투여 시 나타날 수 있는 구역, 구토를 예방 또는 경감시키기 위하여 페노치아진과

제품명: 홀록산주1000밀리그램(이포스파마이드)

같은 진토제를 투여한다.

- 7) 고용량 투여 시 나타나는 백혈구 감소는 마지막 주사 후 보통 5~10일 이내에 정상치로 회복된다.
- 8) 적혈구 및 혈소판이 감소될 수 있으므로 일정한 간격으로 혈액검사를 실시한다.
- 9) 이 약을 다른 항암제와 병용 시, 특히 방사선 조사를 하였을 경우 간정맥폐색성질환(HVOD)의 발현에 주의하여야 한다.
- 10) 소아 및 생식가능 연령의 환자에 투여할 필요가 있는 경우에는 성선에 대한 영향을 고려하여야 한다.
- 11) 이 약은 항암화학요법에 전문 지식과 사용 경험이 있는 의사의 감독 하에서 투여되어야 한다.
- 12) 이전에 화학요법제 그리고/또는 방사선 요법 또는 신기능부전 환자들에게서는 중증의 골수억제작용이 나타난다. 따라서 면밀한 혈액학적 모니터링이 권장된다. 백혈구수치, 혈장수치, 헤모글로빈 값은 이 약 투여 전과 적절한 간격을 두고 얻어야 하며, 필요하다면 매일 검사한다. 이 약이 필수적이 아니라면 백혈구 수가 2,500/mm³ 이하인 환자에게는 투여하지 않아야 한다. 발열 그리고/또는 백혈구감소증의 경우에는 항생제 및/또는 항진균제를 예방적으로 투여하여야 한다.
- 13) 면역이 약한 환자(당뇨병 또는 만성 간 또는 신장애 환자)는 관찰을 충분히 하여야 한다. 이 약은 다른 세포증식억제제와 마찬가지로 허약자 또는 고령자 그리고 이전에 방사선 치료를 받은 경험이 있는 환자에서는 주의하여 사용되어야 한다.
- 14) 뇌전이 및/또는 뇌증상을 갖는 환자의 경우 정기적으로 관찰을 해야 한다. 뇌증으로 발전되었을 경우, 이 약의 치료를 중지시키며 다시 시작해서는 안된다. 뇌증 발전의 위험 요소는 신장기능 장애(크레아티닌 > 1.5 mg/dL), 이전의 신장독성 약물 치료(예를 들면 시스플라틴)와 신장폐색(예를 들면 골반종양)이며, 좋지 않은 건강상태, 고령, 알코올 남용 병력, 혈청알부민 수치 또는 혈청탄산수소염의 감소, 산증과 간장애 등도 위험요소에 포함된다.
- 15) 심질환 환자는 특별한 주의가 필요하다. 정기적인 전해질 조절이 필요하다. 또한 이 약의 심장 독성 효과가 이전에 심장 주위에 방사선을 치료 받은 환자 및/또는 안트라사이클린으로 보조요법을 받은 환자에서 증가될 수 있다는 보고가 있다.
- 16) 구내염을 줄이기 위해 철저한 구강위생에 주의를 해야 한다. 구역과 구토의 빈도와 정도를 줄이기 위해 적절한 시간에 진토제를 투여해야 한다.
- 17) 치료 이전에 간장애로 고통 받는 환자에의 사용은 환자 각각의 평가에 따른다. 이러한 환자의 경우 면밀한 관찰이 권장된다. 알코올 남용은 간기능 장애로 발전시키는 위험을 증가시킬 수 있다.

6. 상호작용

- 1) 인슐린, 설포닐우레아와 병용 시 인슐린, 설포닐우레아의 저혈당 작용이 강화될 수 있다(이

- 약이 인슐린 항체의 생성을 저해하므로 유리 인슐린 양이 많아져 혈당강하 작용이 증가된다).
- 2) 골수이식 환자에 유사약물인 시클로포스파미드 투여 중에 펜토스타틴을 단회 투여했을 때, 착란, 호흡곤란, 저혈압, 폐부종 등이 확인되었고, 심독성에 의해 사망했다는 보고가 있다. 또한, 동물실험(마우스)에서 펜토스타틴(임상용량의 10배 상당량)과 이 약(LD 전후) 또는 그 유사약물인 시클로포스파미드(LD 전후) 50 50를 동시에 단회투여 했을 때, 각각을 단독투여 했을 때에 비해서 사망률이 증가됨이 확인되었다(분명한 기전은 확실하지 않으나 이 약은 용량 의존성의 심독성이 있고, 펜토스타틴은 심근세포에 바로 영향을 주어 ATP의 대사를 저해한다. 두 약물의 병용으로 심독성이 증가된다고 생각되고 있다). 또한 트라스트주맙과 유사약물인 시클로포스파미드와의 병용 시 시클로포스파미드의 잠재적인 심독성을 증가시킬 수 있다. 이러한 펜토스타틴 또는 트라스트주맙의 병용투여에 의한 심독성 효과의 증가는 심장부위에 사전 방사선 치료 후에 나타날 수 있다.
 - 3) 다른 항암제, 알로푸리놀, 방사선 조사와의 병용에 의해 골수억제 등의 이상반응이 나타났다는 보고가 있으므로, 이상이 인지되는 경우에는 감량, 휴약 등의 적절한 처치를 하여야 한다.
 - 4) 페노바르비탈과의 병용 시 이 약의 작용이 증강되는 경우가 있다(페노바르비탈의 효소 유도에 의해 이 약의 활성형에 변환이 촉진되어 작용이 증강된다).
 - 5) 메스나와의 병용에 의해 뇌증이 나타나는 경우가 있으므로 충분히 관찰한다.
 - 6) 시스플라틴, 아미노글리코사이드, 아시클로버 또는 암포테리신 B와 같은 신독성이 있는 약물을 병용하는 경우 이 약의 신독성을 악화시킬 수 있다. 시스플라틴 투여 후 이 약의 투여가 5시간 후에 권장된다.
 - 7) 페노바르비탈, 페니토인, 벤조디아제핀, 프리미돈, 카르바마제핀, 리팜핀 또는 클로랄하이드레이트로 먼저 투여를 받거나 병용 시 이 약에 의한 독성이 증가될 수 있다.
 - 8) 쿠마린과 병용 시 쿠마린의 항응고 효과를 증강시킬 수 있으므로 출혈의 위험성을 증가시킨다.
 - 9) 이 약을 투여받는 동안 알코올을 섭취하지 않아야 한다.
 - 10) bupropion과 같이 시토크롬 CYP2B6에 의해 대사되는 약물들은 이 약에 영향을 미칠 수 있다.
 - 11) 시토크롬 CYP3A4의 억제제를 포함하여 자몽과 자몽주스는 이 약의 대사활성을 감소시킬 수 있으므로 이 약 투여 기간에는 섭취를 하지 말아야 한다.
 - 12) 이 약의 면역억제 효과로 인해 각각의 백신의 반응이 감소되는 것이 예상된다. 황열 백신과 관련된 치명적인 질병의 위험이 있으므로 병용해서는 안된다. 생백신의 경우 백신 유도 감염이 생길 수 있다.
 - 13) 중추신경계에 작용하는 약물(진토제, 신경안정제, 마약 또는 항히스타민제)은 이 약으로 유도된 뇌증의 경우에 특별히 주의하여 사용하거나 가능하면 중지해야 한다.

제품명: 홀록산주1000밀리그램(이포스파마이드)

14) 이 약으로 인해 radiation recall syndrome이 증강될 수 있다.

15) 이 약의 치료적 효과와 독성은 클로르프로마진, triiodothyronine 또는 알데히드 탈수소 효소 억제제(디설피람)와의 동시투여에 의해 증가될 수 있다. suxamethonium의 근이완 효과를 증가시킨다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 동물실험에서 이 약의 유전독성이 나타났으므로 임부에게 이 약이 투여되었을 때 태아손상의 원인이 될 수 있으므로 이 약의 치료 기간동안 적절한 피임을 하여야 하고, 치료가 끝난 후 최소 6개월까지 피임을 하여야 한다.

2) 이 약이 모유로 이행되는지는 알려진 바 없으나 중증 이상반응의 가능성과 동물실험에서 발암성이 나타났으므로 수유 중인 환자에게는 이 약의 투여를 중지해야 한다.

8. 소아에 대한 투여

소아에서는 고용량투여나 누적 투여량이 많아졌을 경우, 판코니증후군(fanconi's syndrome)이 나타나는 일이 있다. 3세 이하 유아에서는 특히 주의해야 한다.

9. 고령자에 대한 투여

고령자는 생리 기능이 저하되어 있는 경우가 많으며, 이상반응이 나타나기 쉬우므로 용량 및 투여간격에 주의하여야 한다.

10. 과량투여시의 처치

이 약에 대한 알려진 해독제는 없으므로 투여 시 특별한 주의가 필요하다. 이 약은 in vitro에서 투석될 수 있으므로 과량투여시의 처치에서 빠른 혈액투석이 필요하다. 과량투여에서 이상반응 중 대부분 백혈구 감소의 형태로 골수억제가 나타난다. 골수억제의 심각성은 과량투여의 정도와 기간에 의존하므로 환자의 면밀한 관찰 및 빈번한 혈액상의 체크가 요구된다. 혈소판감소증이 나타나면, 혈소판 교환이 필요여부에 따라 보장되어야 한다. 요독성(특히 중증 출혈성방광염)을 피하기 위하여 메스나를 이용한 방광염 예방이 꼭 실시되어야 한다.

11. 적용상의 주의

1) 이 약은 일반적으로 급속 정맥주입(rapid i.v. infusion)으로 투여한다.

2) 정맥주사의 경우에는 주사용액중 이 약의 농도가 4%를 초과하지 않도록 한다.

3) 주사액의 조제는 다음과 같은 방법으로 주사액을 조제한 후 즉시 사용한다.

(1) 정맥주사용 : 이 약 200 mg을 주사용수 5 mL에 용해하여 사용한다.

(2) 정맥주입용 : 상기방법으로 조제한 용액을 250 mL 또는 500 mL의 링거액 또는 유사한 주입액에 희석하여 30~60분 또는 1~2시간에 걸쳐 주입한다.

제품명: 홀록산주1000밀리그램(이포스파마이드)

(3) 이 약에 용제를 가하고 0.5~1분간 강하게 흔들어주면 즉시 용해되나, 즉시 용해되지 않을 경우에는 수 분간 방치한다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항

25°C 이하에 보관한다.

13. 기타

- 1) 마우스에 복강투여 한 시험으로, 폐에 종양이 발생했다는 보고가 있다.
- 2) 이 약과 다른 항암제의 병용한 환자에게 2차 악성종양(급성백혈병, 골수이형성증후군 등)이 발생했다는 보고가 있다.
- 3) 유사약인 시클로포스파미드를 투여 한 수컷 랫트를, 시클로포스파미드를 투여 하지 않는 암컷 랫트와 교배시킨 후 태자의 사망 증가 및 기형이 나타났다는 보고가 있다.

제품명: 홀록산주1000밀리그램(이포스파마이드)

이포스파마이드 단일제(주사) 허가사항 변경대비표

항 목	기 허 가 사 항	변 경 사 항
4. 이상반응	1) ~ 16)(생략) <신설>	1) ~ 16) (기허가사항과 동일) <u>17) 국외 시판후 이상사례</u> <u>신경계 : 이 약은 신경독성 발생 후 재투여되었다.</u> <u>일부 환자들은 신경독성을 경험하지 않았으나 다른</u> <u>일부 환자들은 신경독성(사망건 포함)이 재발하였다.</u>