

엔독산주 500mg Endoxan Injection 500mg (시클로포스파미드)

■ 원료약품 및 그 분량

1바이알중

- 유효성분: 시클로포스파미드(EP).....534.5mg (시클로포스파미드 무수물로서 500mg)

■ 성상

흰색의 결정성 가루가 무색투명한 바이알에 든 주사제.

■ 효능·효과

1. 악성림프종
2. 다발성골수종
3. 백혈병
4. 신경모세포종
5. 난소암
6. 방막암
7. 유방암

■ 용법·용량

이 약은 병의 지속적인 경과 또는 경과유도를 목적으로 다음과 같이 투여한다.

1. 유도요법

- 1) 혈액학적인 결함이 없는 환자에 적용하는 최초 정맥 투여량은 시클로포스파미드 무수물로서 1,600 ~ 2,000 mg/m² 으로 투여하거나 환자의 내약성에 따라 2 ~ 5일 동안 1일 400 ~ 800 mg/m² 으로 투여한다.
- 2) 이전에 X선 치료 또는 세포독성 약물과 같이 골수의 기능을 감소시킬 수 있는 항암제 투여 환자와 골수에 종양이 침윤된 환자는 최초 투여량을 1/2 ~ 1/3로 감량하여 투여한다.
- 3) 투여량과 관련하여 백혈구감소증이 나타나지만 일반적으로 이 약 투여 후 7 ~ 10일 경과 후부터 회복된다. 백혈구 수는 유도기간 중 세심히 관찰하여야 한다.

2. 유지요법

- 1) 종양발육을 지연 또는 억압하기 위한 유지량은 아래와 같다.
 - (1) 1일 400 ~ 600 mg/m² 을 7 ~ 10일마다 정맥투여
 - (2) 1일 120 ~ 200 mg/m² 을 주 2회 정맥투여
- 2) 질환이 이 약에 의해 비정상적으로 민감한 것이 아니라면 환자가 타당성 있게 견딜 수 있는 최대 유지량으로 투여할 수 있다.
- 3) 일반적으로 총 백혈구수 또는 과립구수는 용량 조절시 객관적 지침이 되는데, 백혈구수가 2,000/mm³ 이하가되거나 과립구수가 1,000/mm³ 이하가 되면 감염의 위험이 높아지므로 백혈구수 또는 과립구수가 이 이상으로 회복될 때까지 일시 투여를 중지할 것을 권장한다.

■ 사용상의 주의사항

1. 경고
이 약과 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) 감염증이 있는 환자
 - 3) 중증 골수기능저하 환자(특히 이전에 세포독성약물 그리고/또는 방사선으로 치료를 받은 적이 있는 환자)
 - 4) 방광염 환자
 - 5) 요로유출폐색 환자
 - 6) 이 약의 성분에 대해 과민반응의 병력이 있는 환자
 - 7) 임부 및 수유부
 - 8) 중증 간장애 환자
 - 9) 중증 신장애 환자
3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것
 - 1) 간장애 환자(간장애가 악화될 수 있다.)
 - 2) 신장애 환자(신장애가 악화될 수 있다.)
 - 3) 수두 환자(치명적인 전신장애가 나타날 수 있다.)
 - 4) 골수억제 환자(골수억제가 심하게 나타날 수 있다.)
 - 5) 고령자
 - 6) 소아(이상반응의 발현에 특히 주의한다.)
4. 이상반응

단독으로 이 약을 투여 받는 환자들에서 용량제한독성은 골수억제와 요독성이다. 메스나 또는 강한 수화(hydration)를 통한 적절한 치료는 방광 독성의 빈도와 정도를 현저하게 감소시킬 수 있다. 다른 빈번한 이상반응은 탈모, 구역 그리고 구토이다.

이 약을 투여 받은 환자들은 다음과 같은 이상반응을 경험할 수 있다.

발현부위	매우 자주 ≥10%	자주 ≥1% ~ <10%	때때로 ≥0.1% ~ <1%	드물게 ≥0.01% ~ <0.1%	매우 드물게 <0.01% (개별사례 포함)
감염증		감염	폐렴, 패혈증		패혈성 속
양성 및 악성 신생물(낭종 및 폴립 포함)				2차 종양, 방광암, 골수이형성 변형 (myelodysplastic alterations), 요로암, 급성백혈병	종양용해증후군
혈액 및 림프계	골수억제, 백혈구감소증, 호중구감소증	열성 호중구감소	혈소판감소증, 빈혈	출혈	용혈요독증후군, 파종혈관내응고, 혈전색전증, 혈압 변화
면역계	면역억제		아나필락시양 반응, 과민반응		아나필락시양 속
내분비계			배란장애, 여성성호르몬의 감소된 수치, 식욕부진	비가역적 -배란장애, 탈수	항이노호르몬분비이상증후군(SIADH), 수분저류, 저나트륨혈증
정신신경계				어지러움	착란, 경련, 감각이상, 미각장애, 간성뇌증
눈				흐려보임	시각장애, 과민반응과 함께 나타나는 결막염 및 눈부증
심혈관계			심근병증, 심부전, 빈맥	부정맥, 심실부정맥, 심실위부정맥	심방세동, 심실세동, 협심증, 심근경색, 심정지, 심근염, 심방막염
호흡기계					기관지경련, 호흡곤란, 기침, 간질성폐렴, 폐렴, 만성간질성폐섬유증, 독성폐부종, 홍막삼출, 호흡부전, 급성호흡곤란증후군, 비특이성폐질환, 저산소증, 폐동맥고혈압
소화기계	구역, 구토			설사, 구내염, 변비, 복통	복수증, 궤양, 출혈성장염, 급성체장염
간 및 담도계				간기능장애, 간염	간정맥폐쇄질환, 간종대, 황달, 간염바이러스의 활성화
피부	탈모		대머리	발진, 피부염, 피부염증	피부점막안증후군(스티븐스- 존슨증후군), 중독성표피괴사증후군 (리엘증후군), 중증 피부반응, 손바닥, 손톱, 발바닥의 변색 염증성 가려움증, 방사선 치료를 받은 부위에서의 홍반
근골격계					횡문근용해증, 경련
신장 및 비뇨기계	방광염, 미세혈뇨증 (Microhematuria)	출혈성 방광염, 육안적혈뇨증 (Macrohematuria)			요도밀출혈, 방광벽 부종, 간질성 염증, 섬유화 및 방광의 경화, 신부전, 신장애
생식기계			정자형성의 장애, 배란장애, 무월경	지속성 : 정자부족증, 무정자증, 무월경	
전신 및 투여부위	발열	추위, 무력상태, 피로, 허약, 권태, 점막염		홍통	두통, 통증 주사부위 반응(예: 정맥염), 다기관부전증
검사			GECC 변화, LVEF 감소, LDH 증가, CRP증가	간효소 증가, AST, ALT, γ-GTP, ALP, 빌리루빈 증가	체중증가, 혈압강하, 크레아티니치 상승
손상, 중독 및 시술중 합병증					Radiation recall 피부염

- 1) 감염증

자주 중증의 골수억제는 패혈증으로 진행되는 폐렴과 같은 열성호중구 감소와 2차 감염(생명을 위협하는 감염)을 유발할 수 있는데, 이는 매우 드물게 치명적인 결과를 유발할 수 있다. CRP 증가, 발열 등은 감염성 반응 존재의 징후일 수 있다.
- 2) 심혈관계
 - (1) 이 약에 의해 유도된 심독성은 혈압의 작은 변화, ECG 변화 그리고 부정맥에서부터 감소된 LVEF를 동반한 2차 심근병증 그리고 심부전에 이르기 까지 광범위한 심장효과를 나타내며, 이는 매우 드물게 치명적인 결과를 초래할 수 있다. 이 약의 심장독성의 임상적 증상들은 예를 들면 홍통 그리고 협심증 발생 등으로 표현될 수 있다. 드물게 심실부정맥, 심실위부정맥이 보고되었다. 매우 드물게 심방 또는 심실세동 그리고 심정지가 이 약으로 치료 시 발생할 수 있다. 매우 드물게 심근염, 심막염 그리고 심근경색이 보고되었다.
 - (2) 심독성은 보통 이식과정에 관련하거나, 복합된 강력한 항암제 투여의 일환으로 고용량의 이 약 (체중 kg당 120 ~ 240 mg) 그리고/또는 다른 심독성 약물(예 : 펜토스타틴 또는 안트라사이클린) 투여 후에 높아질 수 있다.
 - (3) 이 약을 고용량 투여한 환자 중 적은 예에서 중증 내지 때때로 치명적인 심부전이 이 약 최초 투여 후 수일 내에 발생하였다.
 - (4) 조직병리학적시험에서 출혈성 심근염을 보였으며 이 약을 고용량 투여했을 때 심독성을 보인 생존 환자에서 심전도나 초음파심장촬영에 의해 확인된 기타의 심장이상은 나타나지 않았다.
 - (5) 이 약은 독소루비신에 의해 유발된 심독성을 증가시킬 수 있다.
 - (6) 심독성의 증대는 심장부위에 사전의 방사선 치료를 받은 후에 나타날 수 있다.
- 3) 2차 종양(양성 및 악성 신생물(낭종 및 폴립 포함))
 - (1) 2차 종양은 이 약 단독투여 또는 다른 항암제와 병용투여한 일부의 환자에서 나타났으며, 대부분 흔히 급성백혈병, 골수형성이상증후군, 방광종양, 요로암, 척수증식종양, 림프증식종양, 신우뇨관증양으로 나타난다. 또한, 랫트의 복강, 정맥투여시험 및 마우스의 복강, 피하투여시험에서 경기에 종양이 발생하였다는 보고가 있다.
 - (2) 2차 종양은 흔히 1차로 척수증식과 림프증식종양 및 병리적으로 관련된 것으로 생각되는 면역과정에서의 양성질환에 이 약을 투여한 환자에서 나타났다.
 - (3) 2차 방광암은 일반적으로 이전에 출혈성 방광염을 보였던 환자에서 나타났다. 동물시험에서 방광암의 위험성이 메스나의 적절한 투여에 의해 현저하게 감소될 수 있음이 증명되었다.
 - (4) 크고 화학물질에 민감한 종양의 빠른 반응에 기인한 종양용해증후군이 매우 드물게 보고되었다.
 - (5) 이 약과 환자의 종양발생 사이의 명백한 인과관계는 불분명하지만, 2차 종양발생의 가능성은 신뢰할 수 있는 자료를 근거로 밝혀진 것이므로 이 약 사용을 위한 유용성과 위험성 평가를 할 때 이러한 가능성을 고려해야 한다.
- 4) 혈액 및 림프계

투여량에 따라 매우 자주 백혈구감소증, 호중구감소증, 출혈과 빈혈의 더 높은 위험성과 관련이 있는 혈소판감소증을 포함한 다른 정도의 골수억제가 발생할 수 있다. 백혈구와 혈소판 최저치는 일반적으로 치료 1 ~ 2주내에 도달한다. 골수는 상대적으로 빨리 회복되고, 일반적으로 혈액상은 약 20일 후에 정상화된다. 빈혈은 일반적으로 여러 치료 주기까지는 발현되지 않는다. 더 심한 골수부전이 이전에 화학요법 또는 방사선치료 받은 적이 있는 환자와 신장애 환자에서 나타난다. 면역억제의 특성으로 인해, 이 약은 특정한 효능에 사용되는데, 이 경우 면역억제와 관련된 합병증, 예를 들면 감염(신장애 감염의 재발성화 또는 악화를 포함)을 유발할 수 있다. 기초질환에 의해 유발될 수 있는 혈전색전증 및 말초허혈, 파종혈관내응고 또는 용혈요독증후군과 같은 합병증이 이 약으로 화학요법을 받는 경우 매우 드물게 나타날 수 있다.
- 5) 소화기계
 - (1) 식욕부진, 구역, 구토는 일반적으로 이 약 투여량뿐만 아니라 개개인의 감수성과도 관련되어 있다.
 - (2) 이 약 투여기간 중 구강점막 궤양, 황달, 출혈성 대장염, 위장관계의 출혈, 설사, 변비의 발생보고가 있었다.
 - (3) 구토와 설사의 경우 드물게 탈수가 나타날 수 있다.
 - (4) 매우 드물게 급성 체장염이 발생할 수 있다.
 - (5) 드물게 위장관계 장애와 관련된 복통이 보고되었다.
 - (6) 장폐색, 위장출혈이 나타날 수 있으므로 충분히 관찰하고 이상이 확인되는 경우에는 감량·휴약 등의 적절한 처치를 한다.
- 6) 신장 및 비뇨기계
 - (1) 요를 통해 배설된 후에, 이 약의 대사체들은 원심성요로(efferent urinary tract) 특히 방광에서 변화를 유발한다. 출혈성 방광염, 미세혈뇨증(microhematuria) 그리고 육안적혈뇨증(macrohematuria)이 이 약 치료 시 가장 자주 나타나는 용량의존적 합병증이고, 치료의 중단이 요구된다. 매우 자주 방광염이 발생하고, 일반적으로 초기에는 무균상태이며, 2차 세균집락형성이 뒤따를 수 있다. 매우 드물게 치명적 결과를 동반하는 출혈성 방광염이 보고되었다.
 - (2) 매우 드물게 방광벽의 부종, 요도밀 출혈, 섬유화와 방광벽의 경화 가능성을 동반한 간질성염증이 관찰되었고, 요침전물에서 부정형의 상피세포가 발견되었다.
 - (3) 충분한 수분섭취와 빈번한 배뇨촉진은 방광염의 발생을 방지할 수 있으나 일반적으로 이러한 증세의 발현 시 이 약 투여를 중단할 필요는 없다.
 - (4) 혈뇨증은 보통 이 약 투여 후 수일 내에 자발적으로 소멸되지만 수개월간 지속될 수 있으며, 중증의 경우 손실된 혈액의 보충이 필요할 수 있다. 지속적인 경우, 방광의 모세관 확장증 부위에 전기소작적응과 요양의 전향 및 한랭수술이 성공적인 치료방법이다.
 - (5) 신장애는 매우 드문 이상반응이다. 감소된 응고형성 및 출혈 등의 신독성이 보고되었다. 급성 또는 만성신부전, 중독성 신장병증, 신세뇨관장애가 특히 신장기능이 감소된 기존 병력의 환자에서 나타날 수 있다. 매우 드물게 신부전으로 진행될 수도 있다. 이러한 모든 신장 이상반응은 특히 고용량의 이 약 투여 후에 혈청크레아티닌 또는 BUN수치의 상승을 포함한다.
- 7) 피부
 - (1) 탈모가 매우 자주 나타나는 이상반응이고, 대머리로 진행될 수 있으며, 일반적으로 이 약 치료 중단 후에 회복가능하다.
 - (2) 매우 드물게 손바닥, 손톱 그리고 발바닥의 피부변색(색소침착)이 보고되었다. 드물게 피부와 점막의 합병증으로서 나타나는 피부부염이 발생할 수 있다.
 - (3) 매우 드물게 중증 피부 반응(예 : 피부점막안증후군(스티븐스-존슨 증후군), 중독성표피괴사증후군(리엘증후군), palm-plantar erythrodysesthesia 증후군)이 보고되었는데, 관찰을 충분히 하고, 이상이 확인되는 경우에는 투여를 중지하고, 적절한 처치를 한다.
 - (4) 매우 드물게 염증성 가려움증, 방사선 치료 그리고 연이은 이 약 치료 후의 방사선부위에서 홍반 radiation recall 피부염이 보고되었다.

EMA APPROVAL		
ARTWORK APPROVAL	LAYOUT AND FORMAT APPROVAL	1st DRAFT PLANT APPROVAL HALLE ONLY
Country		
Name		
Signature		
Date		
Applicable for pages 1 to 2		

ARTWORK DESIGN CENTRE	Version: 00	Draft: 1st
Artworker: Jerome Detrain	Date: 04-Jul-2017	
Errors: Yes / No	PR1:	Errors: Yes / No PR2:
Sign:	Sign:	Sign:
Date:	Date:	Date:
Comments:		

