

사용상의주의사항

1. 경고

1) 골수억제(주로 호중구감소증)는 이 약의 주요 용량제한 독성이다. 호중구수가 $1,500 \text{ cells/mm}^3$ 이상 및 혈소판수가 $100,000 \text{ cells/mm}^3$ 이상을 만족해야 이 약의 치료 시작과 다음 주기를 재개 할 수 있으며, 치료 중에도 혈구수를 자주 모니터링 해야 한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 이 약 또는 이 약의 구성성분에 대하여 심한 과민반응을 보인 기왕력이 있는 환자
- 2) 주기 시작 시점에 호중구 수가 $1,500 \text{ cells/mm}^3$ 미만이거나 혈소판수가 $100,000 \text{ cells/mm}^3$ 미만인 환자 (골수억제는 용량제한인자이며 감염증을 수반하고, 심각해질 가능성이 있다.)
- 3) 감염증을 합병하고 있는 환자 (골수억제로 인하여 감염증을 악화시킬 위험이 있다.)
- 4) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 부인

3. 다음 환자에는 신중하게 투여할 것

- 1) 골수억제환자 (골수억제를 악화시킬 우려가 있다.)
- 2) 간장애 환자 (대사기능 등이 저하되므로 이상반응이 심하게 나타날 우려가 있다.)
- 3) 신장애 환자 (신기능이 저하되므로 이상반응이 심하게 나타날 우려가 있다.)
- 4) 고령자
- 5) 간질성 폐렴 또는 폐섬유증 환자(증상을 악화시킬 우려가 있다.)
- 6) 담즙산 분비에 이상이 있거나 있을 것으로 추정되는 환자(효과가 저해될 우려가 있다.)

4. 이상반응

이전에 5-FU 및/또는 백금계 약물로 치료받은 적이 있는 재발성 또는 전이성 위암 환자($n=236$)에게 이 약을 단독 투여하였을 때 이 약의 인과관계와 상관없이 118명 중 115명(97.5%)에게서 이상반응이 발생하였다.

<임상시험에서 발생한 이상반응($\geq 5\%$)>

--	--

이상반응a		발현율(%)			
		이 약 200 mg/m2 (n=118)		파클리탁셀주사 175 mg/m2 (n=118)	
		모든 등급	3등급 이상	모든 등급	3등급 이상
골수	호중구 감소증	55.1	42.4	63.6	53.4
	빈혈	36.4	14.4	29.7	15.3
	백혈구 감소증	30.5	18.6	40.7	16.9
	혈소판 감소증	5.9	<1	11.0	<1
	발열성 호중구감소증	5.9	5.9	2.5	2.5
위장관계	설사	35.6	<1	18.6	1.7
	구역	34.7	1.7	15.3	0
	복통	29.7	2.5	26.3	1.7
	구토	28.0	2.5	9.3	1.7
	구내염	20.3	3.4	10.2	<1
	변비	11.9	0	13.6	0
	복부팽만	8.5	0	3.4	0
	소화불량	5.9	0	7.6	<1
	위장출혈	2.5	2.5	<1	<1
전신 장애 및 투여 부위 상태	피로	30.5	4.2	18.6	2.5
	발열	10.2	<1	11.0	0
	말초 부종	9.3	0	4.2	0
면역반응이상	아나필락시스	<1	<1	2.5	2.5
감염	상기도감염	5.1	<1	3.4	0
불면증	불면증	8.5	0	3.4	0
간	AST 상승	6.8	1.7	6.8	3.4
	ALT 상승	5.9	<1	5.9	2.5
	빌리루빈 상승	4.2	1.7	4.2	2.5
	ALP 상승	3.4	2.5	10.2	5.9
대사 및 영양	식욕감퇴	34.7	3.4	31.4	2.5
	저알부민혈증	11.0	2.5	10.2	<1
	저인산혈증	8.5	7.6	3.4	3.4
	고칼슘혈증	5.9	5.1	5.9	5.9
	고칼륨혈증	5.1	<1	<1	<1
	저나트륨혈증	4.2	4.2	3.4	3.4
	몸무게 감소	2.5	0	5.1	<1
근골격계 및 결합조직	근육통	23.7	2.5	43.2	1.7
	근력 약화	12.7	4.2	12.7	4.2
	요통	5.9	0	5.1	0
	옆구리통증	5.1	0	<1	0
	관절통	1.7	0	7.6	<1
신경계 장애	말초신경병증	21.2	2.5	44.1	8.5
	어지럼증	6.8	<1	7.6	0
	감각이상	5.9	0	18.6	0
	폐렴	10.2	4.2	1.7	1.7

호흡기, 흉부 및 종격동	기침	8.5	0	5.1	0
	객담 수반 기침	8.5	0	3.4	<1
	호흡 곤란	5.9	2.5	7.6	2.5
	흉막 삼출	<1	<1	4.2	3.4
피부 및 피하조직	탈모	34.7	0	59.3	0
	소양증	6.8	<1	8.5	0
	두드러기	5.1	0	7.6	<1
혈관계	저혈압	3.4	2.5	1.7	0
a * 미국 국립암연구소(National Cancer Institute, NCI) 이상반응 표준 용어 기준(CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events)					

1) 혈액학 : 골수억제는 이 약의 용량제한독성이며, 수술 불가능한 재발성 또는 전이성 위암 환자 환자를 대상으로 한 무작위배정 임상시험에서 이 약을 200 mg/m²으로 복용한 환자의 55.1%가 호중구감소증을 경험하였으며 이 중 수치가 500 cells/mm³ 미만으로 감소(4 등급)한 환자는 20.3% 이었고 파클리탁셀 주사제를 175 mg/m² 용량으로 투여 받은 환자의 21.2%에서 호중구 수치가 500 cells/mm³ 미만으로 감소(4 등급)하였다. 이 약을 복용한 환자의 5.9%에서 발열과 관련된 호중구감 소증이 보고되었으며, 파클리탁셀 주사제를 투여한 환자에게는 2.5%가 보고되었다.

2) 감염 : 이 약 투여를 받은 환자의 14.4%에서 감염 사례가 나타났으며, 이 중 5.1%에서 중증 감염이 나타났다. 중증 감염으로는 폐렴, 패혈증, 요도감염, 후두염, 상기도감염이 포함되었으며 이 중 1.7%에서 발생한 패혈증의 1% 미만은 심각한 영향을 초래하였다.

3) 과민반응 : 아나필락시스는 1건이 보고되었으나 이 약과의 연관성으로 보고되지 않았으며, 중증의 과민반응은 보고되지 않았다. 경증의 과민반응은 2.5%에서 보고되었다.

4) 출혈 : 위장출혈은 2.5%의 환자에서 발생되었으며, 기저질환으로 인한 것으로 약과의 연관성은 확인할 수 없었다.

5) 심혈관계 : 0.8%의 환자에서 중증 고혈압과 2.5% 환자에서 중증 저혈압 사례가 보고되었으며 이 약과의 연관성은 확인되지 않았다.

6) 호흡기계 : 이 약 투여 후에 폐렴(10.2%), 호흡곤란(5.9%), 기침(8.5%)등이 나타날 수 있다. 4.2%에서 중증의 폐렴이 보고되었으며 이로 인해 이 약의 치료를 중단하였다.

7) 신경계 : 이 약을 투여 받은 환자 중 21.2%에서 말초신경병증이 발생하였다. 이 중의 2.5%가 3 등급 이상의 중증의 말초신경병증이었으며 이로 인해 이 약의 치료를 중단하였다. 이러한 증상이 나타난 경우에는 감량, 휴약 등 적절한 용량 조정이 필요하다.

8) 위장관계 : 이 약을 복용한 환자의 35.6%에서 설사가 나타났으며, 이 중 1% 미만에서 3 등급 설사가 나타났다. 증상은 일반적으로 일시적이었으며 자연적으로 해소되거나 심한 경우 대증적 치료가 권장된다.

9) 관절통/근육통 : 이 약의 복용 후 23.7%에서 근육통이 나타났으며, 1.7%에서 관절통이 나타났다.

10) 간 : 이 약을 투여 받은 환자의 2.5%와 파클리탁셀 주사제를 투여 받은 환자의 5.9%에서 3 등급 또는 4 등급의 간 기능 수치 (ALP) 상승이 보고되었다.

11) 신장 : 이 약을 복용한 1.7%에서 비감염성 방광염이 나타났으며, 중증은 보고되지 않았다.

12) 기타 임상 반응: 34.7%의 환자에게서 탈모가 나타났으며, 경증의 소양증이 6.8%, 두드러기가 5.1% 보고되었다.

파클리탁셀 제제의 시판 후 조사

1) 대사 및 영양 이상 : 파클리탁셀 성분 제제를 투여받은 환자에서 중양용해증후군이 보고되었다.

※ 재심사에 따른 국내 시판 후 조사 결과

국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 33명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과 관계와 상관없이 93.94%(31/33명, 총 112건)로 보고되었다. 이 중 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물 이상반응 및 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응은 발현 빈도에 따라 아래 표에 나열하였다.

발현빈도	기관계	중대한 약물이상반응 6.06%(2/33명, 2건)	예상하지 못한 약물이상반응 12.12%(4/33명, 5건)
흔하지 않게 (1~10% 미만)	호흡기, 흉곽 및 종격 장애	-	딸꾹질, 인두 궤양화
	피부 및 피하 조직 장애	-	손발톱 탈락, 손발톱 변색
	각종 위장관 장애	결장염, 설사	결장염

5. 일반적 주의

1) 이 약(파클리탁셀)은 암화학요법제 사용 경험이 있는 의사의 감독 및 지도하에 투여되어야 한다.

2) 발열 : 발열 빈도가 높으므로 충분히 관찰하고, 증상이 나타나는 경우에는 감염에 대해 충분히 관리하고, 해열제를 투여하는 등 적절히 처치하여야 한다.

3) 신경계 : 말초신경병증은 용량 및 투여 일정에 의존적으로 나타날 수 있다. 3 등급 이상의 감각신경독성이 발생하는 경우 이 약 치료를 중지하고 적절히 처치하여야 한다.

4) 폐렴 환자 : 이 약 투여 후에 폐렴 (10.2%)이 나타났으며, 4.2%가 중증의 폐렴이었다. 환자의 폐렴징후 및 증상을 모니터링하고 의심되는 폐렴을 평가하는 동안에는 이 약의 치료를 일시 중단하여야 한다.

5) 간 : 파클리탁셀 노출과 파클리탁셀의 독성으로 인해 간 손상이 증가할 수 있기 때문에 간장애 환자에게 이 약을 투여할 때는 주의해야 한다.

6. 상호작용

1) 이 약은 P당단백질에 의해 배출되고, 사이토크롬 P450 (CYP2C8과 CYP3A4)에 의해 대사된다. 상호작용에 대한 임상시험이 없으므로 P당단백질 및 사이토크롬 P450 (CYP2C8과 CYP3A4)의 기질 또는 억제제(리토나비어, 사퀴나비어, 인디나비어, 넬피나비어, 클로피도그렐)로 알려진 것과의 병용투여 시 주의하여야 한다. P당단백질 및 사이토크롬 P450에 대한 억제 또는 유도에 상당한 영향을 미칠 수 있기 때문에 병용 투여 시 주의하여야 한다.

2) 비타민 A, 아졸계 항진균제(케토코나졸, 미코나졸 등), 마크로라이드계 항생제(에리스로마이신 등), 스테로이드 호르몬제(에치닐에스트라디올 등), 디히드로피리딘계 칼슘채널차단제(니페디핀 등), 테르페나딘, 싸이클로스포린, 베라파밀, 퀴니딘, 미다졸람, 페나세틴, 리토나비어, 사퀴나비어, 인디나비어, 넬피나비어: 이 약의 대사를 저해하여 혈중농도가 상승하여 골수독성 등의 이상반응이 증가할 수 있으므로 병용할 경우에는 환자의 상태를 면밀하게 관찰하여야 한다.

7. 임부, 수유부에 대한 투여

1) 임부: 임부에 대한 이 약의 안전성·유효성은 평가되지 않았다. 가임여성의 경우, 이 약으로 치료하는 동안에는 임신을 피하도록 해야 한다. 만약 이 약을 임신 중이나 이 약을 복용하던 중에 임신이 되었다면 환자에게 태아에 대한 잠재적 위험성을 알려야만 한다.

2) 수유부: 이 약이 모유로 분비되는지는 알려져 있지 않다. 이 약을 수유부에게 투여 하지 않거나, 투여할 경우에는 수유를 중지한다.

8. 소아 등에 대한 투여

소아 환자에서 이 약의 안전성·유효성은 평가되지 않았다.

9. 고령자에 대한 투여

이 약은 고령자에 대해 별도의 연구를 진행하지 않았다. 그러나 고령자에서는 일반적으로 생리 기능이 저하되어 있는 경우가 많고 골수억제 등이 나타나기 쉬우므로 용량 및 투여간격에 유의하고 임상검사(혈액검사, 간 기능검사, 신 기능검사 등)를 자주 하는 등 주의하여야 한다.

10. 과량 투여 시의 처치

이 약 과량투여 시 알려진 해독제는 없다. 과량투여 시 일차적으로 예상되는 합병증은 골수억제이다.

11. 적용상의 주의

이 약은 세포독성이 있는 항암제이므로 독성이 있는 다른 화합물과 같이 주의하여 취급해야 한다. 장갑 사용이 권장된다. 이 약이 피부나 점막에 노출되었을 경우, 즉시 세척하고, 비누와 물로 노출된 부위를 깨끗이 씻어내야 한다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 어린이나 복용하지 않는 가족의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
- 2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의하여야 한다.
- 3) 이 약은 물과 섞이지 않으므로 복용 후 병에 묻은 잔여 약물을 물에 행구어 복용해서는 안된다. 또한 복용한 빈 병은 다른 용도로 사용해서는 안된다.
- 4) 이 약이 든 병을 끓는 물에 데우거나, 전자레인지 등을 이용하여서는 안된다.
- 5) 이 약은 냉장($2 \sim 8^{\circ}\text{C}$) 보관한다. 다만, 부득이한 경우 최대한 30일 동안 실온($1 \sim 30^{\circ}\text{C}$) 보관 가능하며, 이후에는 폐기하여야 한다.
- 6) 이 약의 취급 및 폐기시에는 항암제를 위한 적절한 취급과정에 따라야 한다.