

빅시오스리포솜주 47mg/100mg

(다우노루비신염산염/시타라빈)

Vyxeos liposomal inj.

(주)한독

전문의약품

정맥주사용

### [원료약품 및 분량]

이 약 1바이알(2,920mg) 중,

- 유효성분:

시타라빈(EP) 100mg

다우노루비신염산염(EP) 47mg (다우노루비신으로서 44mg)

- 첨가제(동물유래성분): 콜레스테롤(양, 털)

- 기타 첨가제: 디스테아로일포스파티딜콜린, 디스테아로일포스파티딜글리세롤나트륨, 글루콘산구리, 트롤아민, 백당

### [성상]

보라색의 리포솜화한 동결건조 덩어리 또는 가루가 무색투명한 바이알에 든 주사제

### [효능·효과]

1) 성인에서의 새로 진단받은 치료 관련 급성 골수성 백혈병(t-AML)의 치료

2) 성인에서의 새로 진단받은 골수이형성증 관련 변화를 동반하는 급성 골수성 백혈병(AML-MRC)의 치료

### [용법·용량]

이 약은 정맥으로만 투여한다. 근육주사, 척수강내주사, 피하주사를 금한다.

이 약은 주입펌프를 이용하여 중심 정맥용 카테터(central venous catheter) 또는 말초삽입형 중심정맥 카테터(peripherally inserted central catheter)를 통해 90 분간 정맥주입 한다. 혈관외유출로 인한 조직 괴사가 일어나지 않도록 각별히 주의한다.

이 약 치료는 화학요법 의약품 사용 경험이 있는 의사의 감독 하에 개시하고 모니터링해야 한다. 환자는 메스꺼움과 구토에 대해 전 처치를 받을 수 있다. 이 약을 개시하기 전에 항고요산혈증 약물(예, 알로푸리놀)를 고려해야 한다.

이 약은 다우노루비신 주사제 및 시타라빈 주사제와 다른 용법을 가지므로 다른 다우노루비신 및/또는 시타라빈 함유 제제를 대체할 수 없다.

투여 전 제품의 조제 방법은 아래를 참조한다.

이 약은 세포독성이 있는 의약품이므로 해당되는 특수 취급 및 폐기절차를 따라야 한다. 이 제품은 1 회용이다. 미사용 의약품은 적절한 세포독성물질 취급 절차에 따라 폐기하여야 한다.

### 조제 방법

#### 1) 재구성 용액 조제

- 각 환자의 체표면적(body surface area, BSA)을 기준으로 이 약의 용량과 필요한 바이알 수를 산출한다.
- 적절한 수량의 이 약 바이알을 냉장고에서 꺼내 상온(15-30℃)에서 30 분간 둔다.
- 20 mL 주사기를 이용하여 각 바이알에 주사용 멸균증류수 19 mL 을 넣고 즉시 5 분 타이머를 시작한다.
- 30 초마다 바이알을 부드럽게 뒤집으며 5 분간 바이알의 내용물을 조심스럽게 돌려 섞어 준다.
- 가열, 교반, 또는 강하게 흔들지 않는다.
- 재구성 후 15 분간 방치한다.

- 재구성 용액은 육안으로 보이는 입자가 없는 불투명한 보라색의 균질성 분산액이 되어야 하며, 재구성 후 즉시 주입백에 희석하지 않는 경우에는 바이알을 눕히거나 기울이지 않고 똑바로 세운 상태로 냉장고(2-8℃)에서 최대 4 시간 보관할 수 있다. 4 시간의 보관기간에는 재구성에 필요한 시간과 주입시간 90 분이 포함되지 않는다.

## 2) 최종 주입용액 조제

- 주입용액 조제를 위한 재구성 용액 필요량은 다음 식을 이용하여 계산한다.

$$[\text{필요량(mL)} = \text{다우노루비신 용량(mg/m}^2) \times \text{환자의 체표면적(m}^2\text{)/2.2 (mg/mL)}].$$

재구성 용액의 다우노루비신 농도는 44 mg/20 mL (2.2 mg/mL), 시타라빈 농도는 100 mg/20 mL (5 mg/mL)이다.

- 희석을 위해 재구성 용액을 취하기 전, 각 바이알을 5 회 부드럽게 뒤집어 준다.
- 위에서 계산한 분량의 재구성 용액을 무균 주사기를 이용하여 무균적으로 취해, 0.9% 생리식염 주사액 500mL 또는 5% 포도당 주사액 500 mL 주입백에 옮긴다. 바이알에 남은 잔량은 폐기한다.
- 주입백을 부드럽게 뒤집으며 용액을 섞는다. 주입용액은 짙은 보랏빛의 반투명한 균질성 분산액이다.
- 주입용액은 즉시 사용하지 않을 경우, 재구성 용액 및 주입용액의 보관시간을 합하여 냉장고(2-8℃)에서 최대 4 시간 보관할 수 있다(각각 4 시간이 아님). 즉, 재구성 용액을 4 시간 동안 보관한 경우에는 주입용액은 추가로 보관할 수 없고 즉시 사용하여야 한다.
- 주입용액을 냉장보관한 후 사용 시, 용액이 섞일 수 있도록 주입백을 부드럽게 뒤집어 준다.
- 투여 전 육안으로 주입용액 내 이물 또는 변색이 없는지를 확인한 후 투여한다.

## 투여 방법

- 이 약은 다른 약과 혼합하거나 다른 약과 함께 주입하지 않는다.
- 이 약은 주입펌프를 이용하여 중심정맥용 카테터(central venous catheter, CVC)나 말초삽입형 중심정맥용 카테터(peripherally inserted central catheter, PICC)를 통해 90 분간 지속정맥주입 한다. 이 때 필터의 최소 세공 직경이 15  $\mu\text{m}$  이상인 인라인 멤브레인 필터(in-line membrane filter)를 사용할 수 있다.
- 투여 후에는 0.9% (9mg/mL) 주사용 생리식염수로 라인을 씻어낸다.

이 약의 투여용량은 환자의 체표면적(body surface area, BSA)에 따라 정해지며, 아래 표의 일정에 따라 투여한다. 각 요법 투여 시작 전, 환자의 안트라사이클린계 약물에 대한 치료이력을 확인하고 누적 노출량을 면밀히 모니터링한다.

표 1: 투여일정

요법	투여일정
1 차 유도	다우노루비신 $44\text{mg}/\text{m}^2$ 과 시타라빈 $100\text{mg}/\text{m}^2$ 을 제 1,3,5 일에 투여
2 차 유도*	다우노루비신 $44\text{mg}/\text{m}^2$ 과 시타라빈 $100\text{mg}/\text{m}^2$ 을 제 1,3 일에 투여
공고**	다우노루비신 $29\text{mg}/\text{m}^2$ 과 시타라빈 $65\text{mg}/\text{m}^2$ 을 제 1,3 일에 투여

\* 실시 필요성이 결정된 경우에 한함.

\*\* 실시 필요성이 결정된 경우에 한하여 최대 2 차까지 가능함.

### 관해유도요법 투여일정에 관한 권고

이 약 다우노루비신  $44\text{mg}/\text{m}^2$  및 시타라빈  $100\text{mg}/\text{m}^2$  을 90 분간 정맥투여 시 권장하는 투여일정:

- 1 차 유도요법 제 1, 3, 5 일에 투여
- 필요 시, 2 차 유도요법 제 1, 3 일에 투여

유도요법 실시 전, 환자의 심기능 평가 및 간기능·신기능에 대한 검사가 수행되어야 한다.

1 차 유도요법으로 관해에 도달하지 않은 경우, 질병이 진행되지 않거나 허용할 수 없는 독성이 나타나지 않는 환자에게는 1차 유도요법 종료 후 2-5주 시점에 2 차 유도요법을 실시할 수 있다. 1 차 유도요법 후 골수를 평가하여 2 차 유도요법 실시 필요성을 결정한다. 환자가 이익을 얻는 한, 또는 질병이 진행될 때까지, 최대 2 차까지의 유도요법 치료를 지속하여야 한다.

#### 공고요법 투여일정에 관한 권고

표 1 의 투여일정에서 최초 공고요법은 최종 유도요법 개시 후 5-8 주 시점에 투여하여야 한다.

이 약 다우노루비신 29 mg/m<sup>2</sup> 및 시타라빈 65 mg/m<sup>2</sup> 을 90 분간 정맥투여 시 권장하는 투여일정:

- 필요 시, 1 차 및 2 차 공고요법 각각 제 1, 3 일에 투여

공고요법 실시 전, 환자의 심기능에 대한 평가 및 전혈구검사, 간기능·신기능에 대한 검사가 수행되어야 한다. 공고요법은 절대호중구수(absolute neutrophil count, ANC)> 500/μL 및 혈소판수> 50,000/μL 로 회복되어 관해를 달성하고 허용할 수 없는 독성이 나타나지 않은 환자에서 권장된다. 2 차 공고요법은 질병이 진행되지 않고 허용할 수 없는 독성이 나타나지 않은 환자에게 1 차 공고요법 개시 후 5-8 주 시점에 투여할 수 있다. 환자가 이익을 얻는 한, 또는 질병이 진행될 때까지, 최대 2 차까지 공고요법 치료를 지속하여야 한다.

#### 치료 중 용량 조절에 관한 권고

환자에게 혈액학적 반응과 독성이 나타나는지 모니터링 해야 한다. 필요하다면, 아래와 같이 투여를 연기하거나 영구 중단해야 한다.

- 투여를 놓친 경우

계획되었던 투여를 놓친 경우, 가능한 한 빨리 투여해야 하며, 치료 간격을 유지할 수 있도록 향후 투여일정을 조정해야 한다.

- 심독성

특히 심독성이 나타날 위험이 높은 환자는 치료 개시 전 심기능을 평가할 것을 권장한다. 심근병증의 증상이나 징후가 나타나는 환자는 이익이 위험을 상회하지 않는 한 이 약 치료를 중단해야 한다.

- 과민성 반응

경증의 과민성 증상(예. 가벼운 홍조, 발진, 소양증)이 나타나는 경우, 치료를 중단하고 환자의 활력징후 등을 모니터링 하며 면밀히 관찰해야 한다. 증상이 소실된 후 치료를 서서히 재개하여야 하며, 이 때는 주입속도를 절반으로 낮추고 디펜히드라민(20-25mg)과 텍사메타손(10mg)을 정맥투여 하여야 한다.

중등도의 과민성 증상(예. 중등도의 발진, 홍조, 경증의 호흡곤란, 흉부불편감)이 나타나면 치료를 중단하여야 한다. 디펜히드라민(20-25mg 또는 이와 동등한 용량)과 텍사메타손(10mg)을 정맥투여 하여야 한다. 이 약 주입을 재개해서는 안 된다. 치료 재개 시, 이 약은 동일한 용량을 동일한 속도로 주입하여야 하며 전처치약물과 함께 투여하여야 한다.

중증/생명을 위협하는 과민성 증상(예. 혈관수축제를 요하는 저혈압, 혈관부종, 기관지확장제를 요하는 호흡곤란, 전신 두드러기)이 나타나면 이 약 치료를 중단하여야 한다. 디펜히드라민(20-25mg)과 텍사메타손(10mg)을 정맥투여 하고, 필요하다면 에피네프린(아드레날린)이나 기관지확장제를 추가하여야 한다. 이 약 주입을 재개해서는 안 되며, 치료도 재개해서는 안 된다. 이 약 치료는 영구 중단하여야 한다. 증상이 사라질 때까지 환자를 모니터링 해야 한다.

## 특수환자군

### 신장에 환자

경증(Cockcroft Gault 식[C-G]에 따른 크레아티닌 청소율[CrCL]이 60-89 mL/min) 또는 중등도(CrCL 30-59 mL/min)의 신장애가 있는 환자는 투여용량을 조절할 필요가 없다. 중증(CrCL 15-29 mL/min)의 신장애 또는 말기 신질환 환자에는 이 약을 투여한 경험이 없다. 중증 신장애 환자는 이익이 위험을 상회하는 경우에만 투여하여야 한다.

## 간장애 환자

빌리루빈 수치가 50  $\mu\text{mol/L}$  이하인 환자는 용량을 조절할 필요가 없다. 빌리루빈 수치가 50  $\mu\text{mol/L}$  을 초과하는 간장애 환자에는 이 약을 투여한 경험이 없다. 중증 간장애 환자는 이익이 위험을 상회하는 경우에만 투여하여야 한다.

## 고령자

65 세 이상의 고령자는 투여용량을 조절할 필요가 없다.

### [사용상의 주의사항]

#### 1. 경고

다른 다우노루비신 및/또는 시타라빈 함유 제제

이 약은 다른 다우노루비신 및/또는 시타라빈 함유 제제와 약동학적 특성이 상당히 다르고 권장되는 투여용량과 투여일정 또한 동일하지 않으므로 대체 또는 교환할 수 없다. 투여 오류를 피하기 위해, 투여 전 의약품의 이름과 용량을 확인하여야 한다.

중증의 골수억제

치료용량의 이 약을 투여한 환자에서 중증의 골수억제(치명적인 감염과 출혈 포함)가 보고된 바 있다. 이 약 투여 환자에서 중증의 혈소판감소증이 동반된 중대한 또는 치명적인 출혈(치명적인 중추신경계 출혈 포함)이 발생하였다. 이 약으로 치료 시 베이스라인 혈구 수를 평가해야 하며, 환자에게 골수억제로 인한 임상적 합병증이 나타나는지 주의 깊게 모니터링 해야 한다. 이 약의 혈장반감기가 길기 때문에 ANC 및 혈소판 회복 시간이 길어질 수 있으며 추가적인 모니터링이 필요할 수 있다.

중성구감소증이 심각한 시기에는 ANC 가 500/ $\mu\text{L}$  이상으로 회복될 때까지 예방적 항생제(항균제, 항바이러스제, 항진균제 포함)를 투여할 수 있다.

골수억제 합병증이 나타날 경우, 항생제, 집락자극인자, 수혈 등의 적절한 보조요법을 실시해야 한다. 혈구 수는 회복될 때까지 정기적으로 모니터링해야 한다.

### 심독성

안트라사이클린계 치료 시 심독성의 위험은 널리 알려져 있다. 이전에 안트라사이클린계 약물로 치료를 받은 적이 있거나(이전에 독소루비신이나 다우노루비신 염산염의 권장 최대 누적 투여량을 이미 투여받은 환자 포함), 심장질환을 이미 가지고 있거나(심기능 장애 포함), 이전에 종격에 방사선요법을 받은 적이 있거나, 심독성 약물을 병용하는 경우, 다우노루비신에 의한 심독성 위험이 증가할 수 있다.

비-리포솜 제제의 다우노루비신의 누적 투여량이  $550 \text{ mg/m}^2$  을 넘으면 치료에 의해 유발되는 울혈성 심부전의 발생이 증가한다. 종격에 방사선요법을 받은 환자에서는 이 상한선이 더 낮아지는 것으로 보인다( $400 \text{ mg/m}^2$ ). 이 약 누적 투여량과 심독성 위험 간의 관련성은 아직 밝혀지지 않았다. 이 약 치료에 따른 다우노루비신 누적 노출량이 아래 표에 제시되어 있다.

표 2: 이 약 치료 주기별 다우노루비신 누적 노출량

요법	1 회 투여당 다우노루비신	주기당 투여 횟수	주기당 다우노루비신
1 차 유도	$44\text{mg/m}^2$	3	$132\text{mg/m}^2$
2 차 유도	$44\text{mg/m}^2$	2	$88\text{mg/m}^2$
공고	$29\text{mg/m}^2$	2	$58\text{mg/m}^2$

심독성이 증가할 수 있는 위험 인자가 있는 환자에서는 심전도검사(ECG)와 함께 다중게이트 방사성핵종 혈관조영술(multi-gated radionuclide angiography, MUGA) 또는 심초음파 검사(echocardiography, ECHO)를 이용하여 베이스라인 심장 평가를 할 것을 권장한다. 심기능을 면밀히 모니터링해야 한다.

심기능 장애가 있는 환자는 이 약 치료 개시나 지속의 이익이 위험을 상회하지 않는 한 이 약 치료를 중단하여야 한다.

임신/가임기 여성

이 약을 투여 받는 동안에는 임신을 피하도록 환자에게 권고해야 한다. 남성 환자과 가임기 여성은 이 약 치료기간 동안, 그리고 최종 투여 후 6개월까지 효과적인 피임법을 사용하여야 한다.

## 2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

이 약의 활성성분이나 부형제에 중대한 과민성 이력이 있는 환자

## 3. 이상반응

안전성 프로파일 요약

가장 흔히 나타난 약물이상반응은 발진을 포함한 과민성(66.9%), 발열성 중성구감소증(63.5%), 부종(52.3%), 설사/장염(49.9%), 점막염증(49.9%), 피로(46.4%), 근골격 통증 (44.5%), 복통(36.3%), 식욕감소(33.9%), 기침(33.9%), 두통(32.3%), 오한(31.2%), 부정맥(30.4%), 발열(29.6%), 수면장애(25.1%), 저혈압(23.7%)이었다.

가장 흔히 나타난 중대한 약물이상반응은 감염(58.7%), 심독성(18.7%), 출혈(13.1%)이었다.

이상반응 표

이상반응은 적절한 카테고리로 분류하여 주요 임상시험에서 관찰된 최고 빈도에 따라 아래 표에 정리하였다.

빈도 정의: 매우 흔하게( $\geq 1/10$ ); 흔하게( $\geq 1/100 \sim < 1/10$ ); 흔하지 않게( $\geq 1/1,000 \sim < 1/100$ ); 드물게( $\geq 1/10,000 \sim < 1/1,000$ ); 빈도는 알려지지 않음(기존의 자료로 평가할 수 없음).

각 빈도 그룹 내에서는 중증도가 감소하는 순서로 약물이상반응을 제시하였다. 3-5 등급 이상반응을 분류한 전체 목록은 NCI CTCAE 에서 확인할 수 있다. 독성은 기관계 분류별로 특정 파라미터를 이용하여 경증(1 등급), 중등증(2 등급), 중증(3 등급), 생명 위협(4 등급)으로 나눈다. 사망(5 등급)은 일부 기준의 치명도를 표시하기 위해 사용한다.

표 3: 임상시험 시 이 약 투여 환자에서 보고된 약물이상반응 (n=375)

기관계 분류	약물이상반응/빈도(%)	3-5 등급 약물이상반응/빈도(%)
감염 및 감염증	매우 흔하게 감염(78.1)	매우 흔하게 감염(58.7)
혈액 및 림프계 장애	매우 흔하게 발열성중성구감소증(63.5)  흔하게 혈소판감소증(4.5) 중성구감소증(3.7) 빈혈(3.2)	매우 흔하게 발열성중성구감소증(62.4)  흔하게 혈소판감소증(3.7) 중성구감소증(3.5) 빈혈(2.1)
면역계 장애	매우 흔하게 과민성(발진 포함) (66.9)	흔하게 과민성(발진 포함) (9.1)
대사 및 영양 장애	흔하게 중양용해증후군(7.5)	흔하게 중양용해증후군(2.7)
정신계 장애	매우 흔하게 수면장애(25.1) 불안(17.3) 섬망(15.5)	흔하게 섬망(2.4)  흔하지 않게 수면장애(0.5)
신경계 장애	매우 흔하게 두통(32.3) 어지러움(23.2)	흔하게 두통(1.1)

		흔하지 않게 어지러움(0.8)
눈 장애	매우 흔하게 시각장애(10.4)	흔하지 않게 시각장애(0.3)
심장 장애	매우 흔하게 심독성(72) 부정맥(30.4) 흉통(17.6)	매우 흔하게 심독성(18.7)  흔하게 부정맥(4.3) 흉통(1.9)
혈관 장애	매우 흔하게 출혈(69.1) 저혈압(23.7) 고혈압(17.3)	매우 흔하게 출혈(13.1)  흔하게 저혈압(6.9) 고혈압(4.5)
호흡계, 흉부 및 종격 장애	매우 흔하게 호흡곤란(36.5) 기침(33.9) 흉막삼출(13.9)	매우 흔하게 호흡곤란(13.1)  흔하지 않게 흉막삼출(0.8)
위장 장애	매우 흔하게 오심(51.7) 설사/장염(49.9) 점막염증(49.9) 변비(42.7) 복통(36.3) 식욕감소(33.9) 구토(27.7)  흔하게 소화불량(9.6)	흔하게 설사/장염(6.1) 복통(2.9) 점막염증(2.1) 식욕감소(1.6) 변비(1.1) 오심(1.1)  흔하지 않게 소화불량(0.5) 구토(0.3)
피부 및 피하조직 장애	매우 흔하게 소양증(17.3)	흔하지 않게 다한증(0.3)

	다한증(10.1)  흔하게 야간발한(8.3) 탈모(3.2)  흔하지 않게 손-발바닥 홍반성 감각이상 증후군(0.8)	
근골격계 및 결합조직 장애	매우 흔하게 근골격 통증(44.5)	흔하게 근골격 통증(5.1)
신장 및 비뇨기계 장애	매우 흔하게 신부전(10.4)	흔하게 신부전(6.4)
전신 및 투여부위 장애	매우 흔하게 부종(52.3) 피로(46.4) 오한(31.2) 발열(29.6)	매우 흔하게 피로(10.4)  흔하게 발열(3.2) 부종(2.7)  흔하지 않게 오한(0.3)

a 부정맥에는 심방세동과 서맥도 포함되며, 가장 흔히 보고된 부정맥은 빈맥이었다.

일부 이상반응에 관한 설명

감염

이 약 투여에 따른 중성구감소증 때문에, 다양한 종류의 감염이 약물이상반응으로 매우 흔히 나타난다. 임상시험에서 가장 흔히 나타난 중대한 감염 약물이상반응은 폐렴, 패혈증, 균혈증이였다. 감염의 발생률은 78.1%였으며, 중대하지 않은 감염증의 발생률은 73.1%, 중대한 감염의

발생률은 28.5%였다. 투여 중단에 이르게 한 감염의 발생률은 0.5%였다. 치명적인 감염의 발생률은 6.9%로, 패혈증과 폐렴이었다.

## 출혈

이 약 투여에 따른 혈소판감소증 때문에, 다양한 출혈이 임상시험에서 보고되었다. 가장 흔한 출혈은 비출혈이었는데, 대부분은 중대하지 않은 것으로 판단되었다(29.6%). 출혈의 발생률은 69.1%였으며, 중대하지 않은 출혈의 발생률은 67.2%, 중대한 출혈의 발생률은 5.6%였고 투여 중단에 이르게 한 출혈 사례는 발생하지 않았다. 치명적인 출혈의 발생률은 2.1%였다. 치명적인 중추신경계 출혈을 포함하여, 중증의 혈소판감소증과 관련된 중대한 또는 치명적인 출혈이 이 약 투여 환자에서 관찰되었다.

## 심독성

이 약의 임상시험에서 심독성이 관찰되었다. 가장 흔히 보고된 중대한 약물이상반응은 심박출률 저하와 울혈성 심부전이였다. 안트라사이클린계 치료 시 심독성의 위험은 널리 알려져 있다. 모든 심독성의 발생률은 72.0%였으며, 중대하지 않은 심독성의 발생률은 68.5%, 중대한 심독성의 발생률은 9.1%, 투여 중단에 이르게 한 심독성의 발생률은 0.5%였다. 치명적인 심독성의 발생률은 0.5%였다. 치명적인 사례로 보고된 것은 심정지로, 이 환자의 혈소판감소증과 중성구감소증이 심정지 발생에 영향을 미친 것으로 여겨진다.

## 과민성

이 약의 임상시험에서 과민성 반응은 매우 흔하게 나타나는 이상반응이었다. 가장 흔히 보고된 과민성 약물이상반응은 발진이였으며, 대부분은 중대하지 않은 것이었다(38.9%). 모든 과민성 사례의 발생률은 66.9%였으며, 중대하지 않은 과민성의 발생률은 66.4%였고 이 중 38.9%가 발진이였다. 중대한 과민성의 발생률은 1.1%였고, 치명적인 과민성 사례 또는 투여 중단에 이르게 한 과민성 사례는 발생하지 않았다.

## 4. 일반적 주의

### 과민성 반응

다우노루비신과 시타라빈 투여 시 아나필락시스 반응 등 중대한 과민성 반응이 보고된 바 있다.

경증 또는 중등증의 과민성 증상이 나타나는 경우 이 약의 투여를 중단하거나 주입 속도를 늦추어 증상을 관리하여야 하며, 중증 또는 생명을 위협하는 과민성 증상의 경우 이 약의 투여를 영구 중단하고 증상이 회복될 때까지 적절하게 치료 및 환자의 상태를 모니터링해야 한다(용법용량 항 - 과민성 반응 참조).

### 조직괴사

다우노루비신은 혈관외유출로 국소 조직괴사를 일으킬 수 있다. 이 약 임상시험에서 혈관외유출이 일어난 경우가 1 건 있었으나, 괴사는 나타나지 않았다. 이 약은 정맥으로만 투여하며 투여 시 혈관외유출이 일어나지 않도록 각별히 주의해야 한다.

### 간기능 및 신기능의 평가

간장애나 신장애로 인해 다우노루비신 및 시타라빈의 독성이 나타날 위험이 증가할 수 있다. 통상적인 실험실 검사를 통해 이 약 투여 전, 그리고 치료 중 주기적인 간기능 및 신기능 평가를 권장한다. 베이스라인 혈청 빌리루빈이  $50\mu\text{mol/L}$  를 넘거나, 중증의 신장애가 있거나(크레아티닌 청소율  $< 30\text{mL/min}$ ), 말기 신질환이 있는 환자에는 이 약을 투여한 경험이 없다. 중증의 간장애 및/또는 신장애가 있는 환자는 이익이 위험을 상회하는 경우에만 이 약을 투여하여야 한다.

### 실험실 검사

이 약을 투여하면 백혈병 세포가 빠르게 용해되기 때문에 2 차적으로 고요산혈증이 유발될 수 있다. 혈중 요산 수치를 모니터링하여 고요산혈증이 나타나면 적절한 치료를 시작하여야 한다.

### 윌슨병(Wilson's disease) 또는 다른 구리 관련 질환의 이력

이 약 각 바이알에는 100 mg 의 글루콘산 구리가 들어있는데, 이는 구리 14 mg 에 해당한다. 윌슨병 또는 다른 구리 관련 질환 이력이 있는 환자는

이익이 위험을 상회하는 경우에만 이 약을 투여하여야 한다. 급성 구리 독성 증상이나 징후가 나타나는 환자에는 이 약 투여를 중단한다.

#### 면역억제효과/감염감수성 증가

화학요법제로 인해 면역이 저하된 환자에 생백신 또는 약독화 생백신을 투여하면 중대한 또는 치명적인 감염이 야기될 수 있다. 이 약 투여 환자는 생백신 접종을 피하여야 한다. 사백신이나 불활성화 백신은 접종할 수 있으나, 백신의 효과가 떨어질 수 있다.

#### 위장관 점막염증 및 설사

집중적인 화학요법 시 빈번하게 발생하는 위장관 점막염증 및/또는 설사로 인해 경구용 의약품의 흡수가 상당히 영향을 받을 수 있음을 고려하여야 한다.

#### 5. 상호작용

이 약의 상호작용은 연구된 바 없다. 이 약은 리포솜 제형으로 다우노루비신과 시타라빈을 전달하는데, 이 경우 비-리포솜 제형으로 투여했을 때에 비해 전신 혈중 유리 약물농도가 훨씬 낮기 때문에, 상호작용의 가능성은 낮을 것으로 예상된다.

#### 심독성 약물

심독성 약물을 동시에 투여하면 심독성 위험이 높아질 수 있다. 이전에 독소루비신을 투여받은 적이 있는 환자에 이 약을 투여하면 심독성 위험이 높아진다. 환자의 심기능을 면밀히 모니터링하지 않는 한, 다른 심독성 약물을 이 약과 병용해서는 안 된다.

#### 간독성 약물

간독성 약물로 인해 간기능이 저하되고 간독성이 증가할 수 있다. 다우노루비신은 간에서 대사되기 때문에, 동반요법에 의해 간기능이 변화되면 이 약의 대사, 약물동태, 치료효능, 및/또는 독성이 영향을 받을 수

있다. 이 약을 간독성 약물과 함께 투여하는 경우, 간기능을 보다 자주 모니터링 해야 한다.

## 6. 임부, 수유부, 가임여성에 대한 투여

### 가임기 여성/남성과 여성의 피임

가임기 여성은 이 약 치료 기간 동안 임신해서는 안 된다. 가임기 여성은 본인 또는 남성 파트너가 이 약 치료를 받는 동안 효과적인 피임법을 사용하여야 한다. 가임기 여성은 임신이 아님을 확인할 때까지 이 약 치료를 받아서는 안 된다.

가임기 여성은 이 약 치료 개시 전 임신검사를 받아야 한다. 여성 및 가임기 여성의 파트너 남성은 이 약 치료 기간 동안, 그리고 최종 투여 후 6개월까지 효과적인 피임법을 사용하여야 한다.

### 임신

임신한 여성에서의 이 약 사용에 관해서는 현재 데이터가 없다. 동물실험 결과와 이 약 작용기전으로 보아, 여성 환자의 임상적 상태가 치료를 요하고 또한 태아에 대한 잠재적 위험을 정당화하지 않는 한 임신 중에 이 약을 사용해서는 안 된다.

임신 중 이 약을 사용하거나, 또는 이 약 치료 중 임신하게 된 경우, 태아에 대한 잠재적 위험을 해당 여성에게 고지하여야 한다. 임신 중 이 약을 투여받은 여성의 태아와 신생아는 항상 심장검사와 혈구수 평가를 실시할 것을 권장한다.

### 수유

이 약이 모유로 분비되는지는 알려져 있지 않다. 이 약으로 인해 수유 영아에 중대한 이상반응이 나타날 가능성이 있기 때문에, 이 약 치료 중에는 수유를 중단하도록 권고해야 한다.

### 생식능력

동물실험 결과를 볼 때, 이 약 치료로 인해 남성의 생식능력이 저하될 수 있다.

#### 7. 소아에 대한 투여

소아 및 청소년에 대한 안전성·유효성은 확립되어 있지 않다.

#### 8. 과량투여시의 처치

과량투여시의 처치에 관해서는 명확한 경험이 없다. 과량투여한 경우, 이 약의 이상반응이 악화될 것으로 예상되며 환자가 회복될 때까지 보조요법(필요에 따라 항생제, 혈액 및 혈소판 수혈, 집락자극인자, 집중치료 등)을 실시해야 한다. 심독성 징후가 나타나는지 환자를 주의 깊게 관찰하고, 임상적으로 필요한 경우 적절한 보조요법을 시행한다.

#### 9. 적용상의 주의

이 약은 정맥으로만 투여한다. 근육주사, 척수강내주사, 피하주사를 금한다.

#### 10. 보관 및 취급상의 주의사항

냉장보관(2℃ - 8℃) 한다.

차광을 위해 바이알을 원래의 상자에 똑바로 세워 보관한다.

##### 재구성 용액의 안정성

똑바로 세워 보관했을 때 2-8℃에서 4 시간 동안 화학적 및 물리적으로 안정한 것으로 입증되어 있다.

미생물학적 관점에서 즉시 사용하는 것이 바람직하다.

##### 최종 주입용액의 안정성

2-8℃에서 4 시간 동안 화학적 및 물리적으로 안정한 것으로 입증되었다.

미생물학적 관점에서 즉시 사용하는 것이 바람직하다.

## 11. 전문가를 위한 다음의 정보

### 1) 약동학적 정보

이 약의 다우노루비신과 시타라빈의 약동학은 성인 환자에 다우노루비신 44 mg/m<sup>2</sup> 과 시타라빈 100 mg/m<sup>2</sup> 을 제 1, 3, 5 일에 90 분간 정맥주입 하여 조사하였다. 각 성분의 약동학은 총 혈장 농도(즉, 캡슐화된 약물과 캡슐화되지 않은 약물의 합)를 기본으로 하였다. 제 5 일 투여 후, 다우노루비신의 최고 혈장 농도(Cmax)의 평균(% 변동계수[coefficient of variation, CV])은 26.0 (32.7%) mcg/mL 였으며, 시타라빈은 62.2 (33.7%) mcg/mL 였다. 한 투여간격 사이의 곡선하면적(area under the curve, AUC)의 평균(%CV)은 다우노루비신은 637 (38.4%) mcg.h/mL, 시타라빈은 1900 (44.3%) mcg.h/mL 였다.

이 약의 구성성분으로서 다우노루비신과 시타라빈을 투여하면, 리포솜에 의해 조직 분포와 배설율이 좌우되는 것으로 보인다. 따라서 비-리포솜 제제의 청소율(clearance, CL), 분포용적(volume of distribution), 최종반감기(terminal half-life, t<sub>1/2</sub>)가 현저히 다른 반면, 이 약은 이러한 약동학적 파라미터가 수렴되도록 한다.

다우노루비신의 축적률은 1.3 이며, 시타라빈의 축적률은 1.4 이다. 다우노루비신 및 시타라빈 각각의 용량 범위 1.3 mg/m<sup>2</sup> 및 3 mg/m<sup>2</sup>, 59 mg/m<sup>2</sup> 및 134 mg/m<sup>2</sup>(승인된 권장 용량의 0.03-1.3 배)에서 약동학의 시간의존성에 관한 근거나 용량 비례성을 크게 벗어난다는 근거는 없다.

### 분포

다우노루비신의 분포용적(%CV)은 6.6 L (36.8%), 시타라빈은 7.1 L (49.2%)이다. 혈장단백결합은 평가하지 않았다.

### 대사 및 생체내변환

이 약 리포솜에서 방출된 다우노루비신과 시타라빈은 비-리포솜 다우노루비신 및 시타라빈과 유사하게 체내에서 광범위하게 대사된다. 다우노루비신은 주로 간과 간 이외의 알도-케토 환원효소(aldo-keto reductase) 및 카르보닐 환원효소(carbonyl reductase)에 의해 대사되어

활성대사체인 다우노루비시놀(daunorubicinol)이 된다. 시타라빈은 시티딘 탈아미노효소(cytidine deaminase)에 의해 대사되어 비활성대사체인 1-β(beta)-D-arabinofuranosyluracil (AraU)가 된다. 각 대사체로 빠르게 대사되는 비-리포솜 다우노루비신 및 시타라빈과 달리, 이 약 투여 후 다우노루비신과 시타라빈은 리포솜에 캡슐화된 유리 염기이다. 제 1, 3, 5 일에 이 약 100 units/m<sup>2</sup> (다우노루비신 44 mg/m<sup>2</sup> 및 시타라빈 100 mg/m<sup>2</sup> 에 해당함)을 투여받은 13-26 명의 환자의 혈장 농도-시간 프로파일에서, 대사체인 다우노루비시놀과 AraU 의 평균 AUClast 를 각각 모약물인 다우노루비신과 시타라빈과 비교하면 각각 1.79% 및 3.22%로 나타난다. 비-리포솜 제제의 다우노루비시놀:다우노루비신은 ~40-60%, AraU:시타라빈은 ~80%로 보고되고 있으므로, 이 약의 이 수치는 낮은 것이다. 이 약 투여 후의 대사체:모약물의 비율이 낮은 것은 혈액 내의 총 다우노루비신과 시타라빈 중 대부분이 약물 대사효소가 접근할 수 없는 이 약 리포솜 내에 있음을 의미한다.

## 배설

이 약에서 다우노루비신의 반감기는 31.5 시간 (28.5%), 시타라빈은 40.4 시간 (24.2%)의 연장된 반감기(%CV)로 나타나며, 혈장 내 다우노루비신과 시타라빈의 99% 이상이 리포솜에 캡슐화되어 있다. 청소율(%CV)은 다우노루비신은 0.16 L/h (53.3%), 시타라빈은 0.13 L/h (60.2%)이다.

다우노루비신 투여량의 9%가 다우노루비신과 다우노루비시놀로 소변으로 배설되며, 시타라빈 투여량의 71%가 시타라빈과 AraU로 소변으로 배설된다.

## 특수환자군

투여용량을 체표면적으로 보정했을 때, 연령, 성별, 인종, 체중, 체질량지수(BMI), 백혈구 수는 다우노루비신과 시타라빈의 약동학에 임상적으로 유의미한 영향을 미치지 않았다.

## 고령자

85 세를 넘는 환자군에서 이 약 약동학을 평가한 바 없어, 현재 관련 데이터가 없다.

## 간장애 환자

빌리루빈  $\leq 50 \mu\text{mol/L}$  인 환자에서 다우노루비신과 시타라빈의 약동학은 변하지 않았다. 빌리루빈이  $50 \mu\text{mol/L}$  을 넘는 환자에서의 약동학은 알려지지 않았다.

## 신장애 환자

임상시험 환자의 데이터를 이용한 집단 약동학 분석에서, 베이스라인 신기능이 정상( $\text{CrCL} \geq 90 \text{ mL/min}$ )인 환자와 비교했을 때 경증( $\text{CrCL} 60 \text{ mL/min}$  이상  $\sim 89 \text{ mL/min}$  이하) 내지 중등증( $\text{CrCL} 30 \text{ mL/min}$  이상  $\sim 59 \text{ mL/min}$  이하)의 신장애 환자의 다우노루비신 및 시타라빈 청소율은 유의하게 다르지 않았다. 중증 신장애( $\text{CrCL} 15\sim 29 \text{ mL/min}$ ) 및 말기 신질환이 이 약으로 투여한 다우노루비신 및 시타라빈의 약동학에 미칠 수 있는 영향은 알려지지 않았다.

## 2) 임상시험 정보

1 건의 대조군 임상시험(Study 301)으로 급성 골수성 백혈병을 새로 진단받은 성인 환자에서 이 약의 유효성을 평가하였다.

치료받지 않은, 고위험 급성 골수성 백혈병 환자 대상 임상시험 Study 301

Study 301 은 치료받지 않은, 60-75 세 고위험 급성 골수성 백혈병(AML) 환자 309 명에서 이 약과 시타라빈 및 다우노루비신 표준복합요법(7+3)을 비교한, 무작위배정, 다기관, 공개, 평행군, 우월성 입증 3 상 시험이다. 이 시험에 포함된 AML 하위유형은 치료 관련 급성 골수성 백혈병 (t-AML), 급성 골수성 백혈병으로 전환되기 전 골수이형성증후군(myelodysplastic syndrome, MDS)이나 만성 골수단핵구성 백혈병(chronic myelomonocytic leukemia, CMMoL) 이력이 있는 MDS AML 및 CMMoL AML, 골수이형성증의 특성인 핵형 변화가 있는 원발성(de novo) AML 이다(2008 WHO 분류 기준에 따름).

이 시험은 2 단계로 구성되는데, 1) 환자가 최대 2 주기의 유도요법 및 2 주기의 공고요법을 받는 치료기와 2) 유도요법 또는 공고요법 최종 투여일로부터 30 일 후에 시작되어 무작위 배정 시점으로부터 최대 5 년까지

지속되는 추적관찰기가 그것이다. 환자가 받는 유도요법 및 공고요법의 횟수는 완전관해(Complete Response, CR) 또는 회복이 불완전한 완전관해(Complete Response with incomplete recovery, CRi)에 따라 결정되며, CR 또는 CRi 는 골수평가로 확인한다. 이 임상시험에서는 이 약 100 units/m<sup>2</sup>/day (다우노루비신 44 mg/m<sup>2</sup> 및 시타라빈 100 mg/m<sup>2</sup> 에 해당)를 90 분간 정맥으로 투여하는데, 1 차 유도요법 때는 제 1, 3, 5 일에, 2 차 유도요법이 필요한 환자에게는 제 1, 3 일에 투여하였다. 환자는 각 군에서 최대 2 주기의 유도요법과 2 주기의 공고요법을 받을 수 있었다. 2 차 유도요법은 1 차 유도요법으로 CR 이나 CRi 에 도달하지 못한 환자에게 강력 권장하며, 모세포 백분율이 50% 이상 감소한 환자에게는 반드시 시행한다. 관해 후 조혈모세포이식(hematopoietic stem cell transplantation, HSCT)도 가능하며, 이는 공고요법 대신 또는 공고요법 후 시행할 수 있다. 이 임상시험에서 공고요법으로 투여하는 이 약은 65 units/m<sup>2</sup>/day (다우노루비신 29 mg/m<sup>2</sup> 및 시타라빈 65 mg/m<sup>2</sup> 에 해당)로 감량하여 제 1, 3 일에 투여하였다. 7+3 치료군에서는, 1 차 유도요법은 시타라빈 100 mg/m<sup>2</sup>/day 를 제 1 일부터 제 7 일까지 연속 주입하고 다우노루비신 60 mg/m<sup>2</sup>/day 을 제 1, 2, 3 일에 투여하는 한편, 2 차 유도요법과 공고요법은 시타라빈을 제 1 일부터 제 5 일까지, 다우노루비신을 제 1, 2 일에 투여하였다.

153 명의 환자가 이 약 치료군에, 156 명의 환자가 7+3 치료군(대조군)에 무작위배정 되었다. 환자의 무작위배정은 1:1 로 이루어졌으며, 연령과 AML 하위유형에 따라 층화하여 이 약이나 7+3(대조약)을 유도요법 및 공고요법으로 투여하였다. 무작위배정 된 환자의 연령의 중앙값은 68 세(60-75 세 범위)였으며, 남성이 61%였고, 88%는 ECOG 성능상태(Performance Status, PS)가 0-1 이었다. 베이스라인에서 20%는 t-AML, 54%는 혈액학적 이상 이후에 발생한 AML 이었으며, 25%는 골수형성이상과 관련된 세포유전학적 이상이 동반된 원발성 AML 이었다. 또한 34%는 MDS 에 저메틸화 작용제로 치료받은 경험이 있었으며, 54%는 핵형의 이상이 있었다.

두 군 간에 인구학적 특성과 베이스라인 질병 특성은 대체로 유사하였다. 검사한 환자의 15% (43/279)에서 FLT3 변이가 있었으며, NPM1 변이가 있는 환자는 9% (25/283)였다.

1 차 평가변수는 전체 생존율로, 무작위배정일로부터 모든 원인에 의한 사망까지의 시간으로 측정하였다. 이 약은 ITT 분석에서 7+3 치료군(대조군)에 비해 전체 생존율이 우월함을 입증하였다(그림 1). 이

약 치료군의 생존율의 중간값은 9.56 개월로, 7+3 치료군의 5.95 개월보다 길었다(HR = 0.69; 95% CI = 0.52, 0.90; 양측 로그순위검정에서 p = 0.005).

이 약 치료군에서 HSCT의 비율은 34% (52/153)였으며, 대조군에서는 25% (39/156)였다.

그림 1: 전체 생존율에 관한 Kaplan-Meier 곡선 (ITT 분석)

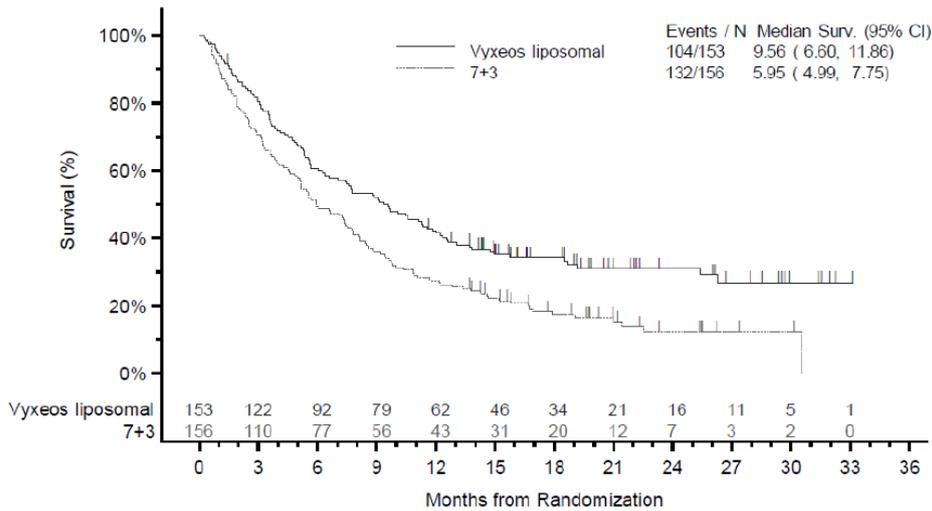


표 4: 효능에 관한 study 301의 결과

	이 약 N=153	7+3 N=156
전체 생존율		
생존기간의 중앙값, 개월 수 (95% CI)	9.56 (6.60, 11.86)	5.95 (4.99, 7.75)
Hazard ratio (95% CI)	0.69 (0.52, 0.90)	
p-value (2-sided) <sup>a</sup>	0.005	
무사건 생존율		
생존기간의 중앙값, 개월 수 (95% CI)	2.53 (2.07, 4.99)	1.31 (1.08, 1.64)
Hazard ratio (95% CI)	0.74 (0.58, 0.96)	
p-value (2-sided) <sup>a</sup>	0.021	
완전관해(CR)율		
CR, n(%)	57 (37)	40 (26)
Odds ratio (95% CI)	1.69 (1.03, 2.78)	

p-value (양측) <sup>b</sup>	0.040	
CR + CRi, n(%)	73 (48)	52 (33)
Odds ratio (95% CI)	1.77 (1.11, 2.81)	
p-value (양측) <sup>b</sup>	0.016	

약어: CI = Confidence interval(신뢰구간); CR= Complete response(완전관해);  
 CRi= Complete response with incomplete recovery(불완전한 혈액학적  
 복구를 동반한 완전관해)

a 연령과 AML 하위유형으로 층화한 층화로그순위검정에서 도출한 p-value

b 연령과 AML 하위유형으로 층화한 층화 CMH (Cochran-Mantel-Haenszel) 검정에서 도출한 p-value

### 60 개월 추적관찰

60 개월간 추적관찰 했을 때의 전체 생존율은 이 약 치료군 18%,  
 7+3 치료군(대조군) 8%로, 이 약이 더 높게 나타났다(HR = 0.70; 95% CI:  
 0.55, 0.91).

### 3) 약리작용·독성시험 정보

#### 3-1) 약리작용 및 약동학적 정보

##### 작용기전

이 약은 다우노루비신과 시타라빈이 1:5 몰 비로 혼합된 리포솜 제형이다.  
 1:5 몰 비는 in vitro 및 in vivo 에서 AML 에서의 상승적 항종양 효과가  
 최대가 되는 것으로 나타났다.

다우노루비신은 유사분열을 억제하며 세포독성이 있다. 이것은 DNA 와  
 복합체 형성, 국소이성화효소(topoisomerase) II 작용 억제, DNA 중합효소  
 작용 억제, 유전자 발현 조절에 영향, DNA 를 손상시키지 않는 라디칼 생성에  
 기인한다.

시타라빈은 세포주기단계 특이적 항종양제로, 세포분열의 S 기에만 세포에 영향을 미친다. 시타라빈은 세포 내에서 활성 대사체인 cytarabine-5-triphosphate (ara-CTP)로 전환된다. 작용기전은 아직 명확히 알려져 있지 않으나, ara-CTP 가 주로 DNA 합성을 억제하여 작용하는 것으로 보인다. DNA 와 RNA 에의 결합 역시 시타라빈의 세포독성에 기여할 수 있다. 시타라빈은 배양한 증식성 포유동물 세포에서도 세포독성을 나타낸다.

이 약 리포솜은 정맥주입 후 연장된 혈장반감기를 보이며, 혈장 내에서 99% 이상의 다우노루비신과 시타라빈이 리포솜에 캡슐화되어 존재한다. 상승작용을 하는 다우노루비신과 시타라빈 복합제인 이 약은 백혈병 세포에 보다 긴 시간동안 다우노루비신과 시타라빈을 전달한다. 동물실험에서의 데이터를 보면, 이 약 리포솜은 백혈병 세포의 능동적 포식작용에 의해 특히 골수에서 그대로 포식되어, 골수에 고농도로 축적 및 지속된다. 백혈병 마우스에서는, 정상 골수세포보다 백혈병 세포가 리포솜을 더 많이 포식한다. 포식된 이 약 리포솜은 분해되어 다우노루비신과 시타라빈을 세포 내에 방출하고, 이로써 상승적 항종양효과가 나타나게 된다.

### 심장의 전기생리학

26 명의 환자에 이 약 100 units/m<sup>2</sup>(다우노루비신 44 mg/m<sup>2</sup> 및 시타라빈 100 mg/m<sup>2</sup>에 해당)을 제 1, 3, 5 일에 투여한 공개, 단일군 시험에서 유도요법 1 주기 후 이 약이 심장의 재분극에 미치는 영향을 Fridericia 방법으로 보정된 QT 간격(QTcF)로 살펴보았다. QTcF 가 베이스라인에 비해 60 msec 이상 변경된 환자는 없었으며, QTcF 가 500 msec 를 넘는 경우도 없었다. 이는 QT 간격 연장 위험이 없음을 시사한다.

### 3-2) 독성시험 정보

이 약의 반복독성시험은 랫트(rat)와 개에 정맥주입으로 28 일의 회복기간을 두고 2 주기 투여하여 실시하였다. 시험한 모든 용량 수준(전신 노출 상 안전역은 낮거나 없음)에서 이 약 이상반응이 나타났는데, 주로 위장관계 및 혈액학적 독성 소견으로, 비-리포솜 다우노루비신 및/또는 시타라빈에서 알려진 바와 대체로 동일하였다. 이 임상시험에 중추신경계와 심혈관계 파라미터가 포함되었음에도 불구하고, 관찰된 이환율과 사망률을 고려하면 이 약의 안전성 약리를 통합적으로 평가하기에는 정보가 부족하였다. 이 약의 성분 중 하나인 다우노루비신은 심각한 심독성을 일으킬 수 있는

것으로 알려져 있으며, 또다른 성분인 시타라빈은 중추신경계 독성과 관련있는 것으로 알려져 있다.

이 약의 발암성, 변이원성, 생식독성에 관한 연구는 행해지지 않았다.

시타라빈은 발암물질이 아니지만 다우노루비신은 암을 유발할 가능성이 있으므로, 이 약은 발암가능성이 있다. 또한 다우노루비신과 시타라빈 모두 유전독성이 있으므로, 이 약도 유전독성의 위험이 있을 수 있다.

랫트에 다우노루비신( $\text{mg}/\text{m}^2$ 로 보아 사람 용량의 약 1.7 배)을 단회 정맥투여하고 120 일 가량 경과 후 유방 종양 발생이 증가하였다. 다우노루비신은 *in vitro* 시험에서 변이원성이 있었으며(Ames assay, V79 hamster cell assay) 염색체이상유발성도 *in vitro* (CCRF-CEM human lymphoblasts) 및 *in vivo* (마우스 골수에서의 SCE assay) 시험에서 확인되었다.

시타라빈은 *in vitro* 시험에서 변이원성이 있었으며, 염색체이상유발성도 *in vitro* (사람 백혈구에서 염색체 이상 및 SCE) 및 *in vivo* (쥐 골수에서의 염색체 이상 및 SCE assay 시험, 마우스 소핵검사)에서 확인되었다. 시타라빈은 햄스터 배아세포(HEC) 및 랫트의 H43 세포에서 *in vitro* 형질전환을 유발하였다.

시타라빈은 감수분열 세포에 염색체 이상을 유발하였다.

시타라빈과 다우노루비신은 각각 동물실험 했을 때 기형발생과 태아독성이 있었다. 또한 다우노루비신은 개에서 고환위축과 정세관에서의 정모세포 무형성을 유발하였으며, 시타라빈은 마우스에서 정자두부이상을 일으켰다. 랫트의 임신 14일차에 시타라빈을 단회투여하면 출생 전 및 출생 후의 뇌 크기가 줄어들었으며 학습능력의 영구적 장애를 초래하였다.

## 12. 기타

이 약이 운전 및 기계조작 능력에 미치는 영향은 미미하다. 이 약 투여 후 피로와 어지러움이 보고된 바 있다. 따라서 운전이나 기계조작 시 주의할 것을 권장한다.

**[저장방법]**

밀봉용기, 차광하여 냉장보관(2-8 ℃)

**[포장단위]**

1바이알/상자

※ 본 의약품은 엄격한 품질관리를 필한 제품입니다. 만약 구입시 유효기한 또는 사용기한이 경과되었거나, 변질·변패 또는 오손된 제품이 발견될 경우에는 구입한 약국 등 판매업소에 한하여 본사 또는 영업소를 통해 교환하여 드립니다.

※ 부작용 피해구제 신청: 한국의약품안전관리원(1644-6223)

이 첨부문서의 문안작성(개정)년월일 (2023년 09월 06일) 이후에 변경된 내용은 당사의 홈페이지(<http://www.handok.co.kr>)의 제품소개에서 제품명을 클릭하시거나 전화번호 02-527-5114로 문의하셔서 확인하실 수 있습니다.

문안작성(개정)년월일: 2023. 09. 06

**[제조외뢰자]**

Jazz Pharmaceuticals Ireland Limited, 5th Floor Waterloo Exchange, Waterloo Road, Dublin, D04 E5W7, 아일랜드

**[제조자(일부공정위탁제조)]**

Baxter Oncology GmbH, Kantstrasse 2, 33790 Halle/Westfalen, 독일

**[제조자(일부공정위탁제조)(2 차 포장)]**

Almac Pharma Services (Ireland) Limited, Finnabair Industrial Estate Dundalk, A91 P9KD, 아일랜드

[수입·판매자]

(주)한독, 서울시 강남구 테헤란로 132