

제품명: 나벨빈주(비노렐빈타르타르산염)

<분류번호 04210(항악성종양제)>

(의약품안전평가과-2910, 2023.4.26.) 허가사항 반영일자: 2023.7.26.

## 나벨빈주(비노렐빈타르타르산염)

### ▶ 사용상의주의사항

#### 1. 경고

골수의 비정상적 억제 증거가 있다면 감량 또는 투여를 중지 해야한다.

#### 2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 이 약의 성분 또는 다른 빈카알카로이드계 약물에 대해 과민반응의 병력이 있는 환자(이 약으로 유발된 중증 과립백혈구감소증 환자 또는 중증 저혈소판증 환자)
- 2) 호중구수가 1,500/mm<sup>3</sup> 미만인 환자 또는 심각한 감염을 현재 앓고 있거나 최근 2주 이내에 앓았던 환자
- 3) 중증 간장애 환자
- 4) 임부 및 수유부
- 5) 혈소판수가 100,000/mm<sup>3</sup>이하인 환자
- 6) 황열병 백신과 병용하여 사용하는 환자

#### 3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 1) 허혈성 심질환 환자
- 2) 간장애 환자(대사 및 배설 지연시 이상 반응이 심하게 나타날 수 있다.)
- 3) 신장애 환자

#### 4. 이상반응

1) 감염 및 감염증 : 자주 다른 기관계(호흡기계, 비뇨기계, 위장관계 등)에 영향을 주는, 경증~중등도의 박테리아, 바이러스 또는 진균 감염이 나타났으며 일반적으로 적절한 처치로 회복되었다. 때때로 패혈증, 다른 기관 부전을 동반한 중증 패혈증, 매우 드물게 합병성 패혈증이 보고되었고 이는 간혹 치명적이었다. 호중구감소성 패혈증 및 호중구감소증과 관련된 감염(G3-4)이 보고된 바 있다(빈도불명).

#### 2) 혈액 및 림프계

(1) 제한적 독성은 골수억제로서 주로 호중구감소증(단독요법시 G3 : 24.3%, G4 : 27.8%)이다. 이러한 호중구감소증은 5~7일 내에 회복되며 이후 축적되지 않는다. 보통 7~14일 사이에 호중구수는 최저치를 나타낸다. 혈액학적 성장인자 투여가 필요한 경우에는 세포독성 화학요법제를 투여한 후 24시간 이후에 성장인자를 권장량 투여한다. 성장인자는 화학요법제를 투여하기 전 24시간 이내에 투여해서는 안 된다.

(2) 빈혈(단독요법시 G3-4 : 7.4%)과 혈소판감소증(단독요법시 G3-4 : 2.5%)이 발생할 수 있으나 중증은 거의 없다.

(3) 발열성호중구감소증, 범혈구감소증 및 백혈구감소증(G1-4)이 보고된 바 있다(빈도불명).

3) 위장관계

- (1) 오심 및 구토가 발생할 수 있다 : 중증의 발생은 낮다(단독요법시 G1-2 : 30.4%, G3-4 : 2.2%). 이러한 반응의 발생은 다른 화학요법제와 병용투여시 증가할 수 있다. 진토제는 이러한 발생을 감소시킬 수 있다.
- (2) 변비가 주요 증상(단독요법시 G3-4 : 2.7%, 다른 화학요법제와의 병용요법 시 G3-4 : 4.1%)으로 드물게 마비성장폐색으로 발전한다. 이러한 반응의 발생은 다른 화학요법제와 병용투여시 증가할 수 있다. 장운동이 정상적으로 회복된 후 투여를 다시 시작한다.
- (3) 보통 경증~중등도의 위염과 설사가 발생할 수 있다. 궤양은 거의 발생하지 않는 것으로 보고되어 있다.
- (4) 위장관 출혈, 중증 설사 및 복통이 보고된 바 있다(빈도불명).

4) 신경계 : 신경장애(단독요법 시 G3-4 : 2.7%)는 일반적으로 건반사의 소실 정도로 나타난다. 감각과 운동 증상을 동반한 중증 지각 이상의 발전은 드물다. 투여기간을 연장한 후에 하지 쇠약이 보고되었다. 이러한 반응은 일반적으로 회복된다. 두통, 어지러움 및 운동실조가 보고된 바 있다(빈도불명).

5) 피부 및 피하조직 : 보통 경증의 탈모가 발생할 수 있다(단독요법시 G3-4 : 4.1%). 드물게 전신 피부반응을 일으킬 수 있다. 손바닥-발바닥 홍반성 감각 이상 증후군(Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome)이 보고된 바 있다(빈도불명).

6) 심장계 : 흉통이 보고된 바 있으나, 흉통의 대부분은 심순환계 병력이 있거나 흉부에 종양이 있는 환자에서 보고되었다. 드물게 허혈성 심질환(협심증, 심근경색 및 일시적 심전도상 변화)이 보고되었다. 매우 드물게 빈맥, 심계항진 및 심장 리듬 장애도 보고되었다. 심부전이 보고된 바 있다(빈도불명).

7) 혈관계 : 때때로 동맥 저혈압, 동맥 고혈압, 흉조 및 말초냉감이 보고되었고, 드물게 중증 저혈압 및 허탈이 보고되었다.

8) 간담도계 : 임상적인 증상 없이 간기능 검사치의 일시적 상승이 보고되었다. 간장애가 보고된 바 있다(빈도불명).

9) 호흡기계, 흉부 및 종격계 : 다른 빈카알카로이드계 항암제와 같이 호흡곤란과 기관지연축을 일으킬 수 있다. 간질성폐병증의 발생, 특히 미토마이신 C와 병용한 환자에서 드물게 보고되었다. 기침(G1-2), 급성 호흡곤란 증후군(ARDS)이 보고된 바 있고(빈도불명), 이는 간혹 치명적이었다. 이러한 반응의 처치에는 특히 폐기능이상이 이미 존재하는 경우 산소공급, 기관지 확장제 및/또는 스테로이드가 필요할 수 있다. 폐 색전증이 보고된 바 있다(빈도불명).

10) 전신 및 투여 부위 : 다른 빈카알카로이드계 약물과 같이 이 약은 중증 수포를 발생시킨다. 주사부위 반응에 홍반, 작열감, 정맥 탈색, 국소 정맥염(G3-4 : 3.7%)이 포함될 수 있다. 드물게 국소 괴사가 관찰되었다. 정맥내 주사 또는 카테터를 정확한 위치에 삽입하는 것과 주사 후 정맥을 씻기 위한 용액을 적당량 사용하는 것으로부터 이러한 이상반응을 줄일 수 있다.

11) 내분비계 : 매우 드물게 항이노호르몬분비이상증후군(SIADH)이 보고되었다.

제품명: 나벨빈주(비노렐빈타르타르산염)

12) 기타 : 이 약을 투여 받은 환자들은 무력증, 발열, 관절통(턱의 통증을 포함), 근육통, 흉통을 포함한 다른 부위의 동통, 중앙부위의 통증을 경험한 적이 있다. 드물게 중증 저나트륨혈증이 보고된 바 있다. 식욕부진이 보고된 바 있다(빈도불명). 아나필락시스, 가려움증, 두드러기 및 혈관부종으로 보고된 전신 알레르기 반응, 안면 홍조가 보고되었다. 주로 경증~중등도의 피로가 보고되었으나 투여를 계속함에 따라 정도가 증가하는 경향이 있었다. 그 외 드물게 출혈성 방광염이 보고된 바 있다. 오한(G1-2)이 보고된 바 있다(빈도불명).

임상 검사 : 체중 감소가 보고된 바 있다(빈도불명).

13) 이 약의 경구투여 제형에 대하여 다음과 같은 추가적인 약물이상반응이 보고되었다:

신경운동이상, 미각이상, 시각이상, 불면증, 연하곤란, 식도염, 체중증가, 배뇨곤란, 기타 배뇨생식기이상

14) 허가 후 6년 동안 국내에서 603명의 환자를 대상으로 이 약의 재심사를 위한 사용성적조사를 실시한 결과, 다음과 같은 이상반응이 479명(79.4%)에서 1,324건(219.6%) 보고되었으며, 이 중 이 약과의 인과관계 없이 보고된 이상반응은 백혈구감소증(273건), 빈혈(212건), 헤모글로빈 감소(190건), 과립백혈구감소증(153건), 오심(151건), 구토(125건), 식욕부진(62건), 탈모(61건), 혈소판감소증(36건), 정맥염(23건)이 있었고, 이상 반응 발현율이 1~3%로 보고된 이상반응은 변비, 장폐색증, AST, ALT 상승, 혈전정맥염, 비단백질소 증가, 무력감, 사망, 발열, 주사부위 괴사가 있었다. 1% 미만으로 보고된 이상반응은 어지러움, 신경염, 대장염, 간염, 혈관통, 요도염, 대상포진 등이 있었다.

## 5. 일반적 주의

1) 이 약을 투여 받는 환자는 투여기간 중 매번 이 약을 투여하기 전에 정밀한 혈액검사(헤모글로빈, 백혈구, 호중구, 혈소판 수치)를 하여 그 결과를 검토 한 후에 투여한다.

2) 용량과 관련된 이상반응은 주로 호중구감소증이다. 이러한 반응은 축적되지 않으며 투여 후 7~14일 사이에 최저치를 보이고 5~7일 이내에 빠르게 회복된다. 호중구수가 1,500/mm<sup>3</sup> 이하 그리고/또는 혈소판수가 100,000/mm<sup>3</sup> 이하이면 회복될 때까지 투여를 연기하고 환자를 관찰한다.

3) 감염을 의심할 만한 징후와 증상이 있다면 지체 없이 검사를 해야 한다.

4) 중증 급성 기관지연축, 간질성 폐렴, 급성 호흡곤란 증후군(ARDS)을 포함하는 폐독성이 보고된 바 있다. 이 약의 투여 후 급성 호흡곤란 증후군(ARDS)이 발생되기까지 평균 기간은 1주일이었다(범위: 3~8일). 원인불명의 호흡곤란 또는 폐독성의 징후가 나타나는 경우 투여를 즉시 중단해야 한다. 간질성 폐렴이 확인된 경우 이 약의 투여를 영구적으로 중단해야 한다.

5) 중등도 또는 중증 간장애 환자에 대한 이 약의 약동력학적 효과는 변하지 않는다. 그럼에도 불구하고 보존적 접근면에서 투여량을 1/3로 줄이고 일부 중증 간부전 환자에게 최대 투여용량이 20 mg/m<sup>2</sup>이었을 경우 이후의 혈액학적 지표를 면밀하게 모니터링 한다.

6) 간을 포함한 부위에서의 방사선요법 실시와 동시에 이 약을 투여해서는 안된다.

7) 요 배설은 낮은 수준이기 때문에 신기능 저하 환자에게 이 약 투여 용량을 감량하는 것은 약동학적으로 근거가 없다.

제품명: 나벨빈주(비노렐빈타르타르산염)

8) 이 약이 눈에 들어갔을 경우 심한 자극 및 각막 궤양이 일어날 수 있으므로 눈에 들어가지 않도록 해야 한다. 이 약이 눈에 들어갔을 경우 생리식염 주사액으로 즉시 닦아 낸다.

9) 이 약은 세포독성이 있으며, 화학요법제의 사용 경험이 있는 의사의 감독 하에 투여되어야 한다.

10) 이 약으로 치료받는 남성은 치료 후 3개월까지 적절한 피임을 해야 한다.

## 6. 상호작용

1) 이 약과 골수 독성이 있는 것으로 알려진 다른 약물과의 병용은 골수억제 이상반응을 악화시킬 수 있다.

2) 이 약의 대사에 시토크롬 P450중 CYP3A4가 관여하기 때문에 이 효소의 유도제 또는 억제제, 특히 오메프라졸, 플루옥세틴과 이 약을 병용할 경우 약동력학에 변화를 줄 수 있다.

3) 시스플라틴과의 병용투여시 약동력학 지표에 상호작용이 나타나지 않았다. 그러나 시스플라틴과의 병용투여시 나타나는 과립백혈구감소증은 이 약 단독투여시보다 더 높게 나타났다.

4) 1상 임상시험에서 정맥주사용 비노렐빈과 라파티닙과의 병용투여로 3/4등급의 호중구감소증 빈도 증가가 시사되었으므로 이러한 형태의 병용투여시 주의를 기울여야 한다. 이 병용연구에서 정맥주사용 비노렐빈은 22.5 mg/m<sup>2</sup> 용량이 3주마다 1일 및 8일째에 투여되었고, 라파티닙은 매일 1,000 mg이 경구로 투여되었다.

5) 모든 세포독성 약물과의 상호작용

종양 환자는 혈전증의 위험이 증가하기 때문에 자주 항응고 치료를 받게 된다. 이러한 질환에서 응고성에 대한 환자간 다양성과 더불어 경구용 항응고제와 종양 화학요법간의 상호작용이 일어날 수 있기 때문에 국제정상화비율(PT/INR) 검사 횟수를 늘려야 한다.

(1) 병용금기 약물

- 페니토인 : 페니토인에 의한 간 대사 증가로 인해 세포 독성 약물의 유효성 상실이나 독성 위험 증가 또는 세포독성 약물에 의한 페니토인의 소화관 흡수 감소로 경련의 위험이 증가 한다.

- 황열병 백신 : 백신과 관련된 치명적인 질병의 위험성이 있다.

- 약독화 생백신(황열 제외) : 백신과 관련된 치명적인 질병의 위험성이 있다. 이 위험은 이미 질환으로 인해 면역계가 약화된 환자에서 더 크다. 가능하면 비활성화 백신(소아마비)을 사용한다.

(2) 병용주의 약물

- 사이클로스포린, 타크로리무스 : 림프증식증의 위험과 함께 과도한 면역억제가 일어날 수 있다.

6) 빈카알카로이드계의 특이적인 상호작용

(1) 병용금기 약물

- 아졸계 항진균제(이트라코나졸, 케토코나졸, 플루코나졸) : 이 약은 간 시토크롬 P450 3A4에 의해 대사된다. 아졸계 항진균제는 간 시토크롬 P450 3A4를 저해하여 빈카알카로이드계의 신경 독성을 증가시킨다.

제품명: 나벨빈주(비노렐빈타르산염)

(2) 병용주의 약물

- 미토마이신 C : 미토마이신 C와 병용시 호흡곤란 및 기관지연축 등의 폐독성 증가 위험이 있다고 보고되었다.
- 빈카알칼로이드는 P-glycoprotein의 기질로 알려져 있으므로, 관련 시험으로 확인되지 않은 경우 이 약과 P-glycoprotein의 강력한 조절제와의 병용투여시 주의를 기울여야 한다.

7) 이 약 투여 전 또는 투여 중 방사선요법을 실시하는 경우에는 피부염, 식도염과 같은 방사선연상(과민)반응이 나타날 수 있다.

**7. 임부 및 수유부에 대한 투여**

1) 동물생식실험에서 배·태자 치사와 기형발생이 보고된 바 있으므로 임신기간에 투여해서는 안된다. 투여기간에 임신이 되었다면 유전자 상담을 받아야 한다. 잠재적으로 임신가능성이 있는 여성은 투여 기간 동안 및 투여종료 후 3개월까지 효과적인 피임을 해야 한다.

2) 이 약이 모유로 배설되는지는 알려져 있지 않으나 이 약 투여 시작 전에 수유를 중지해야 한다.

**8. 소아에 대한 투여**

소아에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않다.

**9. 고령자에 대한 투여**

고령 환자의 경우 약물에 대한 감수성이 높을 수도 있지만, 실제 임상에서는 고령 환자와 일반 성인 환자의 치료시 반응률에 있어서 유의적인 차이를 나타내지 않았다. 또한 연령에 따른 약동학적 차이는 관찰되지 않았다.

**10. 과량투여시의 처치**

우발적으로 사람에게 급성 과량투여한 것이 보고된 바 있다. 과량투여시 중증 호흡부조증으로 2차 감염의 위험이 있을 수 있다. 과량투여시 독성은 발열, 마비성 장폐색, 설염, 식도염이 야기될 수 있다. 골수형성저하증, 패혈증, 불완전마비 또한 보고되어 있다. 과량투여가 발생하면 의사가 판단하여 필요시 적절한 수혈 및 광범위 항생제 투여와 더불어 일반적인 보존요법을 시행한다. 이 약에 대해 알려진 해독제는 없으므로 대증요법을 실시한다.

**11. 적용상의 주의**

1) 조제방법

- (1) 이 약을 다른 화학요법제와 병용하는 경우, 다른 약과 같이 혼합해서는 안된다.
- (2) 이 약은 알칼리성 용액에 희석해서는 안된다.
- (3) 이 약의 용기는 배합적합성(compatibility)을 나타내는 중성 유리 용기, PVC 백, vinyl acetate 백 또는 주입세트로 PVC 튜브를 사용한다.

2) 투여경로

- (1) 이 약은 정맥으로만 투여해야 한다. 주사 직후에는 항상 정맥을 생리식염 주사액으로 세척한다.
- (2) 수막강내의 주입은 치명적이므로 절대 투여해서는 안 된다.

제품명: 나벨빈주(비노렐빈타르타르산염)

### 3) 주사속도

이 약은 생리식염 주사액 20~50 mL로 희석한 후 5~10분간 천천히 주사하거나, 125 mL의 생리식염 주사액으로 희석한 후 20~30분에 걸쳐 주입한다.

### 4) 투여부위

이 약을 주사하기에 앞서 정맥주사용 바늘이나 카테터의 적절한 위치 선정은 매우 중요하다. 이 약을 정맥내로 투여하는 도중 주위조직으로의 누출은 심각한 자극을 가할 수 있다. 혈관 밖 유출이 일어날 경우에는 투여를 즉시 중단하고 나머지 투여량은 다른 정맥내로 투여해야만 한다. 히알uron산 분해효소의 국소주사 및 누출부위에 따뜻한 시프를 하면 약물을 분산시키는 것을 돕고 동통을 완화시켜 주며 연조직염에 걸릴 가능성을 최소화할 수 있다.

## 12. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 차광하여 냉장보관(2~8°C) 한다.

2) 개봉 후에는 생리식염 주사액 또는 5% 포도당 주사액으로 희석한 후 차광하여 실온 또는 2~8°C에서 8일 동안 물리화학적으로 안정하였다.

3) 이 약은 미생물학적 관점에서는 조제 후 즉시 사용해야 한다. 통상 2-8°C에서 24시간 이상 보관하지 않는다.

### ○ 비노렐빈 성분 제제 허가사항 변경대비표

항목	기허가 사항	허가사항 변경
<p>사용상의 주의사항 - 4. 이상반응</p>	<p>1)~8) &lt;생략&gt;</p> <p>9) 호흡기계, 흉부 및 종격계 : 다른 빈카알카로이드계 항암제와 같이 호흡곤란과 기관지연축을 일으킬 수 있다. 간질성폐병증의 발생, 특히 미토마이신 C와 병용한 환자에서 드물게 보고되었다. 기침(G1-2), 급성 호흡곤란 증후군(ARDS)이 보고된 바 있고(빈도불명), 이는 간혹 치명적이었다. 이러한 반응의 처치에는 특히 폐기능이상이 이미 존재하는 경우 산소공급, 기관지 확장제 및/또는 스테로이드가 필요할 수 있다. &lt;신설&gt;</p> <p>10)~14) &lt;생략&gt;</p>	<p>1)~8) &lt;좌동&gt;</p> <p>9) 호흡기계, 흉부 및 종격계 : 다른 빈카알카로이드계 항암제와 같이 호흡곤란과 기관지연축을 일으킬 수 있다. 간질성폐병증의 발생, 특히 미토마이신 C와 병용한 환자에서 드물게 보고되었다. 기침(G1-2), 급성 호흡곤란 증후군(ARDS)이 보고된 바 있고(빈도불명), 이는 간혹 치명적이었다. 이러한 반응의 처치에는 특히 폐기능이상이 이미 존재하는 경우 산소공급, 기관지 확장제 및/또는 스테로이드가 필요할 수 있다. <u>폐 색전증이 보고된 바 있다(빈도불명).</u></p> <p>10)~14) &lt;좌동&gt;</p>