

제품명: 홀록산주1000밀리그램(이포스파마이드)

<분류번호 04210 (항악성종양제)>

(의약품안전평가과-4850, 2023.7.6.) 허가사항 반영일자: 2023.10.6.

## 홀록산주1000밀리그램(이포스파마이드)

### ▶ 사용상의주의사항

#### 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 신장애 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.)

제품명: 홀록산주1000밀리그램(이포스파마이드)

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

1) 임상시험에서의 경험

임상시험은 매우 다양한 조건 하에서 수행되기 때문에, 특정 약물의 임상시험에서 관찰된 약물이상반응의 발생률을 다른 약물의 임상시험에서 관찰된 발생률과 직접적으로 비교할 수 없으며, 실제 임상에서 관찰되는 발생률을 반영하지 않을 수 있다.

아래의 약물이상반응 및 빈도는 주기당 총용량이 4~12g/m<sup>2</sup>인 단일요법으로 이 약을 분할투여한 임상시험 논문 결과를 근거로 한 것이다. 약물이상반응의 발현빈도는 다음과 같다. : 매우 흔함 (≥1/10), 흔함 (≥1/100 - <1/10), 흔하지 않음 (≥1/1,000 - <1/100), 드물 (≥1/10,000 - <1/1,000), 매우 드물 (<1/10,000)

임상시험에서의 약물이상반응		
기관계 분류 (SOC)	약물이상반응	빈도
감염(Infections and Infestations)	감염	흔함
혈액 및 림프계 장애	백혈구감소증1	매우 흔함
	백혈구감소증 <1 x 10 <sup>3</sup> /μL	매우 흔함
	혈소판감소증2	매우 흔함
	혈소판감소증 <50 x 10 <sup>3</sup> /μL	흔함
	빈혈3	매우 흔함
대사 및 영양 장애	식욕부진	흔함
신경계 장애	중추신경계 독성4,5	매우 흔함
	말초신경병증	흔하지 않음
심장 장애	심독성6	흔하지 않음
혈관 장애	저혈압7	흔하지 않음
위장관계 장애	오심/구토	매우 흔함
	설사	흔하지 않음
	구내염	흔하지 않음
간담도계 장애	간독성8	흔함
피부 및 피하조직 장애	탈모	매우 흔함
	피부염	드물
	구진발진	드물
신장 및 비뇨기계 장애	출혈성 방광염9	매우 흔함
	혈뇨	
	- 메스나와 병용하지 않음	매우 흔함
	- 메스나와 병용	매우 흔함

	육안적혈뇨증	
	- 메스나와 병용하지 않음	매우 흔함
	- 메스나와 병용	흔함
	신기능 장애 <sup>10</sup>	매우 흔함
	신장 구조 손상 <sup>11</sup>	매우 흔함
전신장애 및 주사부위 상태	정맥염 <sup>12</sup>	흔함
	호중구감소성 발열 <sup>13</sup>	흔함
	피로	흔하지 않음
	권태감	빈도 불명
<p>1 백혈구감소증에 대해 호중구감소증, 과립구감소증, 림프구감소증 및 범혈구감소증 약물이상반응이 보고되었다.</p> <p>2 혈소판감소증은 출혈이 동반될 수 있다. 출혈과 함께 치명적인 결과가 보고되었다.</p> <p>3 빈혈 및 헤모글로빈/헤마토크릿 감소로 보고된 사례를 포함한다.</p> <p>4 혼수와 사망을 동반한 뇌증이 보고되었다.</p> <p>5 중추신경계 독성은 다음과 같은 증상과 징후로 보고되었다: 이상행동, 유동정동, 공격성, 초조, 불안, 실어증, 무력증, 운동실조, 소뇌증후군, 뇌기능결핍, 인지장애, 혼수상태, 착란상태, 경련, 뇌신경 기능장애, 의식 상태 저하, 우울증, 지남력장애, 어지럼증, 뇌파이상, 뇌증, 정동둔마, 환각, 두통, 관념, 졸음증, 기억력 장애, 기분 변화, 운동장애, 근경련, 간대성근경련증, 진행성 뇌간반사작용 저하, 정신증적 반응, 안절부절(restlessness), 졸림, 떨림, 요실금</p> <p>6 심독성은 울혈성 심부전, 빈맥, 폐부종으로 보고되었다. 치명적인 결과가 보고되었다.</p> <p>7 속과 치명적인 결과를 초래하는 저혈압이 보고되었다.</p> <p>8 간독성으로 혈청 알라닌아미노전이효소, 혈청 아스파테이트아미노전이효소, 알칼리성 인산 가수분해효소, 감마글루타밀전이효소 및 젖산 탈수소효소와 같은 간효소의 증가와 빌리루빈 증가, 황달, 간신 증후군이 보고되었다.</p> <p>9 출혈성 방광염의 빈도는 혈뇨의 빈도를 토대로 추정되었다. 출혈성 방광염의 증상으로 배뇨장애와 빈뇨가 포함되었다.</p> <p>10 신기능 장애의 증상은 다음과 같이 보고되었다: 급성 신부전과 비가역적 신부전을 포함하는 치명적인 결과가 보고된 신부전증, 혈청 크레아티닌 증가, BUN 증가, 크레아티닌 청소율 감소, 대사성산증, 무뇨증, 핍뇨, 당뇨, 저나트륨혈증, 요독증, 크레아티닌 청소율 증가</p> <p>11 신장 구조 손상의 증상으로 급성 신세뇨관 괴사, 신실질 손상, 효소뇨, 원주뇨, 단백뇨가 보고되었다.</p> <p>12 정맥염과 정맥벽의 자극으로 보고된 사례가 포함된다.</p>		

13 과립구감소성 발열로 보고된 사례가 포함된다.

2) 시판 후 경험

다음과 같은 약물이상반응이 시판 후 경험에서 보고되었으며, MedDRA 기관계 분류 (SOC: System Organ Class)에 따라 분류하고 가능한 경우 중증도 순서에 따라 우선순위용어(Preferred Term)로 나열하였다.

이 약물이상반응은 불특정 수의 인구집단에서 자발적으로 보고된 것이므로, 발생빈도를 신뢰성 있게 추정하거나 약물 노출과의 인과관계를 확립하는 것이 항상 가능한 것은 아니다.

(1) 감염(Infections and Infestations) :

감염의 위험 및 중증도 증가†, 폐렴†, 패혈증 및 패혈성 쇼크(치명적 결과 포함), 바이러스성 간염†, 폐포자충†, 대상포진, 분선충, 진행다초점백색질뇌증†, 기타 바이러스 및 곰팡이 감염을 포함한 잠복 감염의 재활성화는 이 약에 의한 골수억제 및 면역억제와 관련이 있다.

† 심각한 면역억제로 인해 때로는 치명적인 심각한 감염이 발생한다.

(2) 양성, 악성 및 상세불명의 신생물(낭종 및 용종 포함) :

치료와 관련된 2차 악성종양\*, 급성 백혈병\*(급성 골수성백혈병\*, 급성 전골수성백혈병\*), 급성림프구성백혈병\*, 골수이형성증후군, 림프종(비호지킨림프종), 육종\*, 신장암, 갑상선암

치명적인 결과를 포함하는 기저 악성종양의 진행이 보고되었다.

(3) 혈액 및 림프계 장애 :

혈액독성\*, 골수부전과 무과립구증으로 나타나는 골수억제; 열성 골수 무형성증; 파종혈관내응고, 용혈성요독증후군, 용혈성 빈혈, 신생아 빈혈, 메트헤모글로빈혈증

(4) 면역계 장애 :

혈관부종\*, 아나필락시스반응, 면역억제, 두드러기, 과민반응

(5) 내분비계 장애 :

항이뇨호르몬분비이상증후군(SIADH)

(6) 대사 및 영양 장애 :

제품명: 홀록산주1000밀리그램(이포스파마이드)

중양용해증후군, 대사성산증, 저칼륨혈증, 저칼슘혈증, 저인산혈증, 고혈당증, 조갈증

(7) 정신계 장애 :

공황 발작, 긴장증, 조증, 편집증, 망상, 섬망, 정신완서, 무언증, 정신 상태의 변화, 반향언어증, 병적 다변증, 보속증, 기억상실증

(8) 신경계 장애 :

경련\*, 경련 및 비경련의 뇌전증중첩증, 가역적 후백질 뇌병증 증후군, 백색질뇌증, 추체외로장애, 자세고정불능, 운동장애, 다발신경병증, 감각이상, 감각저하, 지각이상, 신경통, 보행장애, 변실금, 구음장애

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

(9) 눈 장애 :

시각 장애, 흐린 시야, 결막염, 안구자극

(10) 귀 및 미로 장애 :

난청, 청각장애, 어지럼증, 이명

(11) 심장 장애 :

심독성\*, 심장정지\*, 심실세동\*, 심실성빈맥\*, 심인성쇼크\*, 심근경색증\*, 심부전\*, 좌각차단, 우각차단, 심장막삼출, 심근출혈, 협심증, 좌심실부전, 심근병증\*, 울혈성 심근병증, 심근염\*, 부정맥\*, 심낭염, 심방세동, 심방조동, 서맥, 상심실성주기외수축, 조기심방수축, 심실성주기외수축, 심근 억제, 심계항진, 박출률 감소\*, 심전도 ST분절 이상, 심전도 T파 역위, 심전도 QRS파 이상

(12) 혈관 장애 :

폐색전증, 심부정맥혈전증, 모세혈관누출증후군, 혈관염, 고혈압, 홍조, 혈압 감소

(13) 호흡기, 흉부, 종격동 장애 :

호흡기능상실\*, 급성 호흡곤란증후군\*, 폐고혈압\*; 폐섬유증\*, 알레르기폐포염, 간질성 폐렴, 폐렴\*으로 나타나는 간질성 폐질환\*; 폐부종\*, 흉막삼출, 기관지 연축, 호흡곤란, 저산소증, 기침

(14) 위장관계 장애 :

제품명: 홀록산주1000밀리그램(이포스파마이드)

맹장염, 대장염, 소장결장염, 췌장염, 장폐색증, 위장출혈, 점막 궤양, 변비, 복통, 타액 과분비

(15) 간담도계 장애 :

간기능부전\*, 전격성간염\*, 정맥폐쇄성간질환, 문맥혈전증, 세포용해성 간염, 담즙정체

(16) 피부 및 피하조직 장애 :

독성표피괴사용해, 스티븐스-존슨 증후군, 손바닥-발바닥홍반감각이상증, 방사선 회상 피부염, 피부괴사, 얼굴 붓기, 점출혈, 반점발진, 발진, 소양증, 홍반, 피부과다색소침착, 다한증, 손발톱장애

(17) 근골격 및 결합조직 장애 :

횡문근용해증, 골연화증, 구루병, 성장지연, 근육통, 관절통, 말단 통증, 근연축

(18) 신장 및 비뇨기계 장애 :

판코니증후군, 요세관간질성신염, 신장성 요붕증, 인산뇨, 아미노산뇨, 다뇨증, 야뇨증, 잔뇨감

급성 및 만성 신부전으로 인한 치명적인 결과가 보고되었다.

(19) 생식기계 및 유방 장애 :

불임, 난소기능상실, 조기폐경, 무월경, 난소장애, 배란장애, 무정자증, 정자부족증, 정자 형성 장애, 혈중 에스트로겐 감소, 혈중 성선자극호르몬 증가

(20) 선천성, 가족성 및 유전성 장애 :

태아성장지연

(21) 전신 장애 및 주사부위 상태 :

다발기관부전\*, 전신성 육체 약화; 부종, 염증, 통증, 홍반, 압통, 소양증을 포함하는 주사/주입 부위 반응; 흉통, 부종, 점막염, 통증, 발열, 오한

\* 치명적인 결과 포함

3) 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.

• 전신 및 투여 부위 이상 : 다발기관부전

## 5. 일반적 주의

- 1) 투여량은 개별화되어야 한다. 투여 용량과 치료 기간 및/또는 치료 간격은 적응증, 병용요법, 환자의 전신적 건강 및 기관기능의 상태, 검사실 모니터링 결과에 의해 결정된다.
- 2) 생식가능 연령의 환자는 약물 투여 중과 약물투여 후 6개월 이상 피임을 하는 것이 바람직하다.
- 3) 이 약으로 치료받은 여성 환자에서 무월경이 보고되었다. 또한, 다른 옥사자포스포린계 세포독성제인 시클로포스파미드와 함께 희발월경이 보고되었다. 연령이 높은 여성에서 항암화학요법으로 유도된 영구적인 무월경의 위험이 증가한다. 사춘기 동안 이 약으로 치료받은 여아는 이차성징이 정상적으로 발달할 수 있으며 정기적인 월경을 할 수 있고, 이후에 임신을 할 수 있었다. 치료가 끝난 후에 난소기능을 유지한 여아는 조기 폐경이 발생할 위험이 높다.
- 4) 이 약의 치료를 받은 남성 환자에서 정자부족증 또는 무정자증이 발생할 수 있다. 일반적으로 이들 환자에서 성기능과 성욕은 손상되지 않는다. 사춘기 동안 이 약으로 치료받은 남아는 이차성징이 정상적으로 발달할 수 있으나, 정자부족증 또는 무정자증이 나타날 수 있다. 어느 정도의 고환위축이 발생할 수 있다. 무정자증은 일부 환자에서는 가역적이지만, 치료를 중단한 후 수년 동안 회복되지 않을 수도 있다. 이 약으로 치료받은 남성은 이후에 아이를 가질 수 있었다.
- 5) 이 약은 신독성과 요독성을 보인다. 사구체 및 세뇨관의 기능은 치료 시작 전과 치료 중 및 치료 후에 평가하고 검사해야 한다. 인, 칼륨 및 신독성과 요독성을 확인할 수 있는 적절한 검사지표를 포함하여 혈청과 요 화학검사의 면밀한 임상 모니터링이 권장된다.
- 6) 이 약에 의한 신기능(사구체와 세뇨관)의 장애는 매우 흔하다. 사구체 여과율 감소, 혈청 크레아티닌 증가, 단백뇨, 효소뇨, 원주뇨, 아미노산뇨, 인산뇨, 당뇨, 신세뇨관산증의 증상을 포함한다. 판코니증후군(fanconi's syndrome), 신성구루병, 소아에게서 성장지연, 성인에게서는 골연화증이 보고되었다. 항이뇨호르몬분비이상증후군(SIADH) 유사 증후군의 발병이 보고되었다. 때때로 혈청 전해질 이상(칼륨, 염소 등의 일과성 변동)이 나타날 수 있다.
- 7) 세뇨관 손상은 치료 중, 치료 중단 후 수개월 또는 수년 후에 나타날 수 있다. 사구체 또는 세뇨관 기능장애는 시간이 지나면서 회복되거나 안정적으로 유지될 수 있고, 또는 이 약의 치료가 끝난 후에도 수개월 또는 수년 동안 진행될 수 있다.
- 8) 신독성의 임상증상 발현 위험은 다음의 경우 증가한다:
  - 이 약의 과량 축적된 용량
  - 선재성 신장 장애
  - 잠재적인 신독성 약물의 사전 또는 병용 치료
  - 낮은 연령의 소아 (특히 5세 이하 어린이)

제품명: 홀록산주1000밀리그램(이포스파마이드)

- 신증양이 있는 환자 및 신장 방사선 또는 일측성 신절제술을 받은 환자에서와 같이 네프론 예비능 감소

9) 일측성 신절제술을 받은 환자는 주의를 요한다.

10) 치료를 시작하기 전에 원심성 요관의 흐름 장애를 배제하거나 교정하고, 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.

11) 수혈을 필요로 하는 출혈성 방광염이 보고되었다. 출혈성 방광염의 위험은 용량-의존적이고 분할투여에 비해 단일 고용량의 투여로 인해 증가된다. 이 약의 단회투여 후 출혈성 방광염이 보고되었다.

과거 또는 동시에 방광의 방사선 조사를 받거나 부설관 치료를 받은 경우 출혈성 방광염의 위험이 증가할 수 있다. 방광질환의 병력이 있었거나 하복부의 방사선 조사를 받은 경험이 있는 환자의 경우 또는 방광염 증상이 나타나는 경우에는 설프하이드릴을 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 이 약의 투여 중 또는 투여 직후에 음료수를 섭취하고 이뇨제를 보조로 투여하여 이뇨작용을 유도하는 것이 바람직하다. 이 약을 투여하기 2일 전과 마지막 투여 후 최소 24시간 동안은 구연산염 복합체를 투여하여 요를 알칼리성으로 유지한다.

12) 이 약은 활성요로감염이 있는 환자에게 주의하여 사용해야 한다.

13) 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.

14) 급성췌장염이 나타날 수 있으므로 충분히 관찰하여 복통, 혈청아밀라아제 수치의 상승 등의 이상이 확인되는 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.

15) 고용량 투여 시 나타날 수 있는 구역, 구토를 예방 또는 경감시키기 위하여 페노치아진과 같은 진토제를 투여한다.

16) 고용량 투여 시 나타나는 백혈구 감소는 마지막 주사 후 보통 5~10일 이내에 정상치로 회복된다.

17) 적혈구 및 혈소판이 감소될 수 있으므로 일정한 간격으로 혈액검사를 실시한다.

18) 이 약을 다른 항암제와 병용 시, 특히 방사선 조사를 하였을 경우 간정맥폐색성질환(HVOD)의



제품명: 홀록산주1000밀리그램(이포스파마이드)

발현에 주의하여야 한다. 이는 다른 옥사자포스포린계 세포독성제인 시클로포스파미드의 합병증으로도 알려져 있다.

19) 소아 및 생식가능 연령의 환자에 투여할 필요가 있는 경우에는 성선에 대한 영향을 고려하여야 한다.

20) 이 약은 항암화학요법에 전문 지식과 사용 경험이 있는 의사의 감독 하에서 투여되어야 한다.

21) 이전에 화학요법제 그리고/또는 방사선 요법 또는 신기능부진 환자들에게서는 중증의 골수억제작용이 나타난다. 따라서 면밀한 혈액학적 모니터링이 권장된다. 백혈구수치, 혈장수치, 헤모글로빈 값은 이 약 투여 전과 적절한 간격을 두고 얻어야 하며, 필요하면 매일 검사한다. 이 약이 필수적이 아니라면 백혈구 수가 2,500/mm<sup>3</sup>이하인 환자에게는 투여하지 않아야 한다. 발열 그리고/또는 백혈구감소증의 경우에는 항생제 및/또는 항진균제를 예방적으로 투여하여야 한다.

22) 이 약으로 치료시 골수억제 및 현저한 면역반응 억제로 인해 폐렴, 다른 세균, 곰팡이, 바이러스, 기생충의 감염, 패혈증 및 패혈성 쇼크와 같은 중증의 감염이 유발될 수 있다. 이 약과 관련된 골수억제의 치명적인 결과가 보고되었다. 이 약으로 인해 유도된 골수억제는 백혈구감소증, 호중구감소증, 혈소판감소증(높은 출혈 위험과 관련 있는) 및 빈혈을 유발할 수 있다. 골수억제의 위험은 용량-의존적이고, 분할투여에 비해 단일 고용량의 투여로 인해 증가된다.

23) 조혈작용 자극제(집락 자극인자 및 적혈구 조혈자극제)의 사용은 골수억제 합병증의 위험을 감소시키고 또는 의도한 투여량의 전달을 용이하게 할 수 있다. 이 약과 G-CSF 및 GM-CSF와의 잠재적 상호작용에 대한 정보는 '6. 상호작용'을 참조한다.

24) 면역이 약한 환자(당뇨병 또는 만성 간 또는 신장에 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.

25) 뇌전이 및/또는 뇌증상을 갖는 환자의 경우 정기적으로 관찰을 해야 한다. 뇌증으로 발전되었을 경우, 이 약의 치료를 중지시켜야 한다. 이 약을 재투여할 가능성은 개별 환자에게 있어서 유익성과 위험성을 주의 깊게 검토한 후에 결정되어야 한다. 뇌증 발전의 위험 요소는 신장기능 장애(크레아티닌 > 1.5mg/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. 이 약과 관련된 뇌증의 치료 및 예방을 위해 메틸렌블루의 성공적인 사용과 실패한 사용에 대한 보고가 있다.

26) 중추신경계 독성은 매우 흔하게 보고되었으며 용량-의존적인 것으로 나타난다. 중추신경계 독성 증상으로는 착란, 졸림, 혼수상태, 환각, 흐린시야, 정신병적 행동, 추체외로증상, 요실금, 발작 등이 보고되었다. 여러 번의 치료 과정 후에 뇌병증 및 중추신경계 독성의 재발이 보고되었다. 이포스파마이드 관련 뇌병증 발병의 위험인자에는 저알부민혈증, 신기능 저하, 낮은 신체활동도, 골반 질환(예: 하복부 종양, 거대 복부질환), 시스플라틴을 비롯한 신독성 의약품을 이전에 투여했거나 현재 병용투여하는 경우가 포함된다. 이 약의 신경 독성은 첫 투여 후 몇 시간에서 몇 일 이내에 나타날 수

제품명: 홀록산주1000밀리그램(이포스파마이드)

있으며, 부가효과의 가능성이 있으므로 중추신경계 독성에 작용하는 약물(예: 항구토제, 진정제, 마약성제제, 항히스타민제) 또는 중추신경계 독성에 작용하는 물질(알코올등) 사용 시 특별한 주의를 기울여야 한다. 이포스파마이드 유발성 뇌병증이 발생한 경우 필요에 따라 사용을 중단해야 하고, 대부분의 경우 이 약의 치료 중단 후 48시간에서 72시간 이내에 회복된다. 증상은 장기간 지속될 수 있으며, 때때로 회복이 불완전하였다. 때때로 두중감, 불면, 허의 떨림, 정신활동저하가 나타날 수 있다. 중추신경계 독성으로 인해 환자는 운전 또는 다른 기계조작 능력이 손상될 수 있다. 이포스파마이드 치료 환자(특히 뇌병증 발생 위험이 높은 환자)의 뇌병증 증상 발현 여부를 면밀히 모니터링해야 한다.

27) 심장독성에 대한 위험요인을 가진 환자 또는 심질환 환자는 특별한 주의가 필요하다. 정기적인 전해질 조절이 필요하다. 또한 이 약의 심장 독성 효과가 이전 또는 동시에 심장 주위에 방사선을 치료 받은 환자 및/또는 안트라사이클린 보조요법 등 다른 심장독성 약물을 받은 환자 및 신장 장애가 있는 환자에서 증가될 수 있다는 보고가 있다.

28) 심장독성이 발생할 위험은 용량-의존적이다. 심장독성의 증상으로는 심방성/상심실성 빈맥, 심방세동, 무맥성 심실빈맥을 포함한 상심실성/심실성 부정맥, QRS 전압 감소 및 ST-분절 또는 T 파 변형, 울혈과 저혈압을 동반한 심부전을 일으키는 독성 심근병증, 심낭막삼출, 섬유소성 심막염 및 심외막 섬유증 등이 보고되었다.

29) 폐독성으로 인한 호흡부전 및 치명적인 결과가 보고되었다. 간질성 폐렴 및 폐섬유증뿐만 아니라 다른 형태의 폐독성이 보고되었다. 때때로 흉부불쾌감이 나타날 수 있다.

30) 구내염을 줄이기 위해 철저한 구강위생에 주의를 해야 한다. 구역과 구토의 빈도와 정도를 줄이기 위해 적절한 시간에 진토제를 투여해야 한다.

31) 탈모증은 매우 자주 나타나는 이상반응이며, 투여 용량과 투여 기간에 따른다. 항암화학요법에 의한 탈모는 대머리까지 진행될 수 있다. 머리카락은 다시 재생될 수 있지만, 질감이나 색이 다를 수 있다.

32) 다른 모든 세포독성 치료와 마찬가지로, 이 약의 치료는 2차 악성종양 및 그 전구체의 위험을 수반한다. 2차 악성종양은 항암화학요법을 중단하고 몇 년 후에 나타날 수 있다. 때때로 급성백혈병으로 진행될 수 있는 골수이형성 변화의 위험이 증가한다. 이 약 또는 이 약을 포함하는 치료법을 사용한 후에 보고된 다른 악성 종양은 림프종, 갑상선암 및 육종이 포함된다. 다른 옥사자포스포린계 세포독성제인 시클로포스파미드에 자궁노출된 후에도 악성 종양이 보고되었다.

33) 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.

34) 아나필락시스/아나필락시스양반응이 보고되었다. 옥사자포스포린계 세포독성제간의 교차 민감성이 보고되었다.

35) 이 약은 정상적인 상처 치유를 방해 할 수 있다.

36) 이 약의 세포독성은 주로 간에서 이 약이 활성화된 후 발생한다. 따라서 우발적인 paravenous

제품명: 홀록산주1000밀리그램(이포스파마이드)

투여로 인한 조직 손상 위험이 적다. 우발적인 paravenous 투여의 경우, 주입을 즉시 중지해야 하며, 이 약의 혈관의 용액은 캐놀라(cannula)를 통해 흡인하고 다른 조치를 적절하게 취해야 한다.

## 6. 상호작용

1) 약물동력학 또는 약물동태학적 상호작용에 의해 독성의 가능성이나 중증도를 증가시킬 수 있는 다른 약물 및 치료제의 병용 투여 또는 순차적 투여에는 예상되는 유익성과 위험성에 대한 신중한 개별 평가가 필요하다. 그러한 조합으로 투여 받는 환자는 적시에 개입될 수 있도록 독성 징후가 있는지 면밀히 모니터링해야 한다. 이 약과 이 약의 활성을 감소시키는 약물로 치료받는 환자는 치료 효과의 감소 가능성 및 용량 조절의 필요성에 대해 모니터링 되어야 한다.

2) 인슐린, 설포닐우레아와 병용 시 인슐린, 설포닐우레아의 저혈당 작용이 강화될 수 있다(이 약이 인슐린 항체의 생성을 저해하므로 유리 인슐린 양이 많아져 혈당강하 작용이 증가된다).

3) 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(LD50전후) 또는 그 유사약물인 시클로포스파미드(LD50전후)를 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 ATP 의 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.

4) 다른 항암제, 알로푸리놀, 방사선 조사와의 병용에 의해 골수억제 등의 이상반응이 나타났다는 보고가 있으므로, 이상이 인지되는 경우에는 감량, 휴약 등의 적절한 처치를 하여야 한다.

5) 페노바르비탈과의 병용 시 이 약의 작용이 증강되는 경우가 있다(페노바르비탈의 효소 유도에 의해 이 약의 활성형에 변환이 촉진되어 작용이 증강된다).

6) 메스나와의 병용에 의해 뇌증이 나타나는 경우가 있으므로 충분히 관찰한다.

7) 시스플라틴, 카보플라틴, 아미노글리코사이드, 아시클로버 또는 암포테리신 B와 같은 심독성이 있는 약물을 병용하는 경우 이 약의 심독성을 악화시킬 수 있다. 시스플라틴 투여 후 이 약의 투여가 5시간 후에 권장된다.

8) 부설관, 방광의 방사선 조사와의 병용으로 인해 출혈성 방광염의 위험이 증가할 수 있다.

9) 간 및 간의 마이크로솜 효소 (예를 들어, 사이토크롬 P450 효소) 유도제의 경우 세포독성 및 유도된 효소에 따라 다른 독성을 유발할 수 있는 대사산물 생성을 증가시킬 수 있으므로, 페노바르비탈, 페니토인, 벤조디아제핀, 프리미돈, 카르바마제핀, 리팜핀, 코르티코스테로이드, St. John's Wort 또는 클로랄하이드레이트의 사전 치료 또는 병용 치료시 이를 고려해야 한다.

제품명: 홀록산주1000밀리그램(이포스파마이드)

- 10) 쿠마린 유도제: 이 약과 와파린을 투여받은 환자에서 INR의 증가(국제표준화비율의 증가)가 보고되었다. 쿠마린과 병용 시 쿠마린의 항응고 효과를 증강시킬 수 있으므로 출혈의 위험성을 증가시킨다.
- 11) bupropion과 같이 시토크롬 CYP2B6에 의해 대사되는 약물들은 이 약에 영향을 미칠 수 있다.
- 12) 시토크롬 CYP3A4의 억제제(케토코나졸, 플루코나졸, 이트라코나졸 포함)를 포함하여 자몽과 자몽주스는 이 약의 대사활성을 감소시킬 수 있으므로 이 약 투여 기간에는 섭취를 하지 말아야 한다. CYP3A4의 억제는 중추신경계 및 신장 독성과 관련된 이 약의 대사산물의 생성을 증가시킬 수 있다.
- 13) 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.
- 14) 중추신경계에 작용하는 약물(진통제, 신경안정제, 마약 또는 항히스타민제)을 병용하는 경우 중추신경계에 대한 상가효과가 나타날 수 있으며, 이 약으로 유도된 뇌증의 경우에 특별히 주의하여 사용하거나 가능하면 중지해야 한다.
- 15) ACE 억제제, 카보플라틴, 시스플라틴, 나탈리주맙을 병용하는 경우 혈액독성 및/또는 면역억제가 증가할 수 있다. ACE 억제제는 백혈구감소증을 일으킬 수 있다.
- 16) 안트라사이클린, 심장 부위의 방사선 조사와의 병용에 의해 심독성이 증가할 수 있다.
- 17) 아미오다론, G-CSF, GM-CSF (과립구 집락 자극인자, 과립구 대식세포 집락 자극인자)와 병용하는 경우 폐독성이 증가할 수 있다.
- 18) 아프레피탄트: 구토방지에방으로 CYP3A4의 유도제 및 중등도의 억제제인 아프레피탄트를 복용하는 환자에서 이 약의 신경 독성이 증가한다는 보고가 있다.
- 19) 도세탁셀: 도세탁셀 주입 전에 이 약을 투여했을 때 위장관 독성이 증가한다는 보고가 있다.
- 20) 타목시펜: 타목시펜과 항암화학요법을 병용하면 혈전색전증의 합병증 위험이 증가할 수 있다.
- 21) 시스플라틴: 시스플라틴에 의해 유도된 청력 손실은 이 약의 병용 요법으로 악화될 수 있다.
- 22) 이리노테칸: 이리노테칸과 이 약을 함께 투여하면 이리노테칸의 활성 대사산물의 생성이 감소될 수 있다.
- 23) 알코올: 일부 환자에서는 이 약으로 유도된 오심 구토가 알코올에 의해 증가될 수 있다. 이 약을 투여받는 동안 알코올을 섭취하지 않아야 한다.
- 24) 이 약으로 인해 radiation recall syndrome이 증강될 수 있다.

제품명: 홀록산주1000밀리그램(이포스파마이드)

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

## 7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 이 약은 남성 및 여성 생식 세포에서 유전독성 및 돌연변이 유발 물질이다. 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) 임신 중 이 약이 포함된 항암화학요법에 노출된 경우에 태아성장 지연 및 신생아 빈혈이 보고되었다. 또다른 옥사자포스포린계 세포독성제에 노출된 경우 유산, 기형(임신 초기에 노출된 후)이 유발되고, 백혈구감소증, 범혈구감소증, 중증의 골수형성 저하 및 위장염을 포함하여 신생아에게 영향을 일으키는 것으로 보고되었다.

3) 다른 옥사자포스포린계 세포독성제인 시클로포스파미드의 동물 데이터는 난포의 발달 중 난모세포가 약물에 노출되면 착상률과 태아 생존 가능한 임신율이 감소하고 기형 위험이 높아질 수 있음을 보여준다. 이러한 효과는 이 약의 치료를 중단한 후에 수정 또는 임신을 계획하는 경우 고려되어야 한다. 인간의 난포 발달의 정확한 기간은 알려져 있지 않지만 12개월 이상일 수 있다.

4) 이 약을 임신 중에 사용하거나, 이 약 투여 중에 또는 치료가 끝난 후에 임신을 한 경우, 태아에 대한 잠재적 장애가 있음을 환자에게 알려야 한다.

5) 이 약은 난자형성 및 정자형성을 방해한다. 불임의 발달은 이 약의 투여량, 치료 기간 및 치료시 생식 기능의 상태에 따라 좌우되는 것으로 보인다. 일부 환자에서는 불임이 비가역적으로 나타난다.

6) 이 약은 모유로 이행될 수 있다. 따라서 모유 수유 중인 소아에게서 독성이 발생할 수 있으며, 호중구 감소증, 혈소판 감소증, 헤모글로빈 저하 및 설사가 포함된다. 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 간, 신장, 심장 또는 다른 장기의 기능 저하 등 생리 기능이 저하되어 있는 경우가 많으며, 이상반응이 나타나기 쉬운 점과 수반되는 질병 또는 기타 약물 치료를 고려하여 독성 모니터링을 하고 약물 용량 및 투여간격을 주의하여 조절해야 한다.

## 10. 신장에 환자에 대한 투여

제품명: 홀록산주1000밀리그램(이포스파마이드)

신장애 환자, 특히 중증의 신장애 환자의 경우 감소된 신장 배설로 인해 이 약과 그 대사산물의 혈장 농도가 높아질 수 있다. 이로 인해 독성(예: 신경독성, 신장독성, 혈액독성)이 증가할 수 있으며, 이러한 환자에서는 투여량을 결정할 때 이를 고려하여야 한다.

이 약과 그 대사산물은 투석이 가능하다. 투석이 필요한 환자의 경우, 이 약의 투여와 투석 사이에 일정한 시간 간격을 고려해야 한다.

### 11. 간장애 환자에 대한 투여

간장애 환자, 특히 중증의 간장애 환자의 경우 이 약의 활성화가 감소될 수 있다. 이로 인해 이 약의 치료 효과가 달라질 수 있다. 낮은 혈청알부민 수치와 간장애는 중추신경계 독성의 위험 요인으로 간주된다. 간장애로 인해 중추신경계 독성을 유발하거나 신독성의 원인으로 추정되는 대사산물의 생성이 증가할 수 있다. 이는 투여량을 결정하거나 용량에 대한 반응을 해석할 때 고려해야 한다.

### 12. 과량투여시의 처치

과량투여의 심각한 결과에는 중추신경계 독성, 신독성, 골수억제 및 점막염과 같은 용량의존성 독성의 발현이 포함된다. 이 약에 대한 알려진 해독제는 없으므로 투여 시 특별한 주의가 필요하다. 이 약 또는 그의 대사산물은 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. 과량투여는 동반되는 감염, 골수억제 또는 기타 독성에 대한 적절한 최신 치료법을 포함하는 보조요법으로 관리되어야 한다. 요독성(특히 중증 출혈성방광염)을 피하기 위하여 메스나를 이용한 방광염 예방이 꼭 실시되어야 한다.

### 13. 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.

(3) 이 약에 용제를 가하고 0.5~1분간 강하게 흔들어주면 즉시 용해되나, 즉시 용해되지 않을 경우에는 수 분간 방치한다. 투여 전에 약물은 완전히 용해되어야 하며, 이물질 및 변색 여부를 육안으로 검사해야 한다.

제품명: 홀록산주1000밀리그램(이포스파마이드)

#### 14. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 25°C 이하에 보관한다.
- 2) 벤질알코올 함유 용액은 이 약의 안정성을 감소시킬 수 있다.
- 3) 이 약의 취급 및 조제는 항상 세포독성제의 안전한 취급에 관한 지침에 따라야 한다.
- 4) 이 약의 우발적인 노출과 관련하여 피부반응이 나타날 수 있다. 피부 노출의 위험을 최소화하기 위해, 이 약이 함유된 용액 및 바이알을 취급할 때는 항상 불침투성 장갑을 착용한다. 이 약의 용액이 피부 또는 점막에 닿는 즉시 피부를 비누와 물로 완전히 씻거나 다량의 물로 점막을 행군다.

#### 15. 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.
- 4) 다른 옥사자포스포린계 약물인 시클로포스파미드에 대해 다음과 같은 부작용이 보고되었다.

##### (1) 계열 반응:

- 신우암, 요관암, 방광암, 방광괴사, 방광 섬유증, 방광 구축, 출혈성 신우염, 출혈성 요관염, 궤양성 방광염
- 자궁내태아사망, 태아기형, 태아독성(골수억제, 위장염 포함), 조기 진통, 고환 위축, 희발월경

##### (2) 요독성:

- 섬유증, 출혈, 2차 악성종양으로 인한 방광절제술의 필요성 및 요독성의 치명적인 결과
- 출혈성 방광염(궤양과 괴사가 있는 심한 형태 포함)
- 중증의 반복되는 혈뇨(혈뇨는 일반적으로 치료가 중단된 후 며칠 후에 회복되지만, 지속될 수도 있음)
- 요로자극의 징후(예: 배뇨통, 잔뇨감, 빈뇨, 야간뇨, 요실금), 방광 섬유증, 작은 방광용적, 말초혈관확장증, 만성방광자극 징후의 발병

- 신우염과 요관염

○ 홀록산주1000밀리그램(이포스파마이드)  
허가사항 변경대비표

항목	기허가 사항	변경(안)
<p>5. 일반적 주의</p>	<p>1)~25) &lt;생략&gt; 26) &lt;생략&gt; 여러 번의 치료 과정 후에 중추신경계 독성의 재발이 보고되었다. &lt;신설&gt;</p> <p><u>이 약의 신경 독성은 첫 투여 후 몇 시간에서 몇 일 이내에 나타날 수 있으며, 대부분의 경우 이 약의 치료 중단 후 48 시간에서 72시간 이내에 회복된다.</u></p> <p>증상은 장기간 지속될 수 있으며, 때때로 회복이 불완전하였다. 때때로 두중감, 불면, 혀의 떨림, 정신활동저하가 나타날 수 있다. 중추신경계 독성으로 인해 환자는 운전 또는 다른 기계조작 능력이 손상될 수 있다. &lt;신설&gt;</p> <p>27)~36) &lt;생략&gt;</p>	<p>1)~25) &lt;좌동&gt; 26) &lt;좌동&gt; 여러 번의 치료 과정 후에 뇌병증 및 중추신경계 독성의 재발이 보고되었다. <u>이포스파마이드 관련 뇌병증 발병의 위험인자에는 저알부민혈증, 신기능 저하, 낮은 신체활력도, 골반 질환(예: 하복부 종양, 거대 복부질환), 시스플라틴을 비롯한 신독성 의약품을 이전에 투여했거나 현재 병용투여하는 경우가 포함된다.</u> 이 약의 신경 독성은 첫 투여 후 몇 시간에서 몇 일 이내에 나타날 수 있으며, 부가효과의 가능성이 있으므로 중추신경계 독성에 작용하는 약물(예: 항구토제, 진정제, 마약성제제, 항히스타민제) 또는 중추신경계 독성에 작용하는 물질(알코올 등) 사용 시 특별한 주의를 기울여야 한다. <u>이포스파마이드 유발성 뇌병증이 발생한 경우 필요에 따라 사용을 중단해야 하고, 대부분의 경우 이 약의 치료 중단 후 48시간에서 72시간 이내에 회복된다.</u> 증상은 장기간 지속될 수 있으며, 때때로 회복이 불완전하였다. 때때로 두중감, 불면, 혀의 떨림, 정신활동저하가 나타날 수 있다. 중추신경계 독성으로 인해 환자는 운전 또는 다른 기계조작 능력이 손상될 수 있다. <u>이포스파마이드 치료 환자(특히 뇌병증 발생 위험이 높은 환자)의 뇌병증 증상 발현 여부를 면밀히 모니터링해야 한다.</u></p> <p>27)~36) &lt;좌동&gt;</p>