비다자주 100밀리그램 (아자시티딘)

[전문의약품]

[원료약품 및 그 분량] 1바이알 중

아자시티딘(별규)……100mg

첨가제(부형제): 만니톨(EP)……100mg

[성상]

흰색의 동결건조 분말 또는 덩어리를 함유하는 무색 투명한 바이알

[효능효과]

다음과 같은 환자의 치료;

1. 골수형성이상증후군(Myelodyplastic syndrome, MDS)

불응성빈혈(RA), 환상철적모구가 있는 불응성빈혈(RARS)(호중구 감소증이나 혈소판 감소증을 수반하거나 수혈이 요구될 때), 골수아구 과잉불응성빈혈(RAEB)

2. 세계보건기구(World Health Organization, WHO) 분류에 따른 20~30% 아세포를 갖는 다계열 이형성증의 급성골수성백혈병(AML)

3. 만성골수단핵구성 백혈병(CMML)

4. 세계보건기구(World Health Organization, WHO) 분류에 따른 골수 아세포가 30%를 초과하는 조혈모세포이식(haematopoietic stem cell transplantation, HSCT) 및 집중항암화학요법에 적합하지 않은 65세 이상의 성인 중 세포유전학적으로 고위험(poor cytogenetics)의 새로 진단받은 급성골수성백혈병(acute myeloid leukaemia, AML) 환자의 치료

[용법·용량]

노출, 용량 및 투여 일정의 차이로 인해 이 약을 경구용 아자시티딘과 바꿔서 사용해서는 안 된다. 의약품의 제품명, 용량 및 투여 경로를 확인한다.

1. 골수형성이상증후군(MDS), 만성골수단핵구성백혈병(CMML) 및 골수 아세포 20~30%인 급성골수성백혈병 경우

1) 첫 번째 치료주기

치료 전 혈액학적 실험수치에 관계없이 모든 환자에게 추천되는 초기 투여량은 피하주사 또는 정맥주사로 75mg/m^2/day로 7일 동안 투여하는 것이다. 환자들은 구역과 구토에 대해서 본 제제 투여전 처치 받아야 한다.

2) 이후 치료 주기

치료주기는 매 4주 간격으로 반복되어야 한다. 치료 효과가 2치료주기 후에 나타나지 않고

구역질이나 구토외의 다른 독성이 보이지 않으면, 투여량은 100mg/m^2까지 증량할 수 있다. 최소한 4~6 치료주기 동안 투여하는 것이 권장되나, 완전관해 또는 부분관해에 도달하는 것은 더 많은 치료주기가 필요하다. 치료는 환자에게 이점이 있는 한 계속 되어질 수 있다. 환자의 혈액학적 관해 및 신독성을 반드시 관찰하여야 하며, 아래에 따라 투여를 지연하거나, 투여량을 감소시킬 필요가 있다.

2. 골수 아세포가 30%를 초과하는 조혈모세포이식 및 집중항암화학요법에 적합하지 않은 65세 이상의 성인 중 세포유전학적으로 고위험(poor cytogenetics)의 급성골수성백혈병(AML)

1) 첫 번째 치료주기

치료 전 혈액학적 실험수치에 관계없이 모든 환자에게 추천되는 초기 투여량은 피하주사 또는 정맥주사로 75mg/m^2/day로 7일 동안 투여하는 것이다. 환자들은 구역과 구토에 대해서 본 제제 투여 전 처치 받아야 한다.

2) 이후 치료 주기

치료주기는 매 4주 간격으로 반복되어야 한다. 최소한 6 치료주기 동안 투여하는 것이 권장되나, 완전관해 또는 부분관해에 도달하는 것은 더 많은 치료주기가 필요하다. 치료는 환자에게 이점이 있는 한 계속되어질 수 있다. 환자의 혈액학적 관해 및 신독성을 반드시 관찰하여야 하며, 아래에 따라 투여를 지연하거나, 투여량을 감소시킬 필요가 있다.

3. 실험실적 검사

치료 개시 전과 각 치료주기 전에 간기능 검사, 혈청 크레아티닌(creatinine) 및 혈청 중탄산염(bicarbonate)을 확인해야 한다. 전혈구검사(complete blood count)는 치료 개시 전과 반응 및 독성을 모니터링 해야 하는 경우에 실시하되, 최소한 각 치료주기 전에는 반드시 실시해야 한다.

4. 혈액학적 시험수치를 기초로 한 용량의 조절

혈액학적 독성은 혈소판 수가 50.0 x 10^9/L이하 및/또는 절대호중구수(absolute neutrophil count, ANC)가 1 x 10^9/L이하인 경우 해당 치료주기에서 관찰된 최하수치로서 정의된다.

회복이란 혈액학적 독성이 관찰된 세포주의 수가 최하수치와 치료전 수치의 차이의 절반에 최하수치를 더한 값 이상으로 증가하는 것으로 정의된다(즉, 혈구수 ≥ 최하수치 + (0.5 x [치료전 수치 – 최하수치]).

1) MDS, CMML 및 골수 아세포 20~30%의 AML인 경우

· 첫 번째 치료주기를 시작하기 전의 혈액학적 시험수치가 WBC≥3.0x10^9/L, ANC≥1.5x10^9/L 그리고 혈소판 ≥75.0x10^9/L 인 환자들은 모든 치료 주기 중 최하수치를 바탕으로 투여량은 다음 표와 같이 조정된다.

(표1)

최하수치	다음주기에서 용량 %

ANC(x10^9/L)	Platelets(x10^9/L)	
< 0.5	< 25.0	50%
0.5-1.5	25.0-50.0	67%
> 1.5	> 50.0	100%

· 첫 번째 치료주기를 시작하기 전의 혈액학적 시험수치가 WBC<3.0x10^9/ L, ANC<1.5x10^9/L 이거나 혈소판 <75x10^9/L인 환자들은 다음 치료주기를 시작할 때, 분화(differentiation)의 명확한 개선(성숙한 과립구의 백분율과 ANC 가 치료 주기의 시작보다 높아진 경우)이 있다면 현재 치료 투여량이 계속 되어져야 하고, 그렇지 않은 경우에는 최하 수치와 최하상태의 골수 생검세포질 검사 결과를 바탕으로 투여량을 다음 표와 같이 조절하여야 한다.

(표2)

WBC 또는 혈소판 최저수치 치료전에서의 수치 감소%	최하수치시점에서 골수생검 세포충실도 (%)		
	30-60	15-30	<15
	다음 주기의 용량 %		
50-75	100	50	33
> 75	75	50	33

위 표에서 정의된 최하수치가 발생하면, WBC와 혈소판수가 최하수치 >25% 이상이고 점점오르고 있을 때 제공된 선행 치료주기가 시작된 28일후에 다음 치료가 시작되어야 한다. 만약 28일째에, 최하수치가 25%이상 증가되지 않는다면 수치들은 7일마다 재측정되어야 한다. 만약 42일째에도 25%이상 증가되지 않으면, 예정된 투여량의 50%로 환자를 치료하여야 한다.

2) 골수 아세포가 30%를 초과하는 조혈모세포이식 및 집중항암화학요법에 적합하지 않은 65세 이상의 성인 중 세포유전학적으로 고위험(poor cytogenetics)의 AML인 경우

이 약의 최초 투여 전 혈구수의 기저수치가 감소되어 있지 않은 환자(즉, 백혈구(White Blood Cell, WBC)가 3.0 x 10^9/L이상이고 ANC가 1.5 x 10^9/L이상이며, 혈소판이 75.0 x 10^9/L이상)

비다자 투여 후 혈액학적 독성이 관찰되는 경우, 다음 치료주기는 혈소판 및 ANC가 회복될 때까지 연기해야 한다. 14일 이내에 회복되는 경우, 용량 조절은 필요하지 않다. 그러나, 14일 이내에 회복되지 않는 경우, 다음 표에 따라 용량을 감량해야 한다. 용량 변경 후, 치료주기 기간은 원래대로 28일로 맞춰야 한다.

최하수치		14일 이내에 회복되지 않는 경우, 다음 주기의 용량 %
ANC (x 10^9/L)	혈소판 (x 10^9/L)	
≤ 1.0	≤ 50.0	50 %

> 1.0	> 50.0	100 %

*회복 = 혈구수 ≥ 최하수치 + (0.5 x [치료전 수치 – 최하수치])

이 약의 최초 투여 전 혈구수의 기저수치가 감소되어 있는 환자 (즉, WBC가 3.0 x 10^9/L미만 또는 ANC가 1.5 x 10^9/L미만 또는 혈소판이 75.0 x 10^9/L미만)

비다자 투여 후, 투여 전과 비교하여 WBC, ANC 또는 혈소판이 50 % 이하로 감소하는 경우, 또는 50%를 초과하여 감소되었지만 세포주 분화가 개선된 경우에는 다음 치료주기를 연기하지 않아야 하고 용량도 조절하지 않는다.

WBC, ANC 또는 혈소판이 투여 전과 비교하여 50 %를 초과하여 감소하고 세포주 분화의 개선이 없는 경우, 혈소판과 ANC가 회복될 때까지 비다자의 다음 치료주기를 연기해야 한다. 14일 이내에 회복되는 경우, 용량 조절은 필요하지 않다. 그러나, 14일 이내에 회복되지 않는 경우, 골수 세포충실도(cellularity)를 확인해야 한다. 골수 세포충실도가 50 %를 초과하는 경우, 용량 조절은 실시하지 않는다. 골수 세포충실도가 50 % 이하인 경우, 투여를 연기해야 하고 다음 표에 따라 용량을 감량해야 한다.

골수 세포충실도	14일 이내에 회복되지 않는 경우, 다음 주기의 용량 %	
	21일 이내에 회복*	21일을 초과한 후에 회복*
15-50 %	100 %	50 %
< 15 %	100 %	33 %

*회복 = 혈구수 ≥ 최하수치 + (0.5 x [치료전 수치 – 최하수치])

용량 변경 후, 치료주기 기간은 원래대로 28일로 맞춰야 한다.

5. 신기능과 혈청 전해질에 기초한 투여량 조절: 만약 혈청 중탄산염 농도가 알 수 없는 이유로 20mEq/L이하로 감소하면, 다음 치료에서 복용량을 반드시 50% 줄여야 한다. 유사하게, 만약 BUN이나 혈청 크레아티닌의 알 수 없는 상승이 일어나면, 다음 치료주기를 수치가 정상 또는 치료전으로 회복될 때까지 지연시키고, 다음 치료 주기에서 투여량을 50% 줄여야 한다.

6. 고령자의 사용: 아자시티딘과 그의 대사체는 신장에서 대부분 배설되는 것으로 알려져 있으며, 신기능 장애가 있는 환자에게 있어서는 독성의 위험이 더욱 크다. 고령 환자일수록 신 기능이 감소되어 있을 수 있으므로 주의하여 투여량을 선택하고 신기능을 주의깊게 관찰하여야 한다.

※ 투여방법:

① 피하주사 : 이 약 한 바이알 당 주사용수 4mL를 가하여 탁한 현탁액을 조제한다(25mg/mL).4mL이상의 용량은 2개의 실린지에 동일하게 나누고, 2개의 분리된 별도 주사부위(대퇴부, 복부, 상완부)에 번갈아 주입되어야 한다. 새로운 주사는 예전 주사부위에서 적어도 2.54센티미터 떨어진 곳에 하여야 하며 주사부위가 무르거나 빨갛거나 멍이 들거나, 딱딱해졌으면 절대 주사하면 안된다 (13. 적용상의 주의 참고).

② 정맥주사 : 이 약 한 바이알 당 주사용수 10mL를 가하여 투명한 희석용액을 조제(10mg/mL)한 후, 필요한 양을 0.9% 염화나트륨 또는 유산화 링거액(Lactated Ringer's Injection) 주입백 50-100mL에 넣어 10-40분에 걸쳐 정맥주사한다. 희석용액을 조제하고 1시간 이내에 투여를 마쳐야 한다. (13. 적용상의 주의 참고).

[사용상의 주의사항]

1. 경고

1) 임신하지 말 것 - 최기형성을 유발할 수 있다.

이 약은 임부에게 투여 시 태아 손상을 초래할 수 있다. 이 약을 투여 받은 임부에서의 적절한 비교임상 연구는 수행된 바 없다. 만약, 임신 기간 중 이 약물을 사용하게 되거나 이 약을 투여하는 동안 임신하게 되는 경우 환자는 반드시 태아에게 미치는 잠재적인 위험성을 숙지하고 있어야 한다.

2) 가임기 여성 및 남성은 이 약 치료를 받는 동안 임신이 되지 않도록 조언 받아야 한다. 임신 가능성이 있는 여성은 이 약 치료를 받는 동안과 마지막 투여 후 최소 6개월까지 효과적인 피임법을 사용해야 한다. 임신 가능성이 있는 여성 파트너가 있는 남성은 이 약 치료를 받는 동안과 마지막 치료 후 최소 3개월까지 효과적인 피임법을 사용하도록 조언 받아야 한다. (7. 임부에 대한 투여 및 15. 기타 : 발암성, 돌연변이성, 수태능장애 참고).

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 아자시티딘과 이약의 다른 성분인 만니톨에 과민증 환자

2) 진행성 악성 간 종양환자

3) 수유부

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 신장애인 경우

2) 간장애인 경우

3) 이 약의 각 치료주기를 시작하기 전에 충분한 혈구 세포를 가지고 있는지 혈액검사를 실시할 것

4. 이상반응

1) 가장 흔하게 발생하는 이상반응: 구역, 빈혈, 혈소판감소증, 구토, 발열, 백혈구 감소증, 설사, 피로, 주사 부분에 홍반, 변비, 호중구감소증, 반상출혈. 정맥주사 시에는 점상출혈, 경직, 쇠약, 저칼륨혈증이 포함된다.

2) 임상 시술이 필요한 가장 흔한 이상반응(2%이상)

투여중지 : 백혈구 감소증, 혈소판감소증, 호중구감소증

투여 지연 : 백혈구 감소증, 호중구감소증, 혈소판감소증, 발열, 폐렴, 발열성 호중구감소증

투여량 감소 : 백혈구 감소증, 호중구감소증, 혈소판감소증

3) 이외에 보고된 이상반응: 혈청 크레아티닌 상승, 신뇨세관산증, 저칼륨증, 간성 혼수, 신부전, 괴사 근막염

4) 이상반응에 대한 구체적 사항

(1) 안전성 프로파일 요약

① MDS, CMML 및 AML(골수 아세포 20-30%) 성인 환자군

비다자의 투여와 관련 가능성이 있는(possibly or probably) 이상반응은 환자의 97 %에서 발생하였다.

핵심 임상시험(AZA PH GL 2003 CL 001)에서 관찰된 가장 흔한 중대한 약물이상반응은 발열성 호중구감소증(8.0 %) 및 빈혈(2.3 %)이었고, 이는 보조 연구(CALGB 9221 및 CALGB 8921)에서도 보고되었다. 이들 3개의 연구에서 관찰된 다른 중대한 이상반응은 호중구감소성 패혈증(0.8%) 및 폐렴(2.5%)과 같은 감염(일부 치명적인 경과), 혈소판감소증(3.5%), 과민반응(0.25%) 및 출혈 이상반응(예, 뇌 출혈[0.5%], 위장관 출혈[0.8%] 및 두개내 출혈[0.5%])이었다.

아자시티딘 투여 시 가장 흔히 보고된 이상반응은 혈소판감소증, 호중구감소증 및 백혈구감소증(보통 Grade 3-4)을 포함한 혈액학적 반응(71.4 %), 구역, 구토(보통 Grade 1-2)를 포함한 위장관 이상반응(60.6%) 또는 주사 부위 반응(77.1 %; 보통 Grade 1-2)이었다.

② 골수 아세포가 30%를 초과하는 65세 이상의 성인 AML 환자

AZA-AML-001의 아자시티딘 투여군 내에서 관찰된 가장 흔한 중대한 이상반응(≥ 10%)은 열성 호중구감소증(25.0%), 폐렴(20.3%), 발열(10.6%)이었다. 아자시티딘 투여군에서 덜 빈번하게 보고된 기타 중대한 이상반응은 폐혈증(5.1%), 빈혈(4.2%), 호중구감소성 패혈증(3.0%), 요로감염(3.0%), 혈소판감소증(2.5%), 호중구감소증(2.1%), 봉와직염(2.1%), 어지러움(2.1%) 및 호흡곤란(2.1%)이었다.

아자시티딘 투여 시 가장 흔히 보고된(≥ 30%) 이상반응은 변비(41.9%), 구역(39.8%) 및 설사(36.9%)를 포함하는 위장관 이상반응(보통 Grade 1-2), 발열을 포함하는 전신 이상 및 투여 부위 상태(37.7%; 보통 Grade 1-2) 그리고 열성 호중구감소증(32.2%) 및 호중구감소증(30.1%)을 포함하는 혈액학적 이상반응(보통 Grade 3-4)이었다.

(2) 이상반응 목록 표

아래 표 1은 MDS 및 AML의 주요 임상시험 및 시판후 조사에서 아자시티딘 투여와 관련된 이상반응을 포함한다.

빈도는 다음과 같이 정의한다: 매우 흔함(≥ 1/10), 흔함(≥ 1/100 ~ < 1/10); 흔하지 않음(≥ 1/1,000 ~ < 1/100); 드묾(≥ 1/10,000 ~ < 1/1,000); 매우 드묾(< 1/10,000); 알려지지 않음(자료에서 추정할 수 없음). 각 빈도 범주 내에서, 이상반응은 중대성이 감소하는 순서로 제시하였다. 아래 표에 주요 임상시험에서 이상반응을 빈도 내림차순으로 제시하였다.

표 1: 아자시티딘을 투여한 MDS 또는 AML 환자에서 보고된 이상약물반응(ADR)(임상시험 및 시판후 조사)

* = 드물게 치명적인 증례가 보고되었다.

a = '5. 일반적 주의' 참조

신체기관계(SOC)	**매우 흔함**	**흔함**	**흔하지 않음**	**드묾**	**알려지지 않음**

감염	폐렴*(세균, 박테리아, 진균 포함), 비인두염	패혈증* (세균, 박테리아, 진균 포함), 호중구감소성 패혈증*, 기도 감염(상부 및 기관지염 포함), 요로감염, 봉와직염, 게실염, 구강 진균감염, 부비강염, 인후염, 비염, 단순포진, 피부 감염			괴사 근막염
혈액 및 림프계 이상	발열성 호중구감소증*, 호중구감소증, 백혈구감소증, 혈소판감소증, 빈혈	범혈구감소증*, 골수부전			
면역계 이상			과민반응		
대사 및 영양 이상	거식증, 식욕 감퇴, 저칼륨혈증	탈수		종양 용해 증후군	
정신 이상	불면증	착란, 불안			
신경계 이상	어지러움, 두통	두개내 출혈*, 실신, 졸림, 무기력			
눈 이상		눈 출혈, 결막 출혈			
심장 이상		심장막 삼출	심장막염		
혈관 이상		저혈압*, 고혈압, 기립성 저혈압, 혈종			
호흡, 흉부 및 종격동 이상	호흡곤란, 비출혈	흉막 삼출, 운동성 호흡곤란, 인후두통증		간질성 폐질환	
위장관 이상	설사, 구토, 변비, 구역, 복통(상복부 불편 포함)	위장관 출혈* (구강 출혈 포함), 치질 출혈, 구내염, 치은 출혈, 소화불량			

간담도계 이상			간 부전*, 진행성 간성 혼수		
피부 및 피하조직 이상	점상 출혈, 소양감(전신화 포함), 발진, 반상 출혈	자반, 탈모, 두드러기, 홍반, 황반성 발진	급성 열성 호중구성 피부병, 괴저 농피증		피부혈관염
근골격계 및 결합조직 이상	관절통, 근골격계 통증(등, 뼈 및 사지 통증 포함)	근육 경련, 근육통			
신장 및 요로 이상		신부전*, 혈뇨, 혈청 크레아티닌 상승	신세뇨관 산증		
전신 이상 및 투여 부위 상태	발열*, 피로, 무력, 흉통, 주사 부위 홍반, 주사 부위 통증, 주사 부위 반응(불특정)	멍, 혈종, 경화, 발진, 소양감, 염증, 변색, 결절 및 출혈(주사 부위), 권태, 오한, 카테터 부위 출혈		주사 부위 괴사(주사 부위)	
검사	체중 감소				
양성, 악성 및 상세불명의 신생물(낭종 및 용종 포함)					분화증후군*,[a]

(3) 선택된 이상반응

① 혈액학적 이상반응

아자시티딘 투여와 관련하여 가장 흔하게 보고된(≥ 10%) 혈액학적 이상반응은 빈혈, 혈소판감소증, 호중구감소증, 발열성 호중구감소증 및 백혈구감소증이고, 보통 Grade 3 또는 4였다. 이들 이상반응의 발생 위험은 최초 2주기 동안 더 높고, 이후 혈액학적 기능이 회복된 환자에게 낮은 빈도로 발생한다. 대부분의 혈액학적 이상반응은 전혈구수를 통상적으로 모니터링 하고 다음 주기에서 아자시티딘 투여를 연기하며, 필요에 따라 호중구감소증은 예방적 항생제 및/또는 성장인자 지지(예. G-CSF) 요법을 통해 관리하고 빈혈이나 혈소판감소증은 수혈을 통해 관리하였다.

② 감염

골수억제로 호중구감소증이 발생하고 감염의 위험성이 증가할 수 있다. 호중구감소성 패혈증을 포함한 패혈증 및 폐렴 등 중대한 이상반응이 아자시티딘 투여 환자에서 보고되었고, 일부는 치명적인 경과를 나타냈다. 호중구감소증의 경우 항감염제와 성장인자 지지(예. G-CSF) 요법으로

감염을 관리할 수 있다.

③ 출혈

출혈이 아자시티딘 투여 환자에서 발생할 수 있다. 위장관 출혈 및 두개내 출혈과 같은 중대한 이상반응이 보고되었다. 환자, 특히 기존에 혈소판감소증이 있던 환자 또는 투여에 의해 혈소판감소증이 발생한 환자는 출혈의 징후 및 증상이 나타나는지 모니터링 해야 한다.

④ 과민증

아자시티딘 투여 환자에서 중대한 과민반응이 보고되었다. 아나필락시양 반응의 경우, 아자시티딘 투여를 즉시 중단하고 적절한 대증요법을 시작해야 한다.

⑤ 피부 및 피하조직 이상반응

대다수의 피부 및 피하 이상반응은 주사 부위에서 나타났다. 핵심 임상시험에서 이들 이상반응으로 인해 아자시티딘 투여를 중단하거나 아자시티딘의 용량을 감량한 경우는 없었다. 대다수의 이상반응은 최초 2주기에 발생하였고 이후 주기에서 감소하는 경향이 있었다. 주사 부위 발진/염증/소양감, 발진, 홍반 및 피부 병변과 같은 피하 이상반응은 항히스타민제, 코르티코스테로이드 및 비스테로이드성 항염증제(NSAIDs)와 같은 병용 의약품을 투여해야 할 수 있다. 이와 같은 피부 반응은 간혹 주사부위에서 발생하는 연조직 감염과 구별되어야 한다. 드물게 봉와직염 및 괴사 근막염을 포함한 연조직 감염이 사망을 초래하는 것이 시판 후 조사에서 보고되었다. 감염에 대한 관리는 '② 감염'항을 참고한다.

⑥ 위장관 이상반응

아자시티딘 투여와 관련되어 가장 흔히 보고된 위장관 이상반응은 변비, 설사, 구역 및 구토였다. 이들 이상반응은 구역 및 구토는 항구토제, 설사는 지사제, 변비는 완하제로 대증요법을 사용하였다.

⑦ 신장 이상반응

아자시티딘 투여 환자에서 혈청 크레아티닌의 상승 및 혈뇨부터 신세뇨관성 산증, 신부전증 및 사망에 이르는 신장애가 보고되었다.

⑧ 간 이상반응

전이성 질환에 의한 광범위한 종양 부담이 있는 환자가 아자시티딘 투여 중 간부전, 진행성 간성 혼수 및 사망을 경험한 것으로 보고되었다.

⑨ 심장 사건

심혈관계 또는 폐 질환 병력이 있는 환자의 등록이 허용된 임상시험에서 얻은 데이터에 따르면 아자시티딘을 투여한 새로 진단된 AML 환자에서 통계적으로 유의한 심장 사건의 증가가 관찰되었다.

5) 이 약의 피하 또는 정맥투여 임상 연구에서, 5% 미만 발생되는 중대한 이상반응 (표 1에 기술되지 않은 것)은 다음과 같다.

(1) 혈액과 임파계 : 무과립구증, 골수기능 억제, 범혈구감소증, 비장비대

(2) 심혈관계 : 심방세동, 심장부전, 울혈성 심부전, 심호흡정지, 울혈성심근병증

(3) 위장관계 : 게실염, 위장출혈, 흑색변, 직장주위농양

(4) 전신질환과 투여부위 상태 : 카테터부위 출혈, 전신적 건강 악화, 전신염증반응 증후군

(5) 간담즙계 : 담낭염

(6) 면역계 : 아나필락틱 쇽, 과민증
(7) 감염 : 농양 사지, 세균 감염, 연조직염, 효모균증, 주사부위 감염, 클레브시엘라 패혈증, 호중구감소성 패혈증, 인두 연쇄구균 감염, 클레브시엘라 폐렴, 패혈증, 패혈성 쇼크, 포도상구균혈증, 포도상구균 감염, 톡소플라스마증
(8) 대사 작용과 영양 장애 : 탈수증
(9) 근육골격과 결합조직 장애 : 뼈 통증의 악화, 근육의 약화, 목의 통증
(10) 양성/악성/불특정 신생물: 피부백혈병
(11) 신경계 : 뇌출혈, 경련, 두개골 내출혈
(12) 안과계 : 안구출혈
(13) 신장 및 비뇨기계 : 허리통증, 신부전
(14) 호흡기, 흉부 및 종격동 장애 : 객혈, 폐침윤, 폐렴, 호흡기질환
(15) 피부와 피하 조직장애 : 괴저성농피증, 소양성발진, 피부경화
(16) 외과적 및 의료시술 : 담낭 절제
(17) 혈관 질환 : 기립성저혈압

6) 시판 후 경험
외국에서 이 약의 시판 후 사용 중 다음의 이상반응들이 관찰되었다. 이 이상반응들은 불분명한 인구수에서 자발적으로 보고되었기 때문에, 신뢰성 있는 빈도 추정 및 이 약과의 인과관계 규명이 항상 가능하지는 않다: 간질성 폐질환, 종양용해증후군, 주사부위괴사, 스위트증후군(급성 열성 호중구성 피부증), 괴저농피증, 피부혈관염

※ 국내 시판 후 조사 결과
국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 511명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 87.67%(448/511명, 총 2,750건)로 보고되었다. 이 중 중대한 이상사례 및 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응은 발현 빈도에 따라 아래 표에 나열하였다.

		중대한 이상사례 34.44%(176/511명, 313건)	중대한 약물이상반응 14.29%(73/511명, 112건)
흔하게 ≥1% 이고 <10%	혈액 및 림프계 장애	발열성호중구감소증, 호중구감소증	발열성호중구감소증, 호중구감소증
	감염 및 침습	폐렴(pneumonia), 진균성폐렴, 패혈성 쇼크	폐렴(pneumonia)
	전신장애 및	발열	발열

	투여부위상태		
흔하지 않게 ≥0.1% 이고 <1%	위장관계 장애	혈변, 대장염, 공장궤양, 구강출혈, 구토, 기계적장폐색증, 복통, 상복부통, 상부위장관출혈, 설사, 소장궤양출혈, 십이지장염, 오심, 잇몸출혈, 작은창자큰창자염, 직장궤양, 직장통, 창자꼬임, 토혈, 하복부통, 허혈성대장염	혈변, 공장궤양, 소장궤양출혈, 십이지장염, 작은창자큰창자염, 하복부통
	전신장애 및 투여부위상태	무기력, 급사, 말초부종, 사망, 오한, 피로	무기력, 사망, 피로
	감염 및 침습	연조직염, 패혈증, 편도염, 요로감염, 인플루엔자, 게실염, 상기도감염, 항문농양, B형간염, 감염성대장염, 급성신우신염, 기관지폐성아스페르길루스증, 뉴모시스티스지로베시폐렴, 대상포진, 리케차증, 세균성폐렴, 아스페르길루스부비동염, 안내염, 연쇄상구균성폐렴, 연조직감염, 위막성대장염, 인두염, 진균성패혈증, 치관주위염, 털곰팡이증, 편도주위염, 폐렴(pneumonitis), 피부감염	패혈증, 기관지폐성아스페르길루스증, 게실염, 세균성폐렴, 위막성대장염, 패혈성쇼크, 항문농양
	피부 및 피하	소양증, 급성발열성호중구성피부	소양증, 약물발진

	조직 장애	병, 약물발진, 자색반, 점상출혈, 지방층염	
	호흡기, 흉부 및 종격 장애	호흡곤란, 간질성폐질환, 기침, 기흉, 부비동낭종, 폐부종, 폐색전증, 폐포출혈, 흉막삼출, 흡인성폐렴	호흡곤란
	혈액 및 림프계 장애	혈소판감소증, 범혈구감소증, 빈혈	혈소판감소증, 범혈구감소증, 빈혈
	근골격계 및 결합조직 장애	등통증, 골괴사, 근육통, 근육출혈, 사지통증, 횡문근융해	사지통증
	신경계 장애	두개강내출혈, 두통, 실신, 현기증, 뇌경색, 뇌출혈, 목동맥협착, 발작	-
	대사 및 영양 장애	고혈당증, 대사산증	대사산증
	조사	CRP증가, 혈소판수감소, 혈중크레아티닌증가, 호중구수감소	호중구수감소
	신장 및 비뇨계 장애	질소혈증, 혈뇨	질소혈증, 혈뇨
	혈관 장애	저혈압, 정맥염, 출혈성경색	저혈압
	손상, 중독 및 치료중 합병증	경막밑출혈, 경막밑혈종, 교통사고, 대퇴골골절, 시술후출혈, 안구타박상, 열성비용혈성수혈반응, 척추압박골절	-

	시각 장애	백내장, 시력감소	-
	심장 장애	심장부전, 심장정지	-
	간담도 장애	담관염	-
	신생물 양성, 악성 및 상세 불명(낭종 및 용종 포함)	간세포암종, 골수이형성증후군	-

또한, 예상하지 못한 이상사례와 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응은 발현 빈도에 따라 다음의 표에 나열하였다.

		예상하지 못한 이상사례 49.12%(251/511명, 508건)	예상하지 못한 약물이상반응 12.33%(63/511명, 97건)
흔하게 ≥1% 이고 <10%	조사	ALT증가, AST증가, CRP증가, 혈청페리틴증가, 혈중빌리루빈증가	ALT증가, AST증가
	감염 및 침습	폐렴(pneumonia)*, 대상포진, 패혈성쇼크*	폐렴(pneumonia)
	대사 및 영양 장애	고칼륨혈증, 경구섭취감소	-
	귀 및 미로 장애	귀울림	-
	전신장애 및 투여부위 상태	흉부불편감	-
	혈관 장애	정맥염	-

흔하지 않게 ≥0.1% 이고 <1%	위장관계 장애	직장통, 치통, 입궤양, 위식도역류질환, 구강건조, 대장염, 설염, 잇몸부기, 치아불편감, 항문열창, 공장궤양, 기계적장폐색증, 변실금, 소장궤양출혈, 십이지장염, 아프타궤양, 역류, 열공탈장, 위염, 위장장애, 입술궤양, 잇몸궤양, 작은창자큰창자염, 점액변, 직장궤양, 직장항문불편감, 창자꼬임, 충치, 치주질환, 치질출혈, 태설, 토혈*, 허혈성대장염, 혀건조, 혀변색, 혀출혈, 혀통증	설염, 입궤양, 직장통, 공장궤양, 소장궤양출혈, 십이지장염, 위식도역류질환, 위염, 잇몸궤양, 작은창자큰창자염
	전신장애 및 투여부위 상태	얼굴부종, 열감, 전신부종, 급사, 독감유사증후, 사망*	열감, 사망, 전신부종
	감염 및 침습	편도염, 구강칸디다증, 위막성대장염, 인플루엔자, 치은염, 맥립종, 진균성폐렴*, 치아농양, 아스페르길루스감염, 치주염, 패혈증, B형간염, 감염성공막염, 감염성대장염, 급성신우신염, 급성중이염, 기관지폐성아스페르길루스증, 뉴모시스티스지로베시폐렴*, 리케차증, 만	대상포진, 기관지폐성 아스페르길루스증, 위막성대장염, 치아농양, 패혈성쇼크, 패혈증, 후두염

		성중이염, 바이러스성위장염, 방광염, 세기관지염, 아스페르길루스부비동염, 안내염, 연쇄상구균성폐렴*, 잠복매독, 진균성패혈증*, 진드기피부염, 치관주위염, 털곰팡이증, 편도주위염, 피부감염, 후두덮개염, 후두염	
	피부 및 피하 조직 장애	자색반, 수포, 접촉성피부염, 지루성피부염, 얼굴부기, 건조습진, 노인자색반, 여드름, 지방층염, 혈수포	여드름, 자색반, 지루성피부염
	호흡기, 흉부 및 종격 장애	발성장애, 폐부종, 재채기, 기흉, 딸꾹질, 만성폐쇄성폐질환, 부비동낭종, 빈호흡, 인두출혈, 코폴립, 폐렴(pneumonitis)*, 폐색전증, 폐포출혈	발성장애, 인두출혈
	혈액 및 림프계 장애	발열성호중구감소증*, 혈소판증가증	발열성호중구감소증, 혈소판증가증
	근골격계 및 결합 조직 장애	골관절염, 옆구리통증, 건염, 악관절증, 골괴사, 결정성관절병증, 골다공증, 관절경직, 관절부기, 근골	관절경직, 관절부기, 옆구리통증

		격경직, 윤활낭염, 척추협착, 회전근개증후군, 횡문근융해	
	신경계 장애	감각저하, 지각이상, 말초신경병증, 감각이상, 두개강내출혈*, 떨림, 말더듬증, 과다수면, 뇌경색, 뇌출혈*, 뇌혈관협착, 목동맥협착, 발작, 신경뿌리병증, 신경통, 안면마비, 좌골신경통, 치매	떨림, 말초신경병증, 안면마비, 신경통
	대사 및 영양 장애	저인산혈증, 저칼슘혈증, 저마그네슘혈증, 저혈당증, 고혈당증, 당뇨, 철분과다, 통풍, 헤모시데린증, 내당능부전, 다음증, 대사산증, 산증, 저나트륨혈증, 저알부민혈증	경구섭취감소, 대사산증, 산증, 고칼륨혈증, 저마그네슘혈증, 철분과다
	조사	ALP증가, 소변량감소, 체중증가, 아밀라아제증가, 지질분해효소증가, 헬리코박터균검사양성, 혈당증가, 혈중삼투질농도감소, 혈중요소증가, 흉부X-ray검사이상	혈중빌리루빈증가, ALP증가, CRP증가, 소변량감소, 흉부X-ray검사이상
	정신 장애	물질유발정신장애, 섬망, 정신상태변화	물질유발정신장애
	신장 및 비뇨계 장애	질소혈증, 빈뇨증, 요실금, 요저류, 과다긴장방광, 단백뇨, 무뇨, 신장	질소혈증, 요실금, 과다긴장방광

		결석증, 야뇨, 핍뇨, 헤모시데린뇨	
	혈관 장애	베체트병, 얼굴홍조, 출혈성경색, 혈관염, 혈전정맥염, 표면혈전정맥염, 홍조	정맥염
	손상, 중독 및 시술상 합병증	척추압박골절, 피부찰과상, 경막밑혈종 교통사고, 대퇴골골절, 모발손상, 시술후타박상, 안구타박상, 압박골절, 항문상처	척추압박골절
	시각 장애	안구건조, 백내장, 시야흐림, 노안, 눈꺼풀기능장애, 망막장애, 시력감소, 안구자극	안구건조
	심장 장애	두근거림, 서맥, 심장부전*, 심장비대, 심장정지*, 심장확장성기능장애	-
	귀 및 미로 장애	개방성귀인두관, 귀불편감	귀울림
	간 담도 장애	간기능이상, 간독성, 간질환, 고빌리루빈혈증, 담관염, 담석증, 독성간염	독성간염
	생식계 및 유방 장애	양성전립선비대증, 외음질통증, 유두통증, 자궁내막신생물, 질출혈	자궁내막신생물, 질출혈
	내분비 장애	부신기능부전, 이차성부신피질기	-

		능부전, 저알도스테론증	
	신생물 양성, 악성 및 상세 불명(낭종 및 용종 포함)	간세포암종, 담관암	-

* 예상되는 이상사례의 종류이나 사망초래건으로 예상하지 못한 이상사례로 구분됨 (토혈 1건, 사망 1건, 폐렴(Pneumonia) 13건, 진균성 폐렴 3건, 패혈성쇼크 6건, 패혈증 2건, 뉴모시스티스지로베시폐렴 1건, 연쇄상구균성 폐렴 1건, 진균성 패혈증 1건, 폐렴(Pneumonitis) 1건, 발열성 호중구감소증 2건, 두개강내출혈 2건, 뇌출혈 1건, 심장부전 1건, 심장정지 1건)

5. 일반적 주의

1) 이 약 치료는 빈혈, 호중구 감소증과 혈소판감소증과 관련이 있다. 전혈구수는 반응과 독성에 대한 모니터를 위해서 반드시 측정되어야 하나, 각 투여주기에 앞서서 진행되어야 한다. 첫번째 치료주기에 추천된 용량의 투여 후, 그 이후의 치료주기에서의 투여량은 용법 용량항에 기재되어 있는 최저수치와 혈액학적 반응에 따라 감량하거나 지연시켜야 한다.

2) 간화학수치와 혈청 크레아티닌은 치료 시작 전에 반드시 검사하여야 한다.

3) 간 및 신장애를 수반한 환자들에 대한 이 약의 안전성과 유효성에 대한 연구는 없다.

4) 아자시티딘은 기존의 중증 간 장애 환자에게는 간독성 유발 가능성이 있으므로 간 질환이 있는 환자에게는 미리 경고하여야 한다. 전이 질환으로 인한 광범위한 종양을 가지고 있는 환자에게 있어서, 특히 기본 알부민이 30g/L이하인 환자들에게 있어서는, 아자시티딘 치료 도중에 진행성 간성혼수나 사망이 드물게 보고되었다. 아자시티딘은 진행성 악성 간 종양을 가지고 있는 환자에게는 금지된다.

5) 비-골수 이형성 증후군 상태에서 아자시티딘 정맥주사와 다른 화학 요법제를 병행한 환자들에서 혈청 크레아티닌의 상승부터 신부전증 및 사망에 이르는 신장애가 드물게 보고되었다. 덧붙여, 아자시티딘, etoposide와 함께 만성골수성 백혈병(CML) 치료를 받은 5명의 환자에게서, 알칼리뇨, 저칼륨증(혈청 칼륨이 3mEq/L 이하)과 함께 혈청 중탄산염이 20 mEq/L이하로 떨어지는 증상으로 정의되는 신세관산증이 발생하였다. 만약 알 수 없는 혈청 중탄산염 의 20mEq/L 이하 나 BUN 또는 혈청 크레아티닌 상승 등이 발생된다면 용법 용량에 기재된 대로 용량을 감량하거나 지연시켜야 한다.

환자는 다뇨증 및 무뇨증이 있는 경우 즉시 의료진에게 보고하도록 해야 한다.

6) 신장애 환자들은 아자시티딘과 그것의 대사물들이 신장에서 주로 배설되므로 반드시 독성에 대해 면밀히 관찰되어져야 한다.

7) 중증의 울혈성 심부전, 임상적으로 불안정한 심장 질환 또는 폐 질환의 병력이 있는 환자는 허가용 임상시험(AZA PH GL 2003 CL 001 및 AZA-AML-001)에서 제외되었으므로 이들 환자에서

아자시티딘의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다. 심혈관계 또는 폐 질환의 병력이 있는 환자를 대상으로 실시한 임상시험의 최근 자료에서 아자시티딘 투여 시 심장 사건의 발생률을 유의하게 증가시키는 것으로 나타났다. 따라서 이들 환자에게 아자시티딘 처방 시 주의해야 한다.
투여 전과 투여 중의 심폐 평가가 고려되어야 한다.
8) 치명적인 사례를 포함하여, 비다자를 투여한 환자에서 보고되었다. 괴사 근막염이 발생한 환자에 대한 비다자 투여를 중단하고 신속히 적절한 치료를 시작하여야 한다.
9) 치료 전 종양 부하(tumour burden)가 높았던 환자의 경우 종양용해증후군의 위험이 있으므로 이와 같은 환자는 면밀하게 관찰하여 적절한 예방조치가 필요하다.
10) 필터를 사용하여 현탁액을 주사시, 특히 무균필터와 같이 직경이 작은 필터를 사용하는 경우, 경우에 따라 투여되는 주성분의 양이 현저히 감소되어 환자 치료에 요구되는 처방 용량을 투여 받지 못 할 수 있다. 따라서 동 현탁주사액에 필터, 필터포함 어뎁터, 필터 포함 스파이크 또는 필터 포함 폐쇄장치를 사용하지 않아야 한다.
11) 이 약을 투여받는 환자에서 분화증후군('레티노산 증후군'이라고도 함) 사례가 보고되었다. 분화증후군은 치명적일 수 있으며 증상 및 임상 소견에는 호흡곤란, 폐 침습, 발열, 발진, 폐부종, 말초부종, 급격한 체중 증가, 흉막 삼출, 심낭 삼출, 저혈압 및 신장 기능 장애 등이 있다. 고용량 코르티코스테로이드 정맥주사로 치료하고 분화증후군을 시사하는 증상 또는 징후가 처음 발병할 때 혈역학적 모니터링은 고려되어야 한다. 이 약의 일시적 중단은 증상이 사라질 때까지 고려되어야 하며 재개될 경우 주의가 권고된다.

6. 상호작용

1) 이 약과 다른 약물간의 상호 작용에 대한 임상 연구는 수행되지 않았다.
2) 아자시티딘을 사람 간 분획에서 배양한 시험관내 연구에서, 아자시티딘은 간에서 대사된다는 것을 알 수 있었다. 마이크로좀 효소 저해제나 유도제에 의해 아자시티딘 대사 영향과 관련된 연구는 수행된 바 없다.
3) 아자시티딘의 시토크롬 P450(CYP) 효소 억제 가능성에 대해서도 알려진 바 없다.
4) 사람 간세포 배양 시험관 내 연구에서, 농도 1.0 μM에서 100 μM 사이에 있는 아자시티딘은 CYP 1A2, 2C19나 3A4/5를 유도하지 않았다.

7. 임부에 대한 투여

1) 이 약은 임산부에게 투여시 최기형성이 나타나 태아 손상을 초래할 수 있다.
2) 마우스에서 초기 배아 독성 연구에서 임신 10일째 되는 날에 6mg/m^2 단회 복강내 주사(mg/m^{2}을 기준으로 약 사람의 1일 추천용량의 8%임) 후, 자궁내 사산(resorption 증가) 비율이 44%였다. 임신 한 후 15일 이내에 아자시티딘 투여량 3-12mg/m^2(mg/m^{2}을 기준으로 약 사람의 1일 추천용량의 4-16%임)로 뇌의 발달 장애가 나타났다. 랫드에서, 아자시티딘은 임신 4-8일째에 복강내 투여로 6mg/m^2(mg/m^{2}을 기준으로 약 사람의 1일 추천용량의 8%임)을 투여할 때 명백한 배아 독성이 나타났으나, 착상 시기(임신 1-3일)에는 태아에 아무런 이상반응이 없었다. 임신 9, 10, 11, 12일째에 아자시티딘 1일 3-12 mg/m^2 단회 복강내 투여 후에 다발적인 치명적인 기형을 초래하였다. 이

연구에서 아자시티딘을 임신 9일과 10일째에, 3-12mg/m²를 투여하게 되면 태아의 치명적인 죽음을 유발하였다. 임신 9일째에 가장 고용량을 주사하였더니 평균 동종배 생존율이 9%까지 줄어들었다. 치명적인 기형은 다음과 같다 : 중추신경계기형(뇌탈출/뇌헤르니아), 사지기형(소지증, 내반족(club foot), 합지증, 핍지증) 그리고 기타(소하악증, 위벽파열, 부종 및 늑골 기형)

8. 수유부에 대한 투여

1) 아자시티딘 또는 그 대사체가 모유에서 배설되는지에 관해서는 알려진 바 없다.

2) 동물 실험결과 아자시티딘이 발암성 및 심각한 이상반응에 대해 가능성을 가지고 있기 때문에, 아자시티딘 치료를 받는 여성은 모유수유를 하지 않는다.

9. 소아에 대한 투여

소아에서의 안전성과 유효성은 확립되어 있지 않다.

10. 고령자에 대한 투여

1) 아자시티딘으로 실시한 임상시험 1, 2, 3의 총 환자 중 62%가 65세 이상이었고, 21%가 75세 이상이었다. 이 환자들과 더 젊은 환자들 사이에서의 효능 차이는 발견된 바 없다. 또한 65세 이상 환자와 젊은 환자들을 비교하였을 때, 이상반응의 빈도에서도 차이점이 발견되지 않았다.

임상시험 4에 참여한 179명의 환자 중 68%가 65세 이상이었으며, 21%가 75세 이상이었다. 65세 이상 피험자의 생존 데이터는 전체 생존 데이터와 일관성을 보였다. 대부분의 이상반응은 65세 미만과 65세 이상 간에 그 빈도가 비슷하였다.

2) 아자시티딘과 대사체는 신장으로 배설되므로, 이 약에 관한 독성 반응의 위험은 신기능에 장애가 있는 환자들에게 크게 나타난다. 고령일수록 신기능이 저하될 가능성이 크기 때문에 신기능을 모니터하는 것이 유용할 수 있다.

11. 운전이나 기계 작동에 대한 영향

치료하는 동안에 어지러움증과 이상반응을 경험하였다면, 운전하거나 기계를 작동 하지 말 것

12. 과량투여시의 처치

1) 이 약 과량투여에 있어 특정 해독제는 알려진 바 없다.

2) 임상시험 시행 도중 이 약의 과량투여가 1례 보고 되었다. 환자는 초기 투여량으로 권장되어진 것보다 거의 4배가 되는 약 290mg/m²의 약을 단회 정주투여를 받고 난 후 설사, 구역, 구토를 경험하였다. 이 반응은 후유증 없이 해결되었고 적정 투여는 그 다음날로부터 다시 시작되었다.

3) 과량투여의 경우, 환자는 적절한 혈구수인지 모니터하고 필요하다면 보존적 치료를 받아야한다.

13. 적용상의 주의

1) 이 약의 조제

① 다른 강력한 세포독성 약물처럼 이 약은 세포 독성이 있는 약물이고 비다자 현탁액을 취급하고

조제할 때는 주의하여야 한다.
② 만약 조제한 비다자가 피부에 닿으면 즉시 그리고 완전하게 비누와 물로 씻어내야 한다. 또한, 점막에 닿으면 물로 완전하게 씻어내야 한다.
③ 피하주사를 위한 조제 : 무균상태에서 4mL 멸균 주사용수로 조제되어야 한다. 희석제는 바이알 속으로 천천히 주입되어야 한다. 바이알은 균등한 현탁액이 될 때까지 2-3번 병을 거꾸로 하여 흔들어야 한다. 현탁액은 탁할 것이다. 현탁액은 25mg/mL의 아자시티딘을 포함한다.
i) 즉시 투여를 위한 조제 : 4mL 이상의 용량은 두 개의 실린지에 동일하게 나누어져야 한다. 제품은 25°C 이하 실온에서 1시간까지 보관될 수 있으나 조제된 후 1시간 내에는 투여되어야 한다.
ii) 지연 투여를 위한 조제 : 조제한 현탁액은 실린지로 뽑아내거나 바이알에 남길 수 있다. 4mL 이상의 용량은 두 개의 실린지에 동일하게 나누어져야 한다. 조제 후 반드시 즉각 냉장되어져야 한다. 냉장되지 않은 주사용수를 사용하여 조제한 경우에는 최대 8시간까지, 이미 냉장된(2~8℃) 주사용수를 사용하여 조제한 경우에는 최대 22시간까지 2~8℃에서 보관 가능하다. 투여 전 30분까지 냉장고에서 꺼낸 후, 실온과 동일하게 만든다.
iii) 균일한 현탁액을 공급하기 위해서, 주입 전 실린지의 내용물은 30초 동안 손바닥 사이에서 실린지를 천천히 돌리고 2-3번 실린지를 뒤집어서 재현탁시켜야 한다.
④ 정맥주사를 위한 조제 : 무균상태에서 10mL 멸균 주사용수로 조제되어야 한다. 모든 고체가 용해될 때까지 바이알을 강하게 흔들어야 한다. 조제된 용액은 투명할 것이며, 10mg/mL의 아자시티딘을 포함한다. 용액에 입자나 변색이 없는지 육안으로 확인해보아야 한다. 조제한 희석용액을 필요한 양만큼 뽑아 0.9% 염화나트륨 또는 유산화 링거액(Lactated Ringer's Injection) 50-100mL 주입백(infusion bag)에 넣어 10-40분에 걸쳐 정맥주입 한다. 조제한 희석용액을 25°C 이하 실온에 보관할 수 있으나, 조제하고 1시간 내에 투여를 마쳐야 한다. 이 약은 5% 덱스트로오스 용액, 헤스판 및 중탄산염 함유 용액 중에서 불안정하므로, 이들 용액과 이 약의 혼합은 피하도록 한다.

14. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 실온에서 조제되지 않은 바이알로 보관할 것
2) 피하주사용으로 조제된 이 약은 25°C 이하 실온에서 1시간 동안은 보관될 수 있다. 조제 후 1시간 이내에 환자에게 투여하지 않을 경우에는 조제 직후 2~8℃에 보관하여야 한다. 냉장되지 않은 주사용수를 사용하여 조제한 경우에는 최대 8시간까지, 이미 냉장된(2~8℃) 주사용수를 사용하여 조제한 경우에는 최대 22시간까지 2~8℃에서 보관 가능하다.
3) 정맥주사용으로 조제된 이 약은 25°C 이하 실온에서 보관될 수 있으나, 조제하고 1시간 내에 투여를 마쳐야 한다.
4) 이 약은 1회만 사용될 수 있으며 어떠한 보존제도 들어있지 않다. 각 바이알의 남은 내용물은 보관하거나 다시 투여하지 않으며, 처분되어야 한다. 항암제의 적절한 취급과 처리 과정이 적용되어야 한다.
5) 사용기한이 지나면 사용하지 말 것
6) 어린이 손에 닿지 않는 곳에 보관할 것

15. 기타 : 발암성, 돌연변이성, 생식장애

1) 아자시티딘의 돌연변이성과 염색체이상유발성의 가능성은 *Salmonella typhimurium* 균주 TA100과 trpE8의 몇몇 균주들, *Escherichia coli* 균주 WP14Pro, WP3103P, WP3104P, CC103 등의 in vitro 박테리아 시스템에서 시험되었다. 랫드 임파구 세포와 인간의 림프모구 세포들의 유전자 돌연변이 분석 그리고 랫드 L5178Y 림프종 세포와 시리안 햄스터 배아 세포를 통한 소핵 분석 등이 시행되었다. 아자시티딘은 박테리아와 포유동물 세포 시스템에서 돌연변이성을 나타냈다. 아자시티딘의 염색체이상 유발성 효과는 L5178Y 랫드 세포와 시리안 햄스터 배아 세포에서 소핵 유도를 나타낸다.

2) 아자시티딘으로 처치되지 않은 암컷 쥐와 교배하기 전에 수컷 마우스에게 아자시티딘을 9.9mg/m^2로(mg/m^2 을 기준으로 사람의 1일 추천용량의 약 9%) 3일간 매일 투여하면, 배아와 생후 성장 동안 생식력이 감소하고 새끼들이 사망하였다. 11주나 16주 동안 15-30mg/m^2(mg/m^2 기준으로 사람의 1일 추천용량의 약 20-40%) 용량으로 매주 3번씩 처치한 수컷 랫드는 고환과 부고환의 무게가 줄었고, 임신률이 줄고 교배한 암컷 랫드와 배아 손실이 늘었으며 정자 수도 줄었다. 관련된 연구로, 16주 동안 24mg/m^2로 치료한 수컷 랫드와 교배된 암컷 랫드를 임신 이틀째에 검사한 결과, 비정상적인 기형이 늘었다.

3) 아자시티딘의 발암성 가능성은 쥐와 랫드에서 평가 실험되었다. 아자시티딘은 52주 동안 일주일에 3회 복강내 주사로 2.2mg/kg(6.6mg/m^2, mg/m^2을 기준으로 사람의 1일 추천용량의 약 8%)으로 암컷 쥐에게 투여하면 조혈계 종양을 유발하였다. 50주 동안 일주일에 한 번씩 2.0mg/kg(6.0mg/m^2, mg/m^2을 기준으로 사람의 1일 추천용량의 약 8%)씩 아자시티딘 복강 내 주입으로 처치한 마우스에서, 림프세망계, 폐, 유선 그리고 피부에서 종양의 발생이 증가하였다. 랫드에서 실시한 발암성시험에서 15-60mg/m^2(mg/m^2을 기준으로 사람에서 1일 추천 용량의 20-80%) 매주 2회 투여할 때 대조군과 비교하여 고환 종양발생이 증가하였다.

[사용기한]

제조일로부터 48개월

[저장방법]

밀봉용기, 실온보관

[포장단위]

1바이알/팩

※ 제품 구매 시, 사용기간 또는 유효기간이 경과되었거나 변질•변패•오염되었거나 손상된 의약품은 약국개설자 및 의약품판매업자를 통하여 교환하여 드립니다.

※ 이 첨부문서의 최종 개정연월일(2024.03.31) 이후 변경된 내용은 식품의약품안전처 의약품통합정보시스템 의약품안전나라 (http://nedrug.mfds.go.kr)를 참조하시거나, 세엘진(유)(전화번호 02-3404-1300)로 문의하셔서 확인할 수 있습니다.

※ 한국의약품안전관리원에 부작용 피해구제 신청을 할 수 있습니다. (1644-6223)

개정연월일 : 2024년 03월 31일

제조자	수입·판매자
Baxter Oncology GmbH	**세엘진 (유)**
Kantstrasse 2, 33790 Halle/Westfalen, Germany	서울시 강남구 테헤란로 504, 11층 (대치동, 해성1빌딩)