

사용상의주의사항

1. 경고

- 1) 항바이러스제인 소리부딘과 플루오로우라실계 약물과의 병용으로 중증 혈액장애가 발생되어 사망에 이른 예가 보고되어 있으므로 병용하지 않는다.
- 2) 전격성간염 등의 중증 간장애가 나타날 수 있으므로 정기적으로 간기능 검사를 하는 등 관찰을 충분히 하고 이상이 확인되는 경우에는 즉시 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.
- 3) 테가푸르·기메라실·오테라실칼륨 복합제와 병용투여 시 중증 혈액장애와 같은 이상반응이 발생할 수 있으므로, 이 약과 병용하지 않는다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것.

- 1) 이 약 및 이 약의 구성성분에 대한 중증 과민반응의 병력이 있는 환자
- 2) 소리부딘을 투여 중인 환자
- 3) 테가푸르·기메라실·오테라실칼륨 복합제를 투여 중인 환자 및 투여를 중단한지 7일 이내인 환자
- 4) 5-FU 투여 중인 환자
- 5) 중증 간장애 환자
- 6) 항암제나 방사선 치료 후 중증 골수기능억제 환자(골수억제가 심해지는 경우 중증감염증을 동반하는 경우가 있다.)
- 7) 중증 설사 환자(설사가 심해져서 탈수, 전해질이상, 순환부전을 일으키는 경우가 있다.)
- 8) 중증 감염증의 합병증이 있는 환자(골수억제로부터 감염증이 심해지는 경우가 있다.)
- 9) 간 CYP2A6효소장애 환자
- 10) 임부 및 임신하고 있을 가능성이 있는 여성
- 11) 수유부
- 12) 유 · 소아
- 13) 디히드로피리미딘 탈수소효소가 완전히 결핍된 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.

- 1) 신장애 환자(이상반응이 강하게 나타나는 경우가 있다.)
- 2) 감염증이 있는 환자(골수억제로부터 감염증이 악화되는 경우가 있다.)
- 3) 수두 환자(치명적인 전신장애가 나타날 수 있다.)
- 4) 위 · 십이지장 궤양 또는 출혈이 있는 환자(증상이 악화되는 경우가 있다.)
- 5) 내당능(耐糖能) 장애 환자(내당능이 악화되는 경우가 있다.)
- 6) 고령자
- 7) 심질환 또는 그 병력이 있는 환자(증상이 악화되는 경우가 있다.)
- 8) 간장애 및 그 병력이 있는 환자(간장애가 악화되는 경우가 있다.)
- 9) 다른 항암화학요법, 방사선 치료를 받고 있는 환자 및 이전에 항암화학요법을 받은 적이 있는 환자(설사, 골수억제 등의 이상반응을 증강시키는 경우가 있다.)
- 10) 장폐색증 환자
- 11) 설사 환자
- 12) 쿠마린을 투여받고 있는 고령자
- 13) 디히드로피리미딘 탈수소효소가 부분적으로 결핍된 환자(독성유발 증가 위험이 있다.)

4. 이상반응

- 1) 탈수증상 : 심한 설사 시 투여를 중지하고 체액보충 등의 적절한 처치를 한다.
- 2) 골수억제, 용혈성빈혈 등의 혈액장애 : 드물게 범혈구 감소, 무과립구증, 급성 골수성 백혈병, 급성 전골수성 백혈병 때때로 빈혈, 백혈구 감소, 혈소판 감소, 출혈 경향, 용혈성빈혈 등이 나타날 수 있으므로 정기적인 검사를 하는 등 관찰을 충분히 하고 이상이 나타나는 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.
- 3) 간장 : 때때로 황달, AST, ALT 상승, 드물게 지방간, 간염 등의 중증 간장애가 나타날 수 있으므로 정기적으로(특히 투여 초기에는 자주) 검사를 하는 등 관찰을 충분히 하고 이상이 나타나는 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다. 장기투여에 의해 AST, ALT의 명백한 상승을 수반하는 간경변이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고 프로트롬빈시간 연장, 알부민 저하, 콜린에스테라아제 저하, 혈소판 감소 등이 나타나는 경우에는 투여를 중지한다.

4) 신장 : 급성신부전, 네프로제증후군, 드물게 단백뇨, 혈뇨, 때때로 BUN, 혈청크레아티닌 상승 등이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고 이상이 나타나는 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.

5) 소화기계 : 때때로 식욕부진, 구역, 구토, 설사, 구내염, 상복부통, 복통, 위·십이지장 궤양, 가슴앓이, 복부팽만감, 미각이상, 위염, 드물게 구각염, 설염, 복명, 목마름, 변비, 삼킴곤란, 위장출혈 등이 나타날 수 있다. 주의깊게 관찰하여 이런 증상이 나타나면 감량, 휴약 등의 적절한 처치를 한다. 궤양 또는 출혈의 가능성이 보이면 투여를 중지해야 한다. 또한 중증 장염(출혈성 장염, 허혈성 장염, 괴사성 장염 등)이 발생할 수 있으므로 관찰을 충분히 하고 심한 복통, 설사 등의 증상이 나타나면 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.

6) 정신신경계 : 드물게 졸음, 의식장애, 지각장애, 추체외로 증상, 사지마비, 언어장애, 보행장애, 방향감각 상실, 기억력저하 등이 나타나고, 백질뇌증까지 진행될 수 있다. 이러한 증상에 앞서 어지러움, 휘청거림, 마비감, 혀운동 장애, 건망증과 같은 증상이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고 이러한 증상이 나타날 경우에는 투여를 중지한다. 또한 때때로 권태감, 드물게 두통, 흥분, 후각소실, 이명 등이 나타날 수 있다.

7) 피부 : 때때로 색소침착, 각화증, 손·발톱 이상, 수포, 짓무름, 피부염 등의 피부장애(손바닥, 발바닥 등에 나타나기 쉽다는 보고가 있음), 부종, 탈모, 드물게 홍조, 원판상홍반루프스양발진, 광과민반응 및 피부점막 안증후군(스티븐스-존슨증후군), 중독성표피괴사용해(리엘증후군) 등이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고 이상이 나타나는 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.

8) 과민반응 : 때때로 발진, 가려움, 드물게 두드러기 등이 나타날 수 있으므로 이상이 나타나는 경우에는 투여를 중지한다.

9) 순환기계 : 협심증, 심근경색, 부정맥이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하여 흉부불쾌감, 가슴쓰림, 실신, 숨참, 심계항진, 심전도이상 등이 나타나는 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.

10) 체장 : 드물게 급성 체장염을 일으킬 수 있으므로 관찰을 충분히 하고 복통, 혈청아밀라아제수치 상승 등이 나타나는 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.

11) 호흡기계 : 드물게 간질성 폐렴(초기증상 : 기침, 숨이참, 호흡곤란, 발열 등)이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고 이상이 나타나는 경우에는 투여를 중지하고 흉부X선 등의 검사를 하고 부신피질호르몬제를 투여하는 등 적절한 처치를 한다.

12) 비뇨생식기계 : 혈뇨, 급성 신부전, 신증후군, 요실금, 배뇨장애, 발기부전 등이 나타날 수 있다.

13) 기타 : 때때로 발열, 드물게 기침, 가래, 관절통, 당뇨, 작열감, 혈담, 결막출혈 등이 나타날 수 있다.

5. 일반적 주의

1) 골수기능억제 등의 중증 이상반응이 나타날 수 있으므로 정기적인(특히 투여개시 2개월간은 1개월에 1회 이상) 임상검사(혈액검사, 간기능·신기능 검사 등)를 하는 등 환자의 상태를 충분히 관찰한다. 이상이 나타나는 경우에는 감량, 휴약 등의 적절한 처치를 한다. 또한, 사용이 장기화되면 이상반응이 심해지고 오래 지속될 수 있으므로 신중히 투여해야 한다.

2) 전격성간염 등의 중증 간장장애를 유발할 수 있으므로 정기적인(특히 투여 초기에 자주) 간기능 검사를 하는 등 충분히 관찰하여 간장장애를 조기에 발견하도록 노력해야 한다. 간장장애의 신호로는 자각적 증상으로 판단되는 식욕부진을 동반한 권태감 등의 발현에 주의하고 황달(안구 황염)이 나타나면 즉시 투여를 중지해야 한다.

3) 중증 장염(출혈성 장염, 허혈성 장염, 괴사성 장염 등) 및 탈수증상이 나타날 수 있으므로 충분히 관찰하고 심한 복통, 설사 등의 증상이 나타날 때에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다. 또한, 탈수증상이 나타날 경우에는 체액보충 등의 적절한 처치를 한다.

4) 감염증, 출혈경향의 발현 또는 증상이 악화되는 것에 특히 주의한다.

5) 항바이러스제인 소리부딘과 플루오로우라실계 약물(테가푸르, 독시플루리딘, 플루오로우라실 등)과의 병용에 의해 플루오로우라실계 약물의 대사가 억제되어 중증 혈액장애가 발현되므로 이 약 투여 시 소리부딘이 투여되지 않은 것을 확인한다.

6) 소아 및 생식가능한 연령의 환자에게 투여할 때는 성선에 대한 영향을 고려해야 한다.

7) 테가푸르·기메라실·오테라실칼륨 복합제의 투여중단 후 이 약을 투여하는 경우에는 최소한 7일 이상의 간격을 둔다.

8) 디히드로피리미딘 탈수소효소(dihydro-pyrimidine dehydrogenase, DPD) 결핍

5-플루오로우라실 분해 속도는 DPD 활성에 따라 결정된다. 따라서 DPD 결핍 환자에서는 플루오로피리미딘 관련 독성(예: 구내염, 설사, 점막 염증, 중성구 감소증, 신경 독성 등)의 위험이 증가한다.

DPD 결핍으로 인한 독성은 보통 치료 첫 주기 투여 중 또는 용량 증가 후 나타난다.

DPD의 완전한 결핍

DPD의 완전한 결핍은 드물다.(코카시안의 0.01-0.5%) DPD가 완전히 결핍된 환자는 생명을 위협하거나 치명적인 독성의 위험이 높으며, 이 약으로 치료받아서 안 된다.

DPD의 부분 결핍

코카시안의 3~9%가 DPD의 부분 결핍을 갖는다고 추정된다. DPD의 부분 결핍 환자에서 중증 및 생명을 위협할 가능성이 있는 독성의 위험이 증가될 수 있다. 이러한 독성을 제한하기 위하여 초회 용량의 감량을 고려해야 한다. DPD 결핍은 용량 감량을 위하여 다른 일반적 조치와 함께 고려해야 하는 요인으로 간주한다. 초회 용량 감소는 치료 효과에 영향을 미칠 수 있다. 심각한 독성이 나타나지 않는 경우, 주의 깊게 모니터링하며 이후 용량을 증가시킬 수 있다.

DPD 결핍 검사

최적의 치료-전 검사 방법의 불확실성에도 불구하고 이 약의 치료를 시작하기에 앞서 표현형 및/또는 유전형 검사가 권고된다. 적용 가능한 임상 가이드라인들을 고려해야 한다.

DPD 결핍의 유전형 특성화

DPYD 유전자의 희귀 돌연변이에 대한 치료-전 검사를 통해 DPD 결핍 환자를 파악할 수 있다.

네 가지 DPYD 변이 c.1905+1G>A (DPYD*2A라고도 알려짐), c.1679T>G (DPYD*13), c.2846A>T, 그리고 c.1236G>A/HapB3는 DPD 효소 활성의 완전 결여 또는 감소를 유발할 수 있다. 다른 희귀 변이도 중증 내지 생명을 위협하는 독성의 위험 증가와 연관이 있을 수 있다.

DPYD 유전자 좌위의 일부 동형접합 돌연변이와 복합 이형접합 돌연변이(예: c.1905+1G>A 또는 c.1679T>G 대립유전자 중 적어도 하나가 포함되는 상기 4종 변이의 조합)가 완전 또는 거의 완전한 DPD 효소 활성 결핍을 유발한다고 알려져 있다.

일부 이형접합 DPYD 변이(c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T, c.1236G>A/HapB3 변이 등)를 가진 환자들은 플루오로피리미딘계열로 치료받으면 심각한 독성의 위험이 증가될 수 있다.

코카시안 환자에서 DPYD 유전자의 이형접합 c.1905+1G>A 유전형의 빈도는 약 1%이고, c.2846A>T의 빈도는 1.1%, c.1236G>A/HapB3 변이는 2.6~6.3%, c.1679T>G는 0.07~0.1%이다.

코카시안 이외의 인구집단에서 DPYD 변이 4종의 빈도에 대한 데이터는 제한적이다. 현재로서는 아프리카계 (미국인) 또는 아시아계 인구에서는 DPYD 변이 4종(c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T, c.1236G>A/HapB3)이 사실상 존재하지 않는 것으로 간주된다.

DPD 결핍의 표현형 특성화

DPD 결핍의 표현형 특성을 파악하기 위해 DPD의 내인성 기질인 우라실(uracil, U)의 혈장농도를 치료-전 측정하는 것이 권고된다.

치료 전 높은 우라실 농도는 독성 위험 증가와 연관되어 있다. 완전 DPD 결핍과 부분적 DPD 결핍을 규정하는 우라실 역치는 불확실하지만, 우라실 농도 16 ng/ml 이상이고 150 ng/ml 미만이면 DPD 부분 결핍을 나타낸다고 고려하여야 하며, 플루오로피리미딘 독성 위험 증가와 연관되어 있다. 우라실 농도 150 ng/ml 이상이면 DPD의 완전한 결핍을 나타낸다고 고려하여야 하며, 생명을 위협하거나 치명적인 플루오로피리미딘 독성과 연관되어 있다.

6. 상호작용

1) 다음 약물과 병용투여하지 않는다.

(1) 테가푸르·기메라실·오테라실칼륨 복합제

기메라실이 플루오로우라실의 분해대사과정을 억제해 혈중 플루오로우라실의 농도가 급격히 상승하여 치료 초기에 중증 혈액장애 및 설사, 구내염과 같은 소화기장애가 발생할 수 있으므로 테가푸르·기메라실·오테라실칼륨 복합제를 투여 중이거나 투여를 중단한지 7일 이내인 환자에게는 이 약을 투여하지 않는다.

(2) 소리부딘

소리부딘과 병용투여 시 플루오로우라실계 약물의 대사가 억제되어 혈중 플루오로우라실의 농도가 상승하므로 중증 혈액장애(일부 경우 사망)를 일으키는 것이 보고되었다.

2) 페니토인과 병용투여 시 페니토인 중독(구역, 구토, 눈떨림, 운동장애 등)이 나타날 수 있으므로 필요에 의해 페니토인 혈중 농도를 측정하고 페니토인 용량을 조절하고 주의하여 투여한다. 이상이 나타나는 경우에는 투여를 중지하는 등 적절한 처치를 한다.

3) 다른 항암제나 방사선 조사와의 병용 시 골수기능억제, 혈액장애, 소화관장애 등의 이상반응이 악화될 수 있으므로 환자의 상태를 충분히 관찰하고 이상이 나타나는 경우에는 감량·휴약 등의 적절한 처치를 한다.

4) 와파린 칼륨의 작용을 증강시킬 수 있으므로 병용투여 시 응고능의 변동에 주의한다.

5) 테가푸르는 CYP2A6에 의해서 부분적으로 신진대사 된다. 이 약은 반드시 이 효소의 기질 또는 억제제인 쿠마린, 클로트리마졸, 케토코나졸, 미코나졸 등과 병용 투여 시 주의해서 복용해야 한다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 동물실험(랫트)에서 기형발생이 보고되었으므로 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성에게는 투여하지 않는 것이 바람직하다. 남녀환자 모두 치료기간과 치료기간 3개월 후까지 피임해야 한다. 이 약으로 치료하는 동안에 임신할 경우 유전적 모니터링을 통해 주의 깊게 관찰하여야 한다.

2) 동물실험(랫트)에서 유증 증으로 이행되었다는 보고가 있으므로, 수유부에 투여할 경우에는 수유를 중지해야 한다.

8. 소아에 대한 투여

저체중출생아, 신생아, 유아, 소아에 대한 안전성은 확립되어 있지 않다. 소아에게 투여할 때에는 이상반응의 발현에 특히 주의하고 신중히 투여한다.

9. 고령자에 대한 투여

고령자는 일반적으로 생리기능이 저하되어 있고 특히 소화기장애(설사, 구내염 등), 골수기능억제가 나타나기 쉬우므로 환자의 상태를 관찰하면서 신중히 투여해야 한다.

10. 과량투여시의 처치

이 약을 과량복용하였을 경우 구역, 구토, 설사, 위궤양 및 출혈, 골수억제, 혈소판감소증, 백혈구감소증과 과립세포감소증 등의 치명적인 이상반응이 발생할 수 있다. 특별한 해독제는 없고 치료는 지지요법을 실시한다.

11. 적용상의 주의

씹지 않고 복용하도록 주의한다(과립제에 한함).

12. 기타

1) 개에 장기간(6개월) 대량 투여한 경우에 뇌궁주 및 전교연에 변화가 나타나는 등 뇌조직 변화가 보고되어 있다.

2) 플루오로우라실계 약물과 다른 항암제를 병용한 환자에서 급성백혈병(전백혈병(preleukemic)상태를 동반하는 경우도 있다.), 골수형성이상증후군(MDS)이 발생하였다는 보고가 있다.