사용상의주의사항

1. 경고

1) 이 약은 세포독성 화학요법제 투여경험이 있는 의사의 감독하에 사용되어야 한다.

2) 이 약은 천천히 점적 정맥주사해야 한다. 이 약은 피하, 근육, 동맥주사해서는 안된다. 투여 중 혈관밖유출 시 중증 국소조직손상이 나타날 수 있다.

3) 이 약은 경막내주사해서는 안된다. 경막내투여 후 혼수 및 심각한 신경적 후유증을 초래하는 발작과 내장, 방광기능이상을 동반한 마비 등 신경병증이 보고되었으며, 영구적으로 후유증이 남는 심각한 손상이 발생할 수 있다.

4) 급성비림프성백혈병 치료를 위해 투여하는 경우를 제외하고, 일반적으로 호중구수가 1,500/㎣ 미만인 환자에게 이 약을 투여해서는 안된다. 골수억제, 주로 중증 호중구감소증으로 인해 감염증이 일어날 수 있으므로 이 약을 투여 중인 모든 환자에 대해서 말초혈구수검사를 자주 실시하는 등 골수억제 발생 여부를 모니터링 하는 것이 권장된다.

5) 이 약 투여 중 또는 투여중단 수개월~수년 경과 후 비가역적이고 치명적인 울혈성심부전 등 심근독성이 발생할 수 있다. 누적용량이 증가함에 따라 위험성도 증가한다. 활성형 또는 잠복형인 심혈관질환의 경우, 종격/심장막 부위에 이전에 방사선치료를 받았거나 치료 중인 경우, 이전에 다른 안트라사이클린계 약물이나 안트라센디온계 약물을 투여한 경우, 다른 심장독성 약물과 병용투여하는 경우 심장독성의 위험성이 증가될 수 있다. 이 약의 심장독성은 심질환 위험인자 유무에 관계없이 낮은 누적용량에서도 나타날 수 있다. 이 약 초회투여 전에 좌심실박출률을 평가(심장초음파 또는 MUGA)하는 것이 바람직하다. 이 약의 누적용량 140 mg/㎡을 단독투여하거나 다른 화학요법제와 병용투여한 암 환자에서 증후성 울혈성심부전의 확률이 2.6%로 평가되었다. 비교 항암 임상시험에서 좌심실박출률이 중등도 또는 중증으로 감소할 가능성이 이 용량에서 13%였다. 따라서 치료개시 전 및 치료 중 심기능을 주의 깊게 모니터링하고, 심부전관련 증상이 있는지 확인해야 한다.

6) 안트라사이클린계 약물로 치료받은 암 환자에서 2차성 급성골수성백혈병이 보고되었다. 이 약은 안트라센디온계 약물로 이와 관련이 있다. 안트라사이클린계 약물을 DNA에 손상을 가하는 항종양약물과 병용할 때, 환자가 이전부터 세포독성약물을 대량으로 투여해 왔을 때 또는 안트라사이클린계 약물의 용량을 증량하여 투여해 왔을 때 불응성인 2차성 백혈병이 더 자주 나타난다. 다른 세포독성제와 방사선치료를 이 약과 병용한 유방암 환자 1,774명에서 치료관련 급성골수성백혈병이 발생될 누적위험도가 5년째에는 1.1%, 10년째에는 1.6%로 각각 평가되었다. 시판후 사용경험에서 다발성경화증에 이 약 투여 후 급성백혈병(어떤 경우는 사망)이 발생한 사례가 보고되었다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것.

1) 이 약 및 이 약의 구성성분에 과민반응의 병력이 있는 환자

2) 항 amarile 백신 및 예방적 요법으로 페니토인을 투여받는 환자

3) 임부 및 수유부

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.

1) 골수억제 또는 신체기능이 약화된 환자

2) 간부전 환자

3) 이전에 다우노루비신 또는 독소루비신을 투여 받은 환자

4) 민감한 환자 특히, 천식 또는 알레르기 병력이 있는 환자의 경우 아황산염이 아나필락시양 증상 및 기관지 경련을 포함한 알레르기 반응을 유발하거나 악화시킬 수 있다(아황산염 함유제제에 한함).

4. 이상반응

이 약은 특히 중증, 비가역적, 생명을 위협하는 이상반응의 발현율이 전반적으로 낮아 임상적으로 약성이 양호하다.

1) 21일 주기로 1회 투여할 경우, 백혈구감소증이 발현될 수 있다. 이는 일시적이며 투여 후 10일경에 최저치로 감소하지만 21일까지는 대부분 회복된다. 백혈구수가 1,000/㎣ 이하로 감소하는 일은 드물게 나타난다. 혈소판감소증, 골수형성저하증, 과립구감소증, 호중구감소증, 백혈구수 이상 등이 나타날 수 있고 빈혈이 드물게 나타난다. 이전에 대량의 화학요법 및 방사선요법을 받은 환자 또는 신체기능이 약화된 환자에 있어서는 골수억제가 더욱 심하거나 지속적일 수 있다. 다른 항종양 DNA 변성제와 마찬가지로 이 약을 포함한 복합치료 시 골수형성이상증후군(MDS) 및 급성골수성백혈병이 관찰되었다. 토포이소메라제 Ⅱ 저해제를 병용할 경우 단기 잠복기간(1~3년)후 2차성 백혈병의 발생 증가가 보고되었다. 이러한 경우 조기에 진단하여 적절한 치료를 해야 한다.

2) 진행성유방암 및 림프종 치료에 21일 주기로 이 약을 단독투여할 경우 가장 빈번한 이상반응으로 구역, 구토가 나타나지만 대부분은 그 정도가 경증이며 일시적이다.

3) 탈모증이 나타날 수 있으나 경증인 경우가 많으며, 치료중단 시 가역적이다.

4) 홍반, 종창, 통증, 작열감 및 피부변색(청색) 등을 초래할 수 있는 주사부위에서의 혈관밖유출이 보고되었다. 이는 표면절제술 및 피부이식을 요하는 조직괴사를 초래할 수도 있다. 주사부위에서의 정맥염도 보고되었다.

5) 간독성 또는 신독성이 자주 나타날 수 있다. 혈청크레아티닌 및 BUN, 간 효소수치 상승(백혈병 환자에서 중증 간기능손상이 때때로 보고됨) 등이 드물게 관찰되었다. 고요산혈증도 보고되었다.

6) 때때로 임상적으로 중요한 심혈관계 이상반응으로 좌심실박출률의 감소, 심전도의 변화 및 급성 부정맥, 심근병증, 동성서맥, 저혈압, 심근경색 등이 있다. 울혈성심부전이 보고되었는데, 이는 일반적으로 디기탈리스 또는 이뇨제로 잘 치료된다. 백혈병 환자들에서 심장 이상반응 발현율의 증가가 관찰된 바 있다. 이러한 경우 이 약의 직접적인 작용을 평가하기는 어려운데, 이는 대부분의 환자들이 이전에 안트라사이클린계 약물로 치료를 받았으며, 백혈병 환자들의 임상 경과가 빈혈, 발열, 패혈증, 정맥주입 치료법 등으로 복잡한 양상을 띠게 되기 때문이다.

7) 이 약 투여 후 24시간 동안 환자의 요가 청녹색을 나타낼 수 있으므로 이러한 사실을 환자에게 주지시켜야 한다. 때때로 피부 및 손발톱의 청색변화가 보고되었다. 또한 손발톱이상증, 가역적인 공막의 청색변화가 매우 드물게 나타날 수 있다.

8) 기타의 이상반응으로 자주 발진이 나타날 수 있고, 때때로 무월경(지연되거나 조기폐경과 관련될 수 있음), 식욕부진, 변비, 설사, 호흡곤란, 피로 및 쇠약, 발열, 위장관출혈, 구내염, 점막염, 결막염 및 비특이성 신경계 이상반응(졸음, 착란, 불안 및 감각이상), 아나필락시/아나필락시양 반응(쇽 포함), 감염, 상기도감염, 폐렴, 요로감염, 패혈증, 기회감염, 췌장염, 출혈, 타박상, 두통, 복통, 체중변화 등이 나타날 수 있다. 백혈병 환자에서도 일반적으로 유사한 이상반응 양상을 나타내나 구내염 및 점막염은 그 발현율과 정도가 증가될 수 있다.

5. 일반적 주의

1) 이 약은 세포독성 화학요법제 투여경험이 있는 의사의 감독하에 혈액학적 및 화학적 모니터링과 항생제 등의 보조치료가 가능한 곳에서 사용되어야 한다. 백혈병 치료를 위해 이 약을 고용량(>14 mg/㎡/일 × 3일) 투여하는 경우 중증 골수억제가 나타날 수 있다. 골수형성저하증 및 중증 골수억제가 예상되는 기간 동안 필요시 투여할 수 있도록 혈액 및 혈액제제를 갖추어 두어야 한다. 강화요법이 사용되는 경우 시작하기 전에 혈액학적으로 충분히 회복될 수 있도록 특별한 주의를 기울여야 하고, 치료기간 동안 환자를 면밀히 모니터링해야 한다. 이 약은 어떤 용량으로 투여되든지 골수억제를 일으킬 수 있다.

2) 이 약 투여코스를 시작하기 전 매회, 그리고 감염의 증상이나 징후가 발현될 경우 혈소판을 포함한 전혈구수를 검사해야 한다.

3) 면역억제제를 투여받는 환자는 감염에 대한 면역학적 반응이 감소되므로 전신감염이 있을 경우 이 약을 투여하기 전 또는 투여와 동시에 치료해야 한다.

4) 면역억제제와 백신을 동시에 투여 받은 환자의 경우, 백신투여 후 최소의 항체반응을 보였다. 생백신 예방접종은 우두괴저, 전신우두 또는 사망과 같은 중대한 이상반응을 일으킬 수 있다. 이 약을 투여하는 동안 예방접종은 효과가 없을 수도 있다. 일반적으로 생백신 예방접종은 권장되지 않는다.

5) 간부전 환자에 대한 이 약의 안전성은 확립되어 있지 않다. 간기능이상시 이 약의 청소율이 감소되고, 실험실적 검사를 통해 약물의 청소율과 용량 조정을 예측할 수 없기 때문에 간기능검사 결과가 비정상적인 환자에 대해서는 이 약 투여가 권장되지 않는다. 이 약 투여코스를 시작하기 전에 매번 간기능검사를 실시해야 한다.

6) 이 약 초회투여 전에 좌심실박출률을 평가(심장초음파 또는 MUGA)하는 것이 바람직하다. 치료개시 전 및 치료 중 심기능을 주의 깊게 모니터링하고, 심부전관련 증상이 있는지 확인해야 한다. 심장독성은 이 약 치료 중 어느 때든 나타날 수 있으며, 누적용량이 증가함에 따라 위험성도 증가한다. 이 약의 심장독성은 심질환 위험인자 유무에 관계없이 낮은 누적용량에서도 나타날 수 있다.

6. 상호작용

1) 경구용 항응고제

항암제와 경구용 항응고제 사이의 상호작용 가능성에 대한 개인차가 크므로, 수시로 INR 모니터링을 해야 한다.

2) 페니토인

몇몇 항암제(독소루비신, 다우노루비신, 카르보플라틴, 시스플라틴, 카르무스틴, 빈크리스틴, 빈블라스틴, 블레오마이신, 메토트렉세이트)에 처방된다.

항암제의 항경련 효과를 위해 예방적으로 사용한 경우, 이러한 세포증식억제성 약물에 의해 페니토인의 소화흡수가 감소하므로 경련의 위험이 있다.

화학요법 이전에 사용한 경우, 이러한 세포증식억제성 약물에 의해 페니토인의 소화 흡수가 감소하므로 경련의 위험이 있다. 따라서, 비경련성 벤조디아제핀을 일시적으로 사용한다.

3) 항 amarile 백신

전신질환의 위험이 있으며 사망할 수도 있다.

4) 생백신(항 amarile 백신 제외)

전신질환의 위험이 있으며 사망할 수도 있다. 질병으로 면역억제 상태인 환자의 경우, 이러한 위험이 더 증가된다(예 : 소아마비). 따라서, 되도록 불활성화 백신을 사용한다.

5) 사이클로스포린 및 타크로리무스

과도한 면역억제 및 가성림프종의 위험이 있다.

6) 다른 항암제 및 방사선치료

이 약을 포함한 토포이소메라제 Ⅱ 저해제와 병용할 경우, 급성골수성백혈병 또는 골수형성이상증후군(MDS)을 유발시킬 수 있다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부를 대상으로 한 적절하고 잘 통제된 임상시험은 없다. 이 약의 작용기전 및 유사약물들이 발달에 미치는 영향을 보면 이 약은 기형유발 가능성이 있을 것으로 여겨지므로 임부에게 투여해서는 안된다. 가임여성의 경우 매 투여 전에 임신 여부를 확인해야 한다. 다른 항종양제와 마찬가지로 환자 및 그 배우자에게 치료종료 후 최소한 6개월 동안은 피임하도록 주의시켜야 한다. 임신기간 중 투여되었거나 투여 중 임신이 된 경우에는 환자에게 태아에 대한 잠재적인 위험성을 알려야 한다.

2) 이 약은 모유로 분비되고, 이 약 투여 후 28일간 모유에서의 농도(18 ng/mL)가 보고되었다. 이 약에 의해 영아에서 중대한 이상반응이 나타날 수 있으므로 수유부에게 이 약을 투여하지 않거나 이 약을 투여하기 전에 수유를 중지해야 한다.

8. 소아에 대한 투여

소아에 대한 안전성 및 유효성이 확립되어 있지 않다.

9. 고령자에 대한 투여

일반적으로 고령자는 간장, 신장 및 심장기능이 저하되어 있고, 다른 질환이나 병용약물이 있을 수 있으므로 용량범위의 하한에서부터 투여를 시작한다.

10. 과량투여시의 처치

1) 혈액, 위장, 간 및 신독성은 투여량과 환자의 신체상태에 따라 다르게 나타난다. 특별한 해독제는 없으므로 과량투여시 환자를 면밀히 관찰하여 대증적이고, 보조적인 처치를 실시해야 한다.

2) 우발적인 과량투여가 보고되었다. 단회 bolus 정맥주사로 이 약 140~180 mg/㎡을 투여 받은 4명의 환자가 감염을 동반한 중증 백혈구감소증으로 사망하였다. 장기간 중증 골수억제가 나타날 경우 혈액학적 보조치료 및 항균제치료가 필요할 수 있다.

3) 중증 신부전 환자에 대해서는 연구되지 않았으나 이 약은 조직에 광범위하게 결합하기 때문에 이 약의 치료효과나 독성이 복막투석이나 혈액투석에 의해 완화되지는 않을 것으로 추측된다.

11. 적용상의 주의

1) 이 약은 피하, 근육, 동맥, 경막내주사해서는 안된다. 척수강내주사의 안전성은 확립되어 있지 않다.

2) 희석된 용액은 점적 정맥주사로 3분 이상에 걸쳐 천천히 주입관에 주입해야 한다. 주입관은 되도록 대형정맥으로 주입해야 하며, 가능한 경우, 관절 위에 있는 정맥이나 면역반응이 저하된 정맥 또는 림프배출을 하는 사지에 있는 정맥은 피하도록 한다.

3) 압력과 기포생성 가능성을 최소화하기 위해 구멍이 큰 주사바늘을 사용하는 것이 바람직하다. 기포생성은 환기성 주사바늘의 사용으로도 줄일 수 있다. 자유롭게 정맥주입 할 수 있는 주사기를 사용한다. 모든 주사기에 Leur-Lock기구를 사용한다.

4) 이 약은 주입액내에서 헤파린과 혼합할 때 침전이 생길 수 있으므로 헤파린과 동일 주입액 내에 혼합해서는 안된다. 배합에 대한 특별한 비교자료가 없으므로 주입액에 이 약과 다른 약물이 혼합되어서는 안된다.

5) 이 약에는 항균성 보존제가 함유되어 있지 않다. 정상적인 진료에 있어서는 주입을 위한 희석액은 24시간 이내에 사용해야 하며, 그 이후에는 폐기해야 한다. 이 약의 희석액은 PVC 용기 또는 유리용기 안에서 실온의 경우 24시간 역가를 유지할 수 있다.

6) 투여하는 동안 혈관밖유출을 피하기 위해 주의해야 한다. 이 약을 정맥투여하는 동안, 비록 혈액이 점적용 바늘의 흡인 시 잘 돌아올지라도 찌르는 느낌 또는 작열감을 동반하거나 동반하지 않는 혈관밖유출이 나타날 수 있다. 혈관밖유출 시 즉시 주입을 중지하고, 다른 정맥을 통해 주입해야 한다. 피하유출이 나타났거나 의심되는 경우 유출부위를 간헐적으로 얼음주머니로 덮고, 영향을 받는 사지를 높게 하는 것이 권장된다. 유출반응의 진행 특징 때문에 주입부위를 자주 검사하고, 국소반응의 증상이 있는 경우 조기에 의사의 진찰을 받아야 한다. 유출부위는 추가적인 의학적 주의가 필요할 수 있는 괴사 및 정맥염 증상에 대해 신중히 모니터링 되어야 한다. 이 약은 발포성이 없으므로 혈관밖유출 시 심각한 국소작용이 나타날 가능성은 적다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 다른 세포독성제와 마찬가지로 이 약은 적절한 훈련을 받은 요원에 의해 취급되어야 한다. 임신 중인 요원은 이 약을 조제하거나 투여해서는 안된다.

2) 이 약이 피부, 점막, 눈에 접촉되지 않도록 주의해야 하며, 약액의 조제, 투여 및 폐기 시에는 안경, 장갑 및 보호가운을 착용하는 것이 바람직하다. 작업대 표면은 뒷면에 일회용 비닐이 부착된 흡수성 종이로 씌워야 한다. 이 약의 기포발생이 최소화되어야 한다. 이 약은 얼룩을 남길 수 있다. 이 약이 피부에 접촉되었을 때에는 따뜻한 물로 충분히 씻고, 눈에 접촉되었을 때에는 표준 세척방법을 따라야 한다.

3) 사용기구 및 주위에 이 약을 엎질렀을 때의 처치법

차아염소산나트륨 또는 칼슘의 50% 수용액을 만들고 이 수용액을 적신 흡수성 휴지를 엎질러진 부위에 덮는다. 청색이 충분히 탈색되면 엎질러진 약액은 비활성화된 것이다. 마른 휴지로 젖은 휴지를 들어내 치운 후 엎질러진 부위를 물로 세척하고 마른 휴지로 물기를 제거한다. 이러한 세척 과정 중에도 적절한 보호 장비를 갖추어야 한다. 이 약으로 오염된 모든 기구 및 물품(주사기, 바늘, 휴지 등)은 독성 폐기물로 간주하여 폐기 처분하며, 소각하는 것이 좋다.