사용상의주의사항

1. 경고

앰플주사제는 용기 절단시 유리파편이 혼입되어, 이상반응을 초래할 수 있으므로 사용시 유리파편 혼입이 최소화될 수 있도록 신중하게 절단사용하되, 특히 어린이, 노약자 사용시에는 각별히 주의한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것.

이 약 및 이 약의 성분 또는 기타 티올화합물에 과민증 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.

1) 고령자

2) 자가면역질환 환자(아나필락시양 반응 및 과민반응 위험증가로 의사의 관찰이 필요하다.)

4. 이상반응

1) 이 약은 옥사자포스포린계 약물 혹은 옥사자포스포린계 약물을 포함한 복합항암화학요법(combination chemotherapy)에 함께 사용되므로, 세포독성 약물과 함께 투여함으로써 유발된 이상반응으로부터 이 약에 기인한 이상반응을 구분하는 것이 종종 어렵다.

2) 임상시험 그리고/혹은 자발적 보고로부터 자주 보고되는 이상반응은 구역, 구토, 고창, 설사, 변비, 산통(예: 복통), 식욕부진, 인플루엔자유사반응, 열, 경직, 홍조, 기침, 인두염, 현기증, 졸림, 두통, 요통, 관절통이다. 몇몇의 달리, 빈번하게 보고된 이상반응, 예를 들면 백혈구감소증, 과립구감소증, 빈혈, 탈모 및 폐렴은 이 약의 투여와 타당한 연관성이 없었고 함께 투여된 항암제의 이상반응으로 보아야 한다.

이상반응: 발생률

Primary SOC	아주 흔함 ≥1/10	흔함 ≥1/100-<1/10	흔하지 않음 ≥1/1,000-<1/100	드묾 ≥1/10,000-<1/1,000	아주 드묾 <1/10,000 (개별사례 포함)	빈도 불명*
감염증 및 (기생충 등의) 체내 침입					인두염	
혈액 및 림프계 장애		임파선염				범혈구감소증 백혈구감소증 림프구감소증 혈소판감소증 호중구증가증
						과민반응

면역계 장애						아나필락시양 반응
대사 및 영양 장애		식욕부진 탈수증상				
정신계 장애		불면증 악몽				
신경계 장애	두통 몽롱함 무기력/졸림	어지러움 감각이상 감각과민 실신 감각저하 주의력장애				경련
눈 장애		결막염 눈부심 시야흐림				눈주위 부종
심장 장애		두근거림				심전도 이상 빈맥
혈관 장애	홍조					저혈압 고혈압
호흡기, 흉부 장애		비충혈 기침 흉막통증 입마름 기관지경련 호흡곤란 후두불편 코피				호흡곤란 저산소증 산소포화도 감소 빈호흡 객혈
위장관계 장애	복통 구역 설사	점막자극 구토 변비 고창 작열통(흉골하, 상복부) 잇몸출혈				구내염 미각이상
간기능 장애		트랜스아미나제 상승				간염 γ-GMP상승 ALP상승
피부 및 피하 조직 장애	발진	소양증 다한증				리엘증후군 (중독성표피괴사증) 스티븐스-존슨 증후군 다형홍반 약물발진 궤양/수포 형성 혈관부종 발진 광과민 두드러기 작열감 홍반
근골격 및 결합 조직 장애		관절통 요통 근육통 사지통 턱통증				
신장 및 요로 장애		배뇨장애				급성신부전

전신장애 및 투약부위 상태	주사부위 반응: 가려움, 발진 열 인플루엔자 유사 반응	주사부위 통증, 홍반, 두드러기, 부종 경직 피로 가슴통증 권태감				얼굴부종 말초부종 무력증 주사부위: 혈전정맥염, 피부자극
검사					감소된 혈소판 수 증가된 호흡속도	파종혈관내응고의 실험실적 징후 프로트롬빈시간 연장 활성부분트롬보플라스틴 시간 연장

* 시판 후 조사에서 추가로 확인된 이상반응

- 예를 들면 감소된 혈소판 수(혈소판 감소증), 범위(extent) 및 중등도(severity)가 다양한 피부와 점막반응(발진, 소양증, 발적, 수포형성, 리엘증후군(중독성 표피괴사증), 스티븐스-존슨 증후군), 국소조직부종(담마진성 부종), 결막염과 관련된 몇몇의 경우에서 부분적으로 장기와 관련된 과민반응의 개별사례가 보고되었다. 중증의 급성 과민성 반응(아나필락시양 반응)에 기인한 빈호흡, 고혈압, ST 분절 상승, 근육통, 간기능검사 수치(예:트랜스아미나제)의 일시적인 상승뿐만 아니라 매우 드물게 순환기계반응과 관련된 저혈압과 100/min 이상의 빈맥이 보고되었다.

- 임상시험은 65세이상의 환자들을 포함하여 실시되었는데 이러한 연령에 특이적인 이상반응은 보고되지 않았다.

5. 일반적 주의

1) 이 약의 치료에 따른 과민반응의 발생이 보고되어왔다. 아나필락시양 반응의 가능성 때문에 적절한 응급약물처치가 가능함이 확인되어야 한다.

2) 시클로포스파미드와 이 약으로 치료를 받는 자가면역질환자들은 과민반응의 발생률이 더 높은 것으로 나타났다: 중증의 급성 과민성 반응(아나필락시양 반응)에 기인한 빈호흡, 고혈압, ST 분절 상승, 근육통, 간기능검사 수치(예:트랜스아미나제)의 일시적인 상승뿐만 아니라 범위(extent) 및 중등도(severity)가 다양한 피부와 점막반응(발진, 소양증, 발적, 수포 형성, 리엘 증후군, 스티븐스-존슨 증후군), 국소조직부종(담마진성 부종), 결막염, 드문 경우의 순환기계반응과 관련된 저혈압과 100/min 이상의 빈맥

따라서 자가면역질환자에서, 이 약으로 요로 보호를 하고자 하는 경우에는 주의 깊게 유익성 및 위험성을 고려하여야 하고 의료감시하에서 실시되어야 한다.

3) 이 약의 효과는 옥사자포스포린계 항암제(이포스파미드 등)에 의한 요로 독성을 예방하는데 국한되므로 화학요법제로 인한 다른 이상반응을 예방 또는 완화할 수 없다.

4) 이 약이 모든 환자의 출혈성 방광염을 예방하지는 않으며, 이 약으로 치료받은 환자의 6% 정도에서 혈뇨(>50RBC/HPF 또는 WHO 등급 2이상)가 나타났으므로 이포스파미드 치료전 매일 아침 요검사를 시행하여 혈뇨(적혈구) 존재여부를 검사한다. 권장 용량에서 혈뇨가 나타나면 혈뇨의 정도에 따라 투여량 감량 또는 투여중지를 고려한다.

5) 메스나는 설파닐(SH)기를 함유한 티올화합물이다. 티올화합물들은 유사한 이상반응 양상을 나타내며, 중증의 피부반응이 발생할 수 있다. 이러한 티올화합물(예: 페니실라민, 캡토프릴 등) 사용 후 이상반응이 나타난 환자들이 다른 티올화합물에 대한 이상반응 발생 위험이 증가하는지 명확하지 않았지만, 티올화합물 사용 시 주의해서 사용해야 한다.

6. 상호작용

1) 옥사자포스포린계 약물의 전신적인 효과는 이약에 의하여 영향을 받지 않는다. 임상시험에서 이 약의 과량투여는 급성독성, 아급성독성, 백혈구독 활성(leukotoxic activity) 그리고 옥사자 포스포린계 약물의 면역억제 효과를 감소시키지 않는 것으로 나타났다. 다양한 종양을 대상으로 이포스파마이드 그리고 시클로포스파미드를 이용한 동물실험에서 또한 이 약이 항종양성 활성을 방해하지 않음이 증명되었다. 그러나 원인은 불명확하나 이포스파미드와의 병용에 의해 뇌병증이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 한다.

2) 이 약은 다른 세포증식억제제(예; 독소루비신, BCNU, 메토트렉세이트, 빈크리스틴)의 항종양성 효과나 디기탈리스 다당체와 같은 다른 약물의 치료효과에 영향을 미치지 않는다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성에는 투여하지 않는 것이 바람직하다[경구로 1,000㎎/㎏까지 랫트 및 토끼에서의 생식시험에서 이 약의 태자 독성은 밝혀지지 않았으나, 이 약은 이포스파미드와 병용되고, 이포스파미드는 동물시험(랫트)에서 기형발생 작용이 보고되었다.].

2) 이 약 및 이포스파미드 투여 중에는 수유를 피하도록 한다[동물시험(랫트)에서 이 약 및 이포스파미드의 모유로의 분비가 인정되었다.].

8. 소아에 대한 투여

소아에 대한 안전성이 확립되어 있지 않다.

9. 고령자에 대한 투여

일반적으로 고령자는 생리기능이 저하되어 있으므로, 이포스파미드 감량투여에 따라, 이 약을 감량(1회량을 이포스파미드 1일량의 20% 상당량) 투여한다.

10. 운전이나 기계조작에 미치는 영향

운전이나 기계조작에 미치는 영향에 대해서는 알려진 바 없다.

11. 임상검사치에의 영향

이 약 투여 중 가성의 케톤뇨 반응이 나타날 수 있으나, 색상이 자색이 아닌 적자색으로 나타나며, 빙초산을 가하면 즉시 탈색되므로 진성케톤뇨 반응과 판별 가능하다.

12. 과량투여시의 처치

이 약에 대한 특별한 해독제는 알려져 있지 않다. 아나필락시양 반응의 가능성 때문에 적절한 응급 약물처치가 가능함이 확인되어야 한다.

과량투여는 60-70mg/kg/day의 용량으로 단회투여한 건강한 지원자를 대상으로 한 내약성 시험에서 관찰된 반응을 유발할 수 있다.: 구역, 구토, 산통(colic), 설사, 두통, 피로(fatigue), 사지통 및 관절통, 탈진 및 쇠약과 같은 에너지의 부족, 우울, 과민성, 발진, 저혈압 및 빈맥

24-30mg/kg/day의 메스나 투여 또는 수분공급 치료만 받는 환자와 비교하여, 80mg/kg/day 이상의 메스나를 투여하면서 옥사자포스포린 치료를 받는 환자에서 오심, 구토, 설사 발생률이 현저하게 증가했다.

13. 적용상의 주의

1) 조제시

① 이 약은 5% 포도당 주사액 또는 0.9% 생리식염주사액 등에 희석하여 20㎎/mL의 용액으로 조제 사용한다.

② 이 약과 시스플라틴 등 백금제제와의 혼주(混注)는 시스플라틴의 활성저하를 초래하므로, 병용해야하는 경우 다른 경로로 투여한다.

③ 물리화학적 상호작용이 있으므로 다음 약품과 함께 배합, 주입하지 않는다. : 에리스로마이신, 옥시테트라사이클린, 아미노필린, 리피오돌, 에피루비신, 질소겨자

2) 조제후

① 이 약은 산소에 노출시 산화되므로 투여 후 앰플에 남은 주사액은 사용할 수 없다.

② 점적정맥 주사용으로 조제한 용액은 조제 후 24시간 이내에 사용한다.

③ 투여 전에 이물질 및 변색을 확인해야 한다. 변색, 탁함, 이물질이 보이는 주사액은 사용할 수 없다.

14. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

2) 의약품을 원래 용기에서 꺼내어 다른 용기에 보관하는 것은 의약품 오용에 의한 사고 발생이나 품질저하의 원인이 될 수 있으므로 원래의 용기에 넣고 꼭 닫아 보관한다.

15. 기타

메스나는 주로 약리적으로 그리고 생리학적으로 활성이 없고 신장으로 매우 빠르게 배설되고 조직으로 분포되지 않는 무독성의 티올화합물이다. 이 약의 해독활성은 요로에만 한정되며, 메스나는 전신적인 이상반응과 옥사자포스포린계 약물의 항종양 활성에 어떠한 영향도 나타내지 않는다. 동물실험에서 메스나가 변이원성, 발암성, 배아독성 혹은 최기형성을 나타낼 수 있다는 어떠한 증거도 나타나지 않았다.

생식독성시험은 토끼에서 1,000mg/kg, 랫트에서 2,000mg/kg의 경구용량 (사람에서의 체표면적에 근거한, 최고 권장 총 1일 정맥-경구-경구 용량의 약 10배)에서 실시되었고, 메스나에 기인한 태아에 대한 위해성의 증거는 나타나지 않았다. 6.1g/kg 그리고 4.3g/kg의 경구 용량은 각각 마우스와 랫트에서 치사량이었다. 이러한 용량들은 체표면적에 근거한 사람에서의 최고권장량의 15배 그리고 22배에 해당하는 용량이다. 사망하기 전에 설사, 진전, 경련, 호흡부전 그리고 청색증이 나타났다.