사용상의주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것.

1) 이 약 및 이 약의 구성성분에 대해 중증 과민반응의 병력이 있는 환자

2) 백혈구 수 3,000/mm^3이하인 환자

3) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.

1) 골수기능억제 환자(골수기능 억제를 악화시켜 심각한 감염증, 출혈경향 등이 발현할 우려가 있다.)

2) 세균, 바이러스, 진균 등의 감염증 합병증 환자(바이러스간염의 경우 악화시킬 수 있으며, 골수기능 억제에 의해 감염증을 악화시킬 수 있다.)

3) 출혈성 소인이 있는 환자(골수기능 억제에 의해 출혈경향이 발현할 우려가 있다.)

4) 신장애 환자(배설이 지연되므로 감량 등을 고려한다.)

5) 소아 및 생식가능 연령 환자(소아에게 투여 시 이상반응 발현에 특히 주의하고, 생식가능 연령 환자에게 투여할 필요가 있을 경우 성선에 대한 영향을 고려해야 한다.)

3. 이상반응

이상반응 발현빈도율은 때때로 0.1% ~ 5%미만, 드물게 0.1%미만으로 구분하였다.

1) 혈액계 : 때때로 범혈구 감소, 무과립구증, 백혈구 감소 또는 혈소판 감소, 적혈구 감소, 헤마토크리트치 저하 등 골수기능억제가 나타날 수 있으므로 수시로 검사하는 등 충분히 관찰하고, 중증 혈액장애가 나타나는 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.

2) 소화기계 : 췌장염, 때때로 소화관궤양, 소화관출혈, 소화관천공의 발현에 충분히 주의하고, 이상반응이 나타난 경우 투여를 중지하는 등 적절한 처치를 한다.

때때로 식욕부진, 구역·구토, 설사, 복통, 변비, 구내염, 혀염, 드물게 복부팽만감, 묽은변, 설태 등이 나타날 수 있다. 이는 신장애 환자에게 나타나는 일이 많으므로 이 경우 감량 등을 고려하도록 한다. 3) 간장 : 때때로 ALT, AST, ALP, LDH, γ-GTP, LAP, bilirubin의 상승 등의 간기능 이상과 황달이 나타날 수 있으므로 충분히 관찰하고 이상반응이 나타난 경우 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.

4) 과민반응 : 때때로 발진, 발열, 가려움이 나타날 수 있다. 이상반응이 나타난 경우 투여를 중지한다.

5) 피부 : 피부점막안증후군(스티븐-존슨증후군), 중독성표피괴사용해(리엘증후군) 등의 중증 피부장애가 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고 발열, 홍반, 가려움, 구내염 등이 나타날 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다. 때때로 탈모가 나타날 수 있다.

6) 신장 : 때때로 단백뇨 또는 혈뇨, BUN, 크레아티닌 상승 등 신장 기능이상이 나타나거나 악화될 수 있으므로 충분히 관찰하고 이상반응이 나타난 경우 감량, 휴약 등 적절한 처치를 한다. 드물게 급성신부전이 나타날 수 있으며, 신장애 환자에서 요산치 상승을 동반할 수 있으므로 정기적인 검사를 행하는 등 충분히 관찰하고 이상반응이 나타난 경우 투여를 중지하고 혈액투석 등 적절한 처치를 한다.

7) 대사 이상 : 통풍, 때때로 고혈당, 당뇨병 및 당뇨병의 악화 등이 나타날 수 있으므로 충분히 관찰하고 이상반응이 나타난 경우 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다. 때때로 요산치 상승이 나타날 수 있다.

8) 감염증 : 때때로 폐렴, 수막염, 패혈증, 바이러스성 간염의 악화, 대상포진 등이 나타날 수 있다. B형 간염 바이러스의 재활성화에 의한 간염이나 C형 간염의 악화가 나타날 수 있다. 이 약을 투여하는 경우 환자의 상태를 충분히 관찰하고 이상반응이 나타난 경우 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.

9) 호흡기계 : 발열, 기침, 호흡곤란, 흉부X선이상을 동반하는 간질성폐렴이 일어날 수 있으므로 환자의 상태를 충분히 관찰하고 그와 유사한 증상이 나타나는 경우에는 투여를 중지하고 부신피질호르몬제 투여 등 적절한 처치를 한다.

10) 정신신경계 : 때때로 어지러움, 두통, 미각이상, 마비, 드물게 졸음, 이명, 사지지각이상 등이 나타날 수 있다.

11) 기타 : 안구충혈 또는 때때로 전신권태감, 구갈, 부종, 드물게 감마글로불린 저하, 심계항진, 오한, 얼굴이나 몸이 달아오름, 월경이상, 가슴통증 등이 나타날 수 있다.

12) (1) 국내에서 6년 동안 신장이식 환자 613명을 대상으로 실시한 시판후 조사결과 이상반응의 발현빈도율은 인과관계와 상관없이 22.0%(135례/613례)로 보고되었다. 크레아티닌청소율 감소, BUN증가, 알부민뇨 등 신기능 이상이 11.6%(71례)로 가장 많았고, 그 다음은 식욕부진, 설사 등 소화기계 이상반응이 3.4%(21례), 빌리루빈, AST, ALT 상승 등 간 및 담도계 이상반응이 3.4%(21례)의 순으로 나타났다. 이 중 시판 전 임상시험에서 나타나지 않았던 새로운 이상반응으로 소화불량 5례, 방광염, 과콜레스테롤혈증이 각각 4례, 림프부종, 경련이 각각 2례씩 보고되었다.

(2) 국내에서 4년 동안 루프스신장염과 만성 류마티스관절염 환자 604명을 대상으로 실시한 시판 후 조사결과, 이상반응의 발현 빈도율은 전체 24.0%(145례/604례)로 보고되었다, 이 중 이 약과 인과관계가 있는 것으로 조사된 것은 11.8%(71례/604례)이며, 복통, 구역, 식욕부진, 소화불량 등 위장관계 이상반응이 6.5%

(39례)로 가장 많았고, 그 다음은 부종, 발열, 전신권태감 등 전신 이상반응이 2.2%(13례), 가려움, 발진, 탈모 등 피부 및 부속기관 이상반응이 1.7%(10례)의 순으로 나타났다. 이 중 시판 전 임상시험에서 나타나지 않았던 새로운 이상반응으로 불면이 2례, 상기도감염과 자색반병이 각각 1례씩 보고되었다. 65세 이상의 노인 환자군에서의 이상반응 발현율(34.9%, 29례/83례)이 전체 이상반응 발현율(24.0%, 145례/604례)보다 통계적으로 유의하게 높게 나타났다.

4. 상호작용

1) 다음 약물과는 병용투여하지 않는다.

약물명 등	임상증상 · 처치방법	기전 · 위험인자
생백신 - 홍역 건조 약독화 생백신 - 풍진 건조 약독화 생백신 - 경구용 소아마비 백신 - 건조 BCG 등	백신 유래의 감염의 증강 또는 지속시킬 우려가 있기 때문에, 이 약 투여 중에 생백신을 접종하여서는 안된다.	면역기능이 억제된 환자에게 생백신 접종으로 감염 가능성이 증가됨

2) 다음 약물과 병용투여시 주의한다.

약물명 등	임상증상 · 처치방법	기전 · 위험인자
불활화 백신 - 인플루엔자 백신 등	백신의 효과가 없을 우려가 있음	면역억제 작용에 의해 백신에 대한 면역이 생기지 않을 우려가 있음

5. 일반적 주의

1) 골수기능억제 등의 심각한 이상반응이 나타나는 일이 있으므로, 수시로 임상검사(혈액검사, 간기능, 신기능 검사 등)를 행하는 등 환자의 상태를 충분히 관찰해야 한다. 이상이 확인된 경우는 감량, 휴약 등 적절한 처치를 한다.

2) 이 약은 주로 신장으로 배설되므로 신장애가 있는 환자에게서는 배설이 지연되고 골수기능억제 등 심각한 이상반응이 일어날 수 있으므로 신기능(혈청크레아티닌치 등) 및 연령, 체중 등을 고려하고, 저용량부터 투여하기 시작하는 등 용량에 유의하고 환자의 상태를 충분히 관찰하면서 신중히 투여해야 한다.

3) 감염증, 출혈경향의 발현 및 악화에 주의하고, 환자의 상태를 충분히 관찰하고, 이상이 확인된 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.

4) purine합성 저해작용에 기인한 요산의 생성 증가로 인한 요산치의 상승이 나타나는 경우가 있다. 외국의 신증후군에 대한 임상시험에 대하여, 요산치의 상승이 231례중 21례(9.1%)가 인정되었고, 10 mg/dL 이상 11례, 최고치 13.1 mg/dL 이었다.

5) 루푸스신장염에 투여하는 경우 아래의 조건을 모두 만족하는 환자에 한한다.

(1) 임상적인 전신홍반낭창(SLE)으로 진단되고, 미국 류마티스협회의 1982년 개정 SLE분류기준의 4항목 이상을 만족시키는 환자

(2) 루푸스신장염이 있으며, 이하의 항목중 적어도 1항목을 갖고 있는 것으로 인정된 환자(SLE이외의 원인에 의한 신장애는 제외.)

① 4주이상의 지속성 단백뇨

② 신증후군

③ 신기능저하(크레아티닌 청소율 70 mL/분이하 또는, 혈청크레아티닌 1.5 mg/dL이상)

(3) 부신피질호르몬제만으로는 충분한 효과가 인정되지 않는 환자, 또는 이상반응, 합병증 등으로 부신피질호르몬제의 감량이 필요한 환자

6) 만성 류마티스관절염에 투여하는 경우, 아래의 사항을 유의해야 한다.

(1) 활동성 만성 류마티스관절염에 대해서는 투여를 고려해야 한다.

(2) 과거 치료에 있어서, 비스테로이드성 소염제로 충분한 효과가 인정되지 않고, 또한 금제제(주사용, 경구용), D-페니실라민, 부시라민, 로벤자리트이나트륨 등 항류마티스약을 사용해서 충분한 효과가 인정되지 않은 환자, 혹은 투약중지를 필요로 하는 이상반응이 발현된 환자에 한해 사용한다.

(3) 이 약은 지효성으로, 보통 효과발현까지 2~4개월간 계속투여가 필요하다. 다만, 6개월간 지속투여시에도 효과가 나타나지 않는 경우에는 투여를 중지한다. 또한, 종래부터 투약해온 비스테로이드성 소염제와 계속해서 병용하는 것은 바람직하다.

7) 면역억제제에 의한 치료를 받은 환자에서는 악성종양(특히 림프종, 피부암)의 발생률이 높다는 보고가 있다.

8) 면역억제제를 투여 받은 B형 간염바이러스 보균 환자에서 B형 간염바이러스의 재활성화에 의한 간염이 나타날 수 있다. HBs 항원 음성인 환자에서 면역억제제의 투여개시 후 B형 간염바이러스의 재활성화에 의한 간염이 발병한 사례가 보고되었다. 한편 C형 간염바이러스 보균 환자에서 면역억제제의 투여개시 후 C형 간염의 악화가 확인되는 경우가 있다. 간염바이러스 보균 환자에 이 약을 투여하는 경우 간기능 검사치나 간염 바

이러스표지자의 모니터링을 실시하는 등 B형 간염바이러스의 재활성화나 C형 간염 악화의 징후나 증상의 발현에 주의해야 한다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 기형발생이 의심되는 증례보고가 있으며, 또한 동물실험(랫트, 토끼)에서 기형발생 작용이 보고되어 있으므로, 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성에게는 투여하지 않는다.

2) 수유 중의 투여에 관한 안전성은 확립되어 있지 않으므로, 수유부에게 투여할 경우는 수유를 중지해야 한다.

3) 기타 : 암컷 랫트에 대한 임신전, 임신초기투여시험에서 3 mg/kg/일 용량투여군에서 착상 저해, 흡수율의 증가, 생존태자의 체중증가의 지연 및 골화지연이 관찰되었으며, 랫트에 대한 기형발생 시험에서 1 mg/kg/일 투여로 태자체중의 감소, 내장기형 발현증가, 신생자의 흉선의 성장지연과 고환의 성장지연이 발견되었으나 생식능에는 이상이 없었으며, 토끼에 대한 기형발생 시험에서도 4 mg/kg/일 투여로 사망 또는 흡수태자수의 증가와 수컷 태자의 체중감소, 골격기형 발생빈도의 증가가 관찰되었고, 주산 · 수유기 투여 시험에서도 2 mg/kg/일 투여로 신생자의 신장무게의 감소 및 신수증(hydronephrosis)발생빈도의 증가가 관찰되었다.

7. 소아에 대한 투여

1) 소아에 대한 안전성은 확립되어 있지 않다(사용례가 적다.).

2) 소아에 투여하는 경우는 이상반응의 발현에 특히 주의하고, 신중히 투여해야 한다.

3) 소아 및 생식 가능 연령의 환자에게 투여할 필요가 있을 때는, 성선에 대한 영향을 고려해야 한다.

8. 고령자에 대한 투여

고령자는 신장 기능이 저하되어 있는 경우가 많아 배설이 지연될 우려가 있으므로 신장기능(혈청 크레아티닌치 등) 및 연령, 체중을 고려하여 적절히 감량한다.

9. 임상결과치에의 영향

요 중 빌리루빈 시험에 위양성을 나타내는 경우가 있다.

10. 적용상의 주의

1) 약물 교부시 : PTP포장의 약제는 PTP시트에서 꺼내어 복용하도록 지도한다(PTP시트를 잘못 삼켜 모서리 부분이 식도점막을 찌르고 더욱이 천공을 일으켜 종격동염 등의 심각한 합병증을 일으키는 것이 보고되었다.).

2) PTP포장의 알루미늄호일 개봉 후에는 습기를 피하여 보관한다. 이 약은 습기에 의해 변색하는 경우가 있으므로 변색된 경우 사용하지 않는다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.

12. 기타

면역억제제에 의한 치료를 받은 신장이식 환자에서는 종양(특히 림프종, 피부암)의 발생률이 높다는 보고가 있다. 주성분인 미조리빈 in vivo 유전독성시험에서는 음성의 결과를 보였으나, in vitro 유전독성시험인 염색체이상시험에서는 염색체 구조에 이상을 나타내었으므로, 이 약물의 임상적용 시에는 자료상의 유익성이 위험성을 상회할 때만 사용한다.