사용상의주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약 성분에 대해 과민반응이 있는 환자

2) 골수 억제가 유도된 약물을 투여 받은 환자

3) 급성 또는 중증 감염 환자

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 간장애 환자(이상반응이 심하게 나타날 수 있다.)

2) 신장애 환자(이상반응이 심하게 나타날 수 있다.)

3) 골수기능 억제환자(골수기능억제가 악화될 수 있다.)

4) 감염증의 합병증이 있는 환자(골수기능억제에 따라 감염증이 악화될 수 있다.)

5) 고령자

6) 소아(이상반응의 발현에 특히 주의한다.)

7) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성

3. 이상반응

1) 혈액 및 림프계

골수기능억제와 관련된 혈액장애로서 범혈구 감소, 백혈구 감소(12.9%), 혈소판 감소(4.0%), 빈혈(1.8%), 총 적혈구 감소, 거대적혈구모세포증 그리고 망상적혈구 감소 등이 나타날 수 있다. 이들의 중증도는 투여 용량 및 스케줄에 의존적이다. 골수 및 말초혈액 도말표본에서 세포 형태의 변화가 나타날 수 있다. 자주 혈액검사를 실시하는 등 환자의 상태를 충분히 관찰하여 이상이 확인되는 경우에는 감량 · 휴약 등의 적절한 조치를 한다.

2) 감염 및 감염증

신체 어느 부위에서든 바이러스, 세균, 진균, 기생충, 부패균에 의한 감염발생은, 이 약의 단독 투여나 세포나 체액면역에 영향을 주는 면역억제 용량의 다른 면역억제제와의 병용투여와 관련이 있을 수 있다. 이들 감염은 경증일 수도 있으나, 중증이거나, 가끔은 치명적일 수도 있다.

3) 근골격계 및 결합조직

시타라빈 증후군 - 이 약 투여 후 6~12시간 사이에, 발열, 근육통, 뼈통증, 때때로 가슴통증, 반점구진발진, 결막염, 권태감 등의 형태로 나타난다. 이러한 증후군의 치료와 예방에 코르티코스테로이드의 투여가 도움이 될 수 있다. 시타라빈 증후군 증상이 치료될 수 있다고 판단되면 치료를 계속하면서 코르티코스테로이드와 병용하면서 사용할 것을 고려해야 한다.

4) 보고된 이상반응들을 MedDRA 기관계 분류와 빈도에 따라 아래에 기재하였다. 빈도 정의: 매우 흔하게(≥10%), 흔하게(≥1%, <10%), 흔하지 않게(≥0.1%, <1%), 드물게(≥0.01%, <0.1%), 빈도는 알려지지 않음(기존의 자료로 평가할 수 없음).

이상반응 표	
감염 및 감염증	
매우 흔하게	패혈증, 폐렴, 감염[a]
빈도는 알려지지 않음	주사부위 연조직염
혈액 및 림프계	
매우 흔하게	골수부전, 혈소판감소, 빈혈, 거대적혈구모빈혈, 백혈구감소 망상적혈구 수 감소
면역계	
빈도는 알려지지 않음	아나필락시스 반응, 알레르기성 부종
대사 및 영양	
빈도는 알려지지 않음	식욕감소
신경계	
빈도는 알려지지 않음	신경독성, 신경염, 어지러움, 두통
눈	
빈도는 알려지지 않음	결막염[b]
심장	
빈도는 알려지지 않음	심장막염
혈액	
빈도는 알려지지 않음	혈전정맥염
호흡기계, 흉부 및 종격	
빈도는 알려지지 않음	호흡곤란, 입인두 통증
위장관	
매우 흔하게	구내염, 구강궤양, 항문궤양, 항문 염증, 설사, 구토, 구역, 복통
빈도는 알려지지 않음	췌장염, 식도 궤양, 식도염
간담도	
매우 흔하게	간기능 이상
빈도는 알려지지 않음	황달
피부 및 피하조직	
매우 흔하게	탈모, 발진
흔하게	피부궤양
빈도는 알려지지 않음	손-발바닥 홍반성감각이상증후군, 두드러기, 가려움, 주근깨
근골격계 및 결합조직	
매우 흔하게	시타라빈 증후군

신장 및 비뇨기계	
빈도는 알려지지 않음	신부전, 요저류
전신 및 투여부위	
매우 흔하게	열
빈도는 알려지지 않음	흉통, 주사부위 반응[c]
검사	
매우 흔하게	생검 골수 이상, 혈액 도말표본 검사 이상
[a]경증, 그러나 중증일 수 있고, 가끔은 치명적일 수 있다. [b]발진과 함께 발생할 수 있고, 고용량요법에서 출혈이 나타날 수 있다. [c]피하주사 부위의 통증 및 염증	

5) 기타 이상반응

(1) 위장관계: 소화관궤양, 출혈, 호중구감소성 장염 등의 소화관 장애가 나타났다는 보고가 있으므로 환자의 상태를 주의 깊게 관찰하여 이상반응이 확인되는 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.

(2) 쇽: 쇽을 일으킬 수 있다. 호흡곤란, 전신홍조, 혈관부종, 두드러기 등의 아나필락시양 증상이 따르는 경우가 있으므로 충분히 관찰하여 이상이 확인되는 경우에는 투여를 중지하고, 혈압의 유지, 체액의 보충관리, 기도확보 등의 적절한 처치를 한다.

(3) 호흡기계: 급성호흡곤란증후군, 간질성폐렴이 나타날 수 있으므로 이상이 확인되는 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.
이 약과 연관 되었을 수도 있는 명확한 원인이 없는 광범위 간질성 폐렴이 다른 화학요법제(meta-AMSA[암사크린], 다우노루비신, VP-16[에토포시드])의 투여 여부와 상관없이 이 약의 실험적 중간 용량(1 g/m^2)으로 치료받은 환자에게서 보고되었다.

(4) 심혈관계: 급성심막염, 심낭액저류가 나타날 수 있으므로 이상이 확인되는 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.

(5) 정신신경계(5% 미만): 권태감이 나타날 수 있다.

(6) 간장(5% 미만): 간장애가 나타날 수 있다. 자주 간의 효소 값이 증가하는 가역적 효과가 나타날 수 있다.

(7) 비뇨기계(5-10%): 방광내 주입 요법의 경우에 빈뇨, 배뇨통, 방광염, 혈뇨 등의 방광자극증상이 나타날 수 있다.

(8) 피부: 통증을 동반한 홍반이 나타날 수 있다. 자주 홍반, 수포증, 혈관염과 같은 피부에 가역적 이상반응과 때때로 주사부위에서 흑색점, 연조직염과 손 · 발바닥의 작열감, 매우 드물게 호중구에크린땀샘염이 나타난다.

(9) 신경계: 고용량의 경우 자주 의식 수준의 감소와 함께 소뇌 또는 대뇌 독성, 말더듬증, 안구진탕, 발작(수막강내 투여), 때때로 양측다리마비(수막강내 투여), 매우 드물게 수막강내 투여 후 괴사성 백색질뇌증, 양측 하지마비 또는 사지마비가 보고되었다.

(10) 투여방법

· 단독투여로 정맥 · 동맥주사 시 이상반응은 구역 · 구토, 식욕부진 등의 소화기관장애(26.8%)가 가장 많이 나타났다. 다른 항종양제와의 병용투여 시에는 구역 · 구토, 식욕부진, 복통, 설사 등의 소화기관장애(42.7%) 및 백혈구 감소, 전혈구 감소(24.6%) 등의 혈액장애가 주요 이상반응이었다.

· 단독투여로 방광내 주입 시 백혈구감소(1.76%), 방광자극증상(1.76%)이 나타났다. 미토마이신 C와의 병용투여 시에는 방광자극증상(11.1%), 백혈구 감소(2.18%) 및 발진(1.20%)이 주된 이상반응이었다.

· 수막공간내 사용:
수막공간내 투여 후 가장 빈번하게 보고된 이상반응은 구역, 구토, 열이었으며, 이들 반응은 경증이고, 자기한정적이다. 하반신마비가 보고되었다. 경련 여부에 상관없이 괴사성 백색뇌병이 보고되었다. 일부 경우의 환자들은 수막강내 메토트렉세이트 및/또는 히드로코르티손 뿐만 아니라, 중추신경계 방사선 치료를 받았다.
단독 신경독성이 보고되었다. 시각상실이 전신 병용 화학요법, 예방적 중추신경계 방사선 그리고 이 약의 수막공간내 투여로 구성된 치료법으로 인해 완화된 두 명의 환자에서 발생했다.
단독투여로 수막강내 투여, 이 약의 수막강내 투여와 함께 다른 중추신경계 독성약물(방사선 치료, 고용량 치료, 메토트렉세이트 수막강 투여)과의 병용, 단기간 수막강 투여 또는 30 mg/㎡이상의 용량을 투여하였을 경우 중추신경계의 독성이 증가할 확률은 높아진다.

(11) 재발된 백혈병의 치료를 위해 이 약의 실험적 고용량 치료후, 빠르게 폐부종으로 진행하는 갑작스런 호흡곤란 증후군과 방사선 사진술로 확인된 심장비대가 보고되었고, 치명적 결과가 보고되었다.

4. 일반적 주의

1) 골수기능억제 등의 중증 이상반응이 나타날 수 있으므로, 자주 임상검사(혈액검사, 간기능 신기능검사 등)를 하는 등 환자의 상태를 충분히 관찰한다. 이상이 확인되는 경우에는 감량, 휴약 등의 적절한 처치를 한다. 장기간 사용하는 경우 이상반응이 심하게 지속적으로 나타날 수 있으므로 신중히 투여하여야 한다.

2) 중증 골수억제에 의한 감염증, 출혈경향의 발현 또는 악화에 충분히 주의한다.

3) 50 mg/m^2 ~ 600 mg/m^2의 용량으로 5일간 연속 주입하거나 단시간 정맥주사한 후, 백혈구 감소가 두 차례 나타난다. 최초 백혈구 수, 투여량 또는 투여일정과 상관없이, 투여 후 24시간 이내에 백혈구가 감소하

기 시작하여 투여 후 7~9일 이내에 최저치를 나타내며, 투여후 약 12일째에는 약간 증가한다. 두 번째 감소는 첫 번째보다 더 큰 폭으로 감소되며, 투여후 15~24일째에 최저치로 감소한다. 이 후 10일 이내에 기저치 이상으로 신속하게 상승한다. 또한 혈소판 감소는 투여후 5일째에 두드러지게 나타나며, 투여후 12~15일 사이에 최저치에 도달한다. 이 후 10일 이내에 기저치 이상으로 신속하게 상승한다.

4) 소아 및 생식 가능 연령의 환자에 투여할 필요가 있는 경우에는 성선에 대한 영향을 고려한다.

5) 시판 후 결과에서 이 약 정맥투여와 메토트렉세이트 수막강내 투여를 병용한 소아 및 청소년에서 두통, 마비, 혼수, 유사 뇌졸중 에피소드에 이르는 중증 신경계 이상반응 사례들이 주로 보고되었다.

6) 남성, 여성 모두 이 약의 치료 동안과 치료 후 6개월 동안 적절한 피임을 해야 한다.

7) 이 약은 종양세포의 용해 결과로서 혈중 요산치를 증가시킬 수 있다. 따라서 혈액에서 정기적으로 요산 레벨을 모니터링 하는 것이 권장된다. 가능하다면, 지지요법과 약리학적 측정을 함으로서 고요산혈증을 관리하여야 한다. 많은 수의 모세포 또는 큰 종양 덩어리(비호지킨림프종)를 가진 환자의 경우 고요산혈증의 예방이 요구된다.

8) 이 약은 종양 치료의 경험이 있는 전문의 감독 하에서 투여되어야 한다.

9) 이 약은 동물에게 발암물질임이 입증되었으므로 이 약의 장기간 투여를 결정할 때 유사 발암가능성을 고려하여야 한다.

5. 상호작용

1) 다른 항암제, 방사선 조사와의 병용에 의하여, 골수기능억제 등의 이상반응이 강하게 나타날 수 있으므로 환자의 상태를 충분히 관찰하여 감량 등 신중히 투여한다. (골수기능억제제의 상가·상승 작용)

2) 다른 약물과의 병용요법 (플루오로우라실, 미토마이신 C, 부신피질호르몬 등)시에는 상기의 이상반응 이외에 정맥염, 탈모가 나타날 수 있다.

3) 플루오로시토신(Fluorocytosine)

(1) 골수기능억제의 이상반응이 악화될 수 있으므로, 병용 시 환자의 상태를 관찰하고 감량 등 신중히 투여한다.(골수기능억제의 상가 · 상승작용)

(2) 플루오로시토신의 효과가 감소되었다는 보고가 있다.(플루오로시토신의 혈중농도 저하)

4) 이 약과 디곡신을 병용 시 디곡신의 흡수가 감소될 수 있다. 이것은 점막의 일시적 손상에 기인한다고 여겨진다. 따라서 디곡신의 혈중농도가 모니터링 되어야 한다. 유사 치료 프로그램을 사용하는 경우 디기톡신을 사용할 수 있다.

5) In vitro 연구에서 이 약은 폐렴막대균(Klebsiella pneumoniae)에 대해 겐타마이신의 효과에 길항작용을 나타내므로 이 약으로 치료하는 동안 폐렴간균 감염에 대해 겐타마이신으로 치료 받은 환자는 특별한 이유가 없는 경우 다른 항생제를 선택하도록 한다.

6) 메토트렉세이트: 이 약의 정맥투여와 수막강내 메토트렉세이트 병용 투여시, 두통, 마비, 혼수, 유사 뇌졸중 에피소드와 같은 중증 신경계 이상반응에 대한 위험을 높일 수 있다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 동물실험(마우스, 랫드: 복강내 투여)에서 기형발생 작용이 보고되었으므로 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성에는 투여하지 않는 것이 바람직하다.

2) 수유 중 투여에 대한 안전성은 확립되어 있지 않으므로, 수유부에 투여하는 경우에는 수유를 중지해야 한다.

7. 고령자에 대한 투여

고령자는 일반적으로 생리기능 (골수기능, 간기능, 신기능 등)이 저하되어 있으므로 용량 및 투여간격에 유의하는 등 환자의 상태를 관찰하면서 신중히 투여한다.

8. 과량투여시의 처치

1) 증상

(1) 만성 과량투여는 심각한 골수억제의 원인이 된다. 이 약의 일반적인 이상반응이지만 구역, 구토가 과량투여의 경고일 수 있다. 위장관에 중증 출혈은 중증 일반 감염을 일으킴으로서 과량투여의 표시일 수 있다.

(2) 대량투여에 의해, 보기 드물게 백질뇌증 등의 중추신경계 장애, 시타라빈증후군(발열, 근육통, 뼈통증)이 나타나는 일이 있다.

2) 처치

(1) 이 약의 과량 투여에 대한 알려진 해독제는 없다.

(2) 과량투여의 경우, 이 약의 치료는 중지되어야 하고 전혈 또는 혈소판(어떠한 출혈의 증상이 있는 경우) 수혈과 적절한 항생제를 포함한 골수억제 치료가 필요하다.

(3) 수막강내 과량 투여의 경우에는 뇌척수액을 즉시 등장액으로 대체하여야 한다.

(4) 이 약은 혈액투석으로 제거될 수 있다.

9. 적용상의 주의

1) 피하 · 근육주사 후 신경마비 또는 주사부위의 경화 등을 초래하는 일이 있다. 또한 영아, 소아, 고령자, 허약자에 있어 특별히 주의한다.

2) 수막강내 주사 시에는 벤질알코올이 함유된 희석제를 사용해서는 안 된다. 보존제가 없는 생리식염 주사액으로 재구성해야 하며 즉시 사용해야 한다.

3) 이 약은 헤파린, 인슐린, 메토트렉세이트, 플루오로우라실, 나프실린, 벤질페니실린, 메칠프레드니솔론 숙신산 나트륨염과 물리적으로 배합금기이다.

10. 기타

1) 임상적으로 상응하는 용량 치료에서 임신한 포유동물에 기관형성기 동안 이 약에 노출되었을 때, 이 약은 배자독성, 기형발생 및 유전독성(in vivo and in vitro)이 있다는 보고가 있다.

2) 이 약을 신생 포유동물에 투여하였을 때 뇌 발달에 손상을 준다는 보고가 있으며, 마우스에서 비정상 정자의 발현 빈도가 증가한다는 보고가 있다.

3) 모든 실험동물 종에서 관찰된 이 약의 용량-제한 독성은 거대적혈구모세포증, 망상적혈구감소증, 백혈구감소증, 혈소판감소증으로 나타나는 골수억제였다. 또 다른 표적 장기에는 간, 신장, 뇌 등이 포함된다.

4) 이 약은 염색분체의 절단을 포함한 광범위한 염색체 손상을 유발하며, 설치류 세포 배양실험에서 악성변이가 보고되었다.

5) 이 약은 여러 실험동물에서 배자독성, 기형발생, 출생전후 독성을 나타냈다. 정식 수태능 시험은 없으나, 마우스에서 정자 머리부분의 비정상 발생이 보고되었다.