사용상의주의사항

1. 경고

1) 항바이러스제인 소리부딘과 플루오로우라실계 약물과의 병용으로 중증 혈액장애가 발현되어 사망에 이른 예가 보고되어 있으므로 병용하지 않는다.

2) 테가푸르·기메라실·오테라실칼륨 복합제와 병용투여 시 중증 혈액장애와 같은 이상반응이 발현될 수 있으므로, 이 약과 병용하지 않는다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것.

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

2) 소리부딘을 투여 중인 환자

3) 테가푸르·기메라실·오테라실칼륨 복합제를 투여 중인 환자 및 투여를 중단한지 7일 이내인 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.

1) 골수기능억제 환자

2) 간장애 환자

3) 신장애 환자

4) 감염증의 합병증이 있는 환자

5) 심질환 또는 그 병력이 있는 환자

6) 수두 환자(치명적인 전신장애가 나타날 수 있다.)

7) 소화관궤양 또는 출혈이 있는 환자

8) 소아(이상반응의 발현에 특히 주의한다.)

9) 이 약은 황색5호(선셋옐로우 FCF, Sunset Yellow FCF)를 함유하고 있으므로 이 성분에 과민하거나 알레르기 병력이 있는 환자에는 신중히 투여한다.

4. 이상반응

1) 혈액계

범혈구 감소, 백혈구 감소(4.1%), 혈소판 감소, 빈혈 등의 골수기능억제, 용혈성빈혈이 나타날 수 있으므로 정기적인 검사를 실시하는 등 충분히 관찰하고, 이상이 확인되는 경우에는 투여를 중지하는 등 적절한 처치를 한다.

2) 소화기계

(1) 중증 장염 : 출혈성·허혈성·괴사성 장염 등(초기증상 : 복통, 빈번한 묽은 변, 설사 등)이 나타날 수 있으므로 충분히 관찰하고, 중증 복통, 설사 등이 나타나는 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.

(2) 탈수증상 : 중증 설사(초기증상 : 복통, 빈번한 묽은 변 등)가 발생하여 탈수증상을 야기할 수 있으므로 충분히 관찰하고, 이러한 증상이 나타나는 경우에는 투여를 중지하고 체액보충 등 적절한 처치를 한다.

(3) 급성췌장염이 나타날 수 있으므로 충분히 관찰하고, 혈청아밀라아제 상승, 복통 등의 이상이 확인되는 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.

(4) 설사(8.2%), 소화기출혈, 혀염, 구각염, 췌장염, 때때로 마비성장폐색증, 식욕부진(3.5%), 구역, 구토, 복통, 구내염, 상복부통, 복부팽만감, 드물게 구갈, 구순염, 변비, 위궤양, 가슴쓰림이 나타나는 경우에는 감량, 휴약 등 적절한 처치를 한다.

3) 정신신경계

(1) 백질뇌증 등 중증 정신신경장애 : 건망, 보행장애, 감각장애, 추체외로증상, 구강운동저하, 혀운동저하, 인식장애, 마비, 요실금 및 드물게 방향감각장애와 구음(構音)장애 등이 나타날 수 있다. 이러한 증상들은 백질뇌증 초기증상으로 발생할 수 있으므로 충분히 관찰하고, 이러한 증상이 나타나는 경우에는 투여를 중지한다.

(2) 졸음, 두통, 미각이상, 때때로 권태감, 휘청거림, 두경감, 드물게 후각변화, 혀감각소실, 이명이 나타나는 경우에는 감량, 휴약 등 적절한 처치를 한다.

4) 호흡기계

간질성폐렴(초기증상 : 기침, 숨참, 호흡곤란, 발열 등)이 나타날 수 있으므로 충분히 관찰하고, 이상이 확인되는 경우에는 투여를 중지하고, 흉부X선검사, 부신피질호르몬제 투여 등 적절한 처치를 한다.

5) 신장

(1) 중증 설사 및 탈수로 인한 순환부전에 의해 급성허혈성신부전이 나타날 수 있다. 중증 설사, 탈수 등이 나타나는 경우에는 투여를 중지하고 수액투여 등의 적절한 처치를 한다.

(2) 때때로 BUN 상승, 드물게 혈뇨, 단백뇨, 빈뇨가 나타나는 경우에는 감량, 휴약 등 적절한 처치를 한다.

6) 간장

(1) 전격성간염 등 중증 간장애 및 황달이 나타날 수 있으므로 정기적인 검사를 실시하는 등 충분히 관찰하고, 이상이 확인되는 경우에는 투여를 중지하는 등 적절한 처치를 한다.

(2) 때때로 AST, ALT, ALP, 빌리루빈 상승이 나타나는 경우에는 감량, 휴약 등 적절한 처치를 한다.

7) 순환기계

(1) 심부전이 나타날 수 있으므로 충분히 관찰하고, 이상이 나타나는 경우에는 투여를 중지하는 등 적절한 처치를 한다.

(2) 심계항진, 부정맥, 심전도이상(ST 상승, QT 지연, T파 역전) 드물게 흉부압박감이 나타나는 경우에는 감량, 휴약 등 적절한 처치를 한다.

8) 피부

피부염, 광과민반응, 홍반, 때때로 색소침착, 가려움, 탈모, 드물게 손발톱장애가 나타나는 경우에는 감량, 휴약 등 적절한 처치를 한다.

9) 과민반응

때때로 발진, 드물게 습진, 두드러기가 나타나는 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.

10) 감각기계

후각장애가 나타나고, 후각소실에 이를 수 있으므로 충분히 관찰하고, 이상이 확인되는 경우에는 투여를 중지하는 등 적절한 처치를 한다.

11) 기타

요실금, 여성형유방, 때때로 발열, 드물게 인두이화감, 안정피로, 부종이 나타나는 경우에는 감량, 휴약 등 적절한 처치를 한다.

12) 유사약물에서 보고된 중대한 이상반응

(1) 테가푸르 제제(테가푸르, 테가푸르·우라실 등)에 의해 피부점막안증후군(스티븐스-존슨증후군), 중독성표피괴사용해(리엘증후군), 출혈성 빈혈, 전격성간염 및 간경변 같은 중증 간장애(장기간 치료 시), 안정협심증, 심근경색, 부정맥(심실성빈맥 등 포함), 급성신부전, 신증후군이 나타날 수 있다는 보고가 있으므로 충분히 관찰하고, 이상이 확인되는 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.

(2) 플루오로우라실의 정맥투여에 의해 울혈성심부전, 심근경색, 안정협심증, 급성신부전 등 중증 신장애, 흉통, 심전도이상(ST 상승, T파 역전 등), 쇽, 아나필락시양 반응이 보고되었다.

5. 일반적 주의

1) 골수기능억제 등 중증 이상반응이 나타날 수 있으므로, 정기적인(특히 투여 초기에는 자주) 임상검사(혈액검사, 간기능·신기능검사 등)를 실시하는 등 환자의 상태를 충분히 관찰한다. 이상이 확인되는 경우에는 감량, 휴약 등 적절한 처치를 한다. 또한 사용이 장기화되면 이상반응이 심해지며 오래 지속될 수 있으므로 신중히 투여한다.

2) 감염증, 출혈경향의 발현 또는 악화에 충분히 주의한다.

3) 소아 및 생식가능 연령의 환자에게 투여할 필요가 있는 경우에는 성선에 대한 영향을 고려한다.

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

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) 플루오로우라실의 분해효소인 디히드로피리미딘 탈수소효소[dihydro

-pyrimidine dehydrogenase(DPD)]가 결핍된 환자에게 플루오로우라실계 약물을 투여한 경우 치료 초기에 중증 이상반응(구내염, 설사, 혈액장애, 신경계 장애 등)이 나타났다는 보고가 있다.

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

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) 다음 약물과 병용투여 시 주의한다.

(1) 다른 항암제

이상반응을 상호증강시켜 혈액장애(골수기능억제 등) 및 소화기장애와 같은 이상반응이 증가될 수 있으므로 환자를 충분히 관찰하며, 이상이 확인되는 경우에는 감량, 휴약 등 적절한 처치를 한다.

(2) 페니토인

페니토인의 혈중 농도가 상승하여 페니토인 중독(구역·구토, 안구진탕, 운동장애, 어지러움, 구음(構音)장애, 의식장애 등)이 발생할 수 있으므로, 이상이 확인되는 경우에는 투여를 중지하는 등 적절한 처치를 한다.

(3) 와파린칼륨

기전은 밝혀지지 않았지만 이 약은 와파린칼륨의 작용을 증강시킬 수 있으므로 응고인자상의 변화에 주의해야 한다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 동물실험(랫트)에서 기형유발이 보고되었으므로 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성에게는 투여하지 않는 것이 바람직하다.

2) 동물실험(랫트)에서 유즙 중으로의 이행이 보고되었으므로 수유부에게 투여할 경우에는 수유를 중지시킨다.

8. 소아에 대한 투여

저체중출생아, 신생아, 영아, 유아 또는 소아에 대한 안전성이 확립되어 있지 않다.

9. 고령자에 대한 투여

고령자는 간기능·신기능 등 생리기능이 저하되어 있는 경우가 많아 이상반응이 나타나기 쉬우므로 용량 및 투여간격에 유의하는 등 환자의 상태를 관찰하면서 신중히 투여한다.

10. 적용상의 주의

약물 교부시 : PTP포장의 약물은 PTP시트로부터 꺼내어 복용하도록 지도한다(PTP시트를 먹게 되면, 딱딱한 예각부가 식도점막을 찔러 천공이 야기되어 종격동염 등의 중증 합병증이 병발될 수 있다.)(해당제제에 한함).

11. 기타

1) 이 약을 개에게 대량(10 mg/kg 이상) 경구투여한 경우, 뇌실질내에서 다공성변화, 뇌·척수에서 소출혈소가 확인되었다는 보고가 있다.

2) 마우스를 이용한 소핵시험에서 1,500 mg/kg 및 3,000 mg/kg의 용량으로 복강투여 했을 때 골수세포 분화시의 염색체 절단에 기인한 소핵생성이 유의하게 증가하였으며, 포유류 배양세포를 이용한 염색체 이상 시험에서도 대사활성화 존재 및 부재시에 $5x10^{-5}$ ~ $8x10^{-4}$M 농도범위에서 염색체 구조이상을 일으켰다는 보고가 있다.

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