사용상의주의사항

1. 경고

1) 류마티스 관절염 또는 건선의 치료에서 이 약은 일주일에 한 번만 복용(투약)하여야 한다. 이 약 사용 시 투약 오류는 사망을 포함한 심각한 부작용을 유발할 수 있으므로 주의 깊게 효능효과, 용법용량 및 사용상의 주의사항을 살펴보아야 한다.

2) 메토트렉세이트, 플루오로우라실 교대요법은 고도의 위험성을 수반하므로 투여 중 및 투여 후 일정기간은 환자를 의사의 감독 하에 두어야 한다. 또한 긴급한 경우에는 충분하게 조치할 수 있는 의료시설 및 항암화학요법에 충분한 경험을 가진 의사로서 본 요법이 적절하다고 판단되어지는 증례에 대해서만 한다. 더욱이 본 요법의 개시에 있어서는 효능·효과, 용법·용량, 사용상의 주의사항을 충분히 숙독해야 한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것.

1) 이 약 성분에 대해 중증 과민반응의 병력이 있는 환자

2) 신장애 환자

3) 간장애 환자

4) 흉수, 복수 등이 있는 환자(흉수, 복수 등의 장기간 저류 시 독성이 증강될 수 있다.)

5) 다음과 같은 상태의 건선 또는 류마티스 관절염 환자

(1) 골수형성부전, 백혈구감소증, 혈소판감소증, 심한 빈혈과 같은 기존의 혈액질환 환자

(2) 면역결핍증의 명백한 또는 실험실적 증거가 있는 환자

(3) 알코올중독, 알코올성 간질환, 만성적 간질환 환자

6) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성 및 수유부

7) 아시트레틴을 투여중인 환자(「6.상호작용」항 참조)

8) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다.

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.

1) 설사 또는 궤양성 구내염 환자(장천공으로 인한 출혈성 장염과 사망을 초래할 수 있다.)

2) 위궤양 또는 궤양성 대장염 환자

3) 혈액학적 이상, 악성 또는 기존의 조혈 손상 환자

4) 골수기능억제 환자

5) 수두 환자(치명적인 전신장애가 나타날 수 있다.)

6) 감염증의 합병증이 있는 환자

7) 정신적 장애 환자

8) 소아

9) 고령자

4. 이상반응

1) 쇽 : 드물게 쇽, 아나필락시양 증상(냉감, 호흡곤란, 혈압저하 등)이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하여 이상이 확인되는 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.

2) 소화기계

(1) 출혈성장염, 괴사성장염 등 중증 장염이 나타날 수 있으므로 충분히 관찰하고, 복통, 설사 등의 증상이 나타나면 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.

(2) 구역, 구토, 구내염, 식욕부진, 설염, 구진종창, 소화관궤양 · 출혈, 혈변, 장폐색이 나타날 수 있으므로 증상에 따라 적절한 처치를 한다.

(3) 췌장염이 나타날 수 있으므로 충분히 관찰하고, 복통, 설사 등의 증상이 나타나면 환자의 상태를 충분히 관찰하여, 이상이 확인되면 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.

3) 호흡기계 : 간질성폐렴, 폐섬유증 등이 나타나면 충분히 관찰하고 발열, 기침, 호흡곤란 등의 호흡기 증상이 나타났을 경우에는 즉시 흉부X선 검사 등을 실시하고, 이 약 투여를 중지함과 동시에 부신피질 호르몬제의 투여 등의 적절한 처치를 한다. 폐포출혈, 수막강투여 후 급성 폐부종이 보고되었다.

4) 정신신경계 : 두통, 졸음, 시야흐림, 실어증, 불완전마비, 마비, 경련, 혼수, 치매, 경부 및 둔부긴장, 등통증, 지각 이상/감각 저하(매우 드물게) 등이 나타날 수 있다.

5) 생식기계 : 무정자증, 난소기능부전, 월경부전, 불임, 유산, 태아기형, 질소혈증, 난자생성 또는 정자발생 결손, 질염, 질궤양 등이 나타날 수 있다.

6) 혈액계 : 범혈구 감소, 무과립증상(전구증상으로서 발열, 인후통, 인플루엔자유사 증상이 나타날 수 있다.), 빈혈, 백혈구감소증, 혈소판감소증, 패혈증, 저감마글로불린혈증 등의 골수억제 증상이 나타날 수 있다. 자주 혈액검사를 하는 등 환자의 상태를 충분히 관찰하고, 이상반응이 확인되면 감량, 휴약 등의 적절한 처치를 한다. 또한 과립구감소증과 발열이 나타나면 즉시 검사를 하고 비경구용 광범위 항생제를 투여하는 등 적절한 처치를 한다. 림프증식성 질환(메토트렉세이트 치료 중단 환자 중 림프증식성 질환에 대해 몇 건의 개별 보고가 있었다.)이 나타날 수 있다.

7) 간장 : 간장애(AST, ALT, ALP의 상승), 황달, 지방간, 간조직괴사 등의 증상이 나타날 수 있으며 중증 간장애인 전격성간염, 간부전, 간조직 섬유화, 간경변이 나타날 수 있고 이러한 경우 자주 간기능 검사를 하고, 이상이 확인되면 투여를 중지하는 등 적절한 처치를 한다. 만성투여로 인해 사망을 초래할 수 있다.

8) 신장 : 신부전, 방광염, 혈뇨, BUN 또는 크레아티닌치의 상승 등이 나타날 수 있다. 또한 골육종 치료를 위해 투여된 이 약 고용량에 의해 급성신부전이 발생할 수 있다. 중증 신장애로서 급성신부전, 요세관괴사, 중증 신장병증이 나타날 수 있으므로 이러한 경우 자주 신기능 검사를 하고, 이상이 확인되면 투여를 중지하는 등 적절한 처치를 한다.

9) 과민반응 : 의식장애, 혈압강하, 빈맥, 마비감, 재채기, 호흡곤란, 흉부불쾌감, 냉·발한 등의 증상이 나타날 수 있으므로 이러한 증상이 나타나면 적절한 처치를 한다.

10) 피부 : 피부점막안증후군(스티븐슨-존슨증후군), 중독성표피괴사용해(리엘증후군)가 나타날 수 있으므로 충분히 관찰하고 광과민반응, 발열, 발진, 두드러기, 가려움, 홍반성피진, 홍반, 색소침착, 탈색, 피하반상출혈, 여드름, 탈모, 모세혈관 확장증, 절창, 안충혈, 피부 박탈/박탈피부염(빈도불명) 등이 나타나는 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.

11) 감염증 : 뉴우모시스리스카리니 폐렴, 폐렴, 패혈증, 거대세포바이러스 감염증, 대상포진 등 중증 감염증이 나타날 수 있으므로 환자의 상태를 충분히 관찰하고 이상이 확인되면, 이 약의 투여 중지, 항생제, 항균제의 투여 등 적절한 처치를 한다.

12) 뼈 : 골다공증이 나타날 수 있으므로 환자를 충분히 관찰하고, 골밀도 감소 등의 이상이 확인되면 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다. 턱골괴사(림프증식성 질환에 의한 2차 질환)가 나타날 수 있다.

13) 기타 : 권태감, 이하선염, 결막염, 방광염, 관절염, 근육통, 당뇨병, 돌연사망, 부종(빈도불명) 등이 나타날 수 있다.

14) 국내 시판 후 수집된 중대한 이상사례 분석·평가 결과 확인된 이상사례는 다음과 같다. 다만, 이로서 곧 해당성분과 다음의 이상사례 간에 인과관계가 입증된 것을 의미하는 것은 아니다.

- 감염 : B형간염 재활성화

5. 일반적 주의

1) 골수기능억제, 간·신기능검사, 요검사 등을 실시하는 등 환자의 상태를 충분히 관찰한다. 또한 이상이 나타나는 경우에는 감량, 휴약 등의 적절한 처치를 한다. 장기간 사용하는 경우 이상반응이 심하게 지속적으로 나타날 수 있으므로 신중히 투여해야 한다.

2) 감염증, 출혈경향 등의 발현 또는 악화에 주의하고 이상이 확인되면 투여를 중지하고 적절한 처지를 한다.

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

4) 이 약 투여에 의한 신장애는 주로 이 약의 성분과 7-hydroxy methotrexate의 결정이 신세뇨관에 침착되어 나타나는 것이므로 약물의 결정화를 방지하기 위해 요의 알칼리화, 충분한 수분공급, 요를 통한 배설 등을 고려하고 혈중농도와 혈청크레아티닌치의 측정 등을 세심하게 관찰한다.

5) 이 약 투여에 의해 유발된 폐질환은 위험한 장애가 될 수 있으며, 이는 치료도중 어느 때에도 급성으로 나타날 수 있다. 7.5 ㎎/week의 저용량 투여에서도 보고된 바 있으며 이는 항상 완전하게 가역적인 것이 아니다.

또한 폐질환이 의심되는 경우 baseline measurement와 같은 폐기능 검사가 유용하다.

메토트렉세이트에 의한 폐포출혈이 보고되었다. 이 사례는 또한 혈관염 및 기타 동반 질환과 연관이 있을 수 있다. 폐포출혈이 의심되는 경우 신속히 처치해야 한다.

6) 저용량을 장기간 투여하는 경우 특히 간독성을 일으킬 수 있으므로 간기능 검사를 주기적으로 실시하고 이상이 나타나면 최소 2주간 투여를 중지한다.

7) 이 약은 정자 또는 난자 생성에 영향을 미쳐 생식 기능을 가역적으로 감소시킬 수 있으므로 최소한 이 약 투여 중지 후 6개월 동안은 임신을 피해야 한다.

8) 척수강내 투여 후 특히 뇌에 대한 방사선요법을 병용한 경우 백색질뇌증(leucoencephalopathy)이 관찰되었다.

9) 이 약은 면역억제기능을 지니므로 백신의 면역학적 반응을 감소시킬 수 있다. 생백신과 병용투여하는 경우 심한 항원반응이 발생할 수 있다.

10) 혈액성분의 심한 감소가 나타나면 즉시 투여를 중지하고 수혈 또는 가역적 장벽 간호(reverse barrier nursing)와 같은 보조요법을 실시한다.

11) 저용량에서도 조혈인자(hemopoietin) 억제가 갑자기 나타날 수 있다.

12) 메토트렉세이트를 투여받은 환자에게서 진행다초점백색질뇌증(PML)이 보고되었으며, 대부분 여타의 면역억제제를 병용 투여하고 있었다. 진행다초점백색질뇌증은 치명적일 수 있으므로, 신경계 증상 발병 또는 악화된 면역억제 환자의 진단 시에 진행다초점백색질뇌증을 고려해야 한다.

13) 메토트렉세이트를 투여받은 환자에게서 광과민반응이 관찰되었다. 의학적으로 지시되지 않는 한 강렬한 햇빛이나 자외선에 노출되는 것은 피하고 강렬한 햇빛으로부터 자신을 보호하기 위해 적절한 자외선 차단제를 사용해야 한다.

6. 상호작용

1) 다음 약물과 병용투여하는 경우 신세뇨관에서의 메토트렉세이트 수송 기능이 감소되고 그 결과 배설이 지연되어 이 약의 작용이 증강되거나 독성이 증가될 수 있으므로 병용투여하는 경우에는 신중히 투여한다. : 설폰아미드계 약물, 테트라사이클린, 클로람페니콜, 페니토인, 바르비탈산 유도체, 아미노안식향산, 프로피온산, 소염제, 치아지드계 이뇨제, 프로베네시드, 설핀피라존, 페니실린

2) 이 약은 광범위한 단백 결합 능력을 가지고 있으며 이는 살리실산, 페닐부타존, 이뇨제, 당뇨병용제, 페니토인, 설폰아미드계, 테트라사이틀린, 클로람페니콜, p-aminobenzoic acid, 산성 소염제와의 병용에 의해 대체될 수 있으므로 독성이 증가될 수 있다.

3) 드물게 코트리목사졸은 이 약의 작용을 증강시킬 수 있으므로 주의한다.

4) 코트리목사졸과 같은 엽산 길항제와의 병용투여는 드물게 급성 거대적혈모구 범혈구감소증의 원인이 되었다는 보고가 있다.

5) 엽산을 함유하는 비타민 제제 또는 엽산 유도체는 이 약의 효능을 감소시킬 수 있다.

6) 임상적으로 필요하다고 고려될 경우를 제외하고(이런 경우 환자는 계속 모니터링 하여야 한다.) 잠재적 신독성, 간독성(알코올을 포함)을 갖는 다른 약물과 이 약의 병용은 피해야 한다.

7) 알코올 음료와 acitretin(경구 retinoid effective)을 병용 섭취한 경우 acitretin으로부터 etretinate(경구 retinoid)가 형성된다고 추정되는 자료가 있다. 그러나 알코올과 병용 섭취 없이도 etretinate가 형성되는 것을 배제할 수 없다. 이 약의 혈청 수치는 acitretin 대사체인 etretinate에 의해 증가될 수 있고 병용 투여 후 중증 간염이 보고되었으므로 이 약과 아시트레틴을 병용투여하지 않는다. (「2. 다음환자에는 투여하지 말 것」항 참조)

8) 프로베네시드에 의해 이 약의 신장 배설이 저해되므로 이 약의 이상반응(골수억제, 간 · 신장 · 소화관장애, 혈액장애 등)이 증가될 수 있으므로 자주 임상검사를 하는 등 충분히 관찰하고 이상이 확인되면 감량 · 휴약 등의 적절한 처치를 한다. 또한 이 약의 길항제인 로이코보린을 투여한다.

9) 아산화질소 마취는 엽산 의존 대사 경로에서 구내염, 골수억제 및 신경독성과 같은 독성을 잠재적으로 유발하는 메토트렉세이트의 효과를 증가시킨다. 메토트렉세이트를 투여받는 환자에게 아산화질소 마취와 병용을 피한다. 최근에 아산화질소를 투여 받은 이력이 있는 환자는 메토트렉세이트를 투여할 때 주의한다.

10) 레프루노미드에 의해 이 약의 이상반응(골수억제, 간 · 신장 · 소화관장애, 혈액장애 등)이 증가될 수 있으므로 자주 임상검사를 하는 등 충분히 관찰하고 이상이 확인되면 감량 · 휴약 등의 적절한 처치를 한다. 또한 이 약의 길항제인 로이코보린을 투여한다.

11) 비스테로이드 소염제(NSAIDs) 및 살리실산 : 비스테로이드 소염제(NSAIDs) 및 살리실산과의 병용투여로 신세뇨관에서 이 약의 배설이 지연되어 치명적인 이 약의 혈액학적 독성이 증가될 수 있으므로 항암요법으로 사용하는 고용량의 이 약과는 병용투여하지 않으며, 저용량의 이 약과 병용투여 시 신중히 투여하여야 한다.

12) 아스피린 : 아스피린과의 병용투여로 신세뇨관에서 이 약의 배설이 지연되어 치명적인 이 약의 혈액학적 독성이 증가될 수 있으므로 고용량의 이 약(15mg/주 이상)을 투여할 경우 아스피린과 병용투여하지 않으며, 저용량의 이 약과 병용투여 시에는 신중히 투여하여야 한다.

13) 레비티라세탐 : 레비티라세탐과 메토트렉세이트의 병용투여는 메토트렉세이트의 청소율을 감소시켜 혈중 메토트렉세이트 농도를 잠재적으로 독성 수준으로 증가/연장시킨다고 매우 드물게 보고 되었다. 두 약물을 병용하는 환자의 경우 레비티라세탐과 메토트렉세이트의 혈중 농도를 주의 깊게 모니터링 하여야 한다.

14) 혈액 독성 약물을 추가로 투여하면 메토트렉세이트의 심각한 혈액 독성 효과가 증가할 수 있으므로 병용투여를 피해야 한다. 특히 노인 환자의 경우 메타미졸과 메토트렉세이트를 동시에 투여하면 메토트렉세이트의 혈액 독성 효과가 증가할 수 있다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 특히 임신 1기에 이 약을 투여 받은 임부에서 유산, 태아사망 및/또는 선천기형이 나타났다. 임부의 건선 또는 류마티스관절염의 관리에서 이 약의 사용은 금기이다. 동물 실험에서 기형유발 작용이 보고되어 있으므로 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성에는 투여하지 않는다.

메토트렉세이트는 강력한 기형유발 물질로 유산, 태내 성장 억제, 선천성 기형 위험을 증가시킨다.

• 자연유산 발생율은 저농도(30mg/주)에 노출된 임부 42.5%에서 보고되어 다른 약을 투여한 동일 질병 환자에서 22.5%로 보고된 것보다 높았다.

• 주요 기형 발생율은 저농도(30mg/주)에 노출된 임부 6.6%에서 보고되어 다른 약을 투여한 동일 질병 환자에서 4%로 보고된 것보다 높았다.

임신 중 30mg/주 이상의 농도에 노출된 정보는 부족하나 자연유산과 선천성 기형에 대한 위험은 더 높을 것으로 추정된다.

이 약을 투여 받은 환자에게서 난자형성 또는 정자발생이상, 일시적 정자부족증, 월경기능장애, 불임증이 나타났다는 보고가 있다.

2) 여성 환자들은 메토트렉세이트 치료기간 동안 임신하지 않도록 한다. 치료기간 및 치료 후 6개월 이내 임신한 여성의 경우 메토트렉세이트 치료와 관련하여 태아의 부작용 위험성에 관한 의학자문을 구해야한다. 그리고 태아의 정상적인 발달을 확인하기 위해 초음파 검사가 시행되어야 한다. 치료 시작 전, 가임여성에게 메토트렉세이트가 유발하는 기형 위험성에 대해 알려야 하며 임신 가능성은 임신 테스트 같은 적절한 조치를 취해 확실히 배제해야 한다. 여성 환자는 임신예방과 계획에 대해 상담해야한다. 무엇보다도, 가임 여성 환자는 메토트렉세이트 치료기간 및 치료 후 최소 6개월간은 효과적인 피임을 해야만 한다.

3) 남성 : 정자에 메토트렉세이트가 존재하는지 알려지지 않았다. 이 약은 동물실험에서 유전독성을 보이지 않았지만 정자에 대한 유전독성은 제외할 수 없다. 제한적인 임상 결과에서 저농도(30mg/주 이하)투여는 기형 또는 유산 위험을 증가시키지 않았다. 이 보다 높은 농도에서 기형과 유산에 대한 충분한 자료가 없다. 예방조치로 남성환자는 투약 중 그리고 투약 중지 후 6개월까지 피임해야 한다.

4) 이 약은 모유 중으로 분비되므로 수유부에게는 투여하지 않는다. 부득이하게 투여하는 경우에는 수유를 중지한다.

8. 소아에 대한 투여

미숙아, 신생아, 영아(1세 미만), 소아에 대한 안전성은 확립되어 있지 않다(사용경험이 적다).

9. 고령자에 대한 투여

고령자에 대한 임상 약리는 연구되지 않았으며 이들은 엽산 저장량이 적고 간 및 신기능이 저하되어 있으므로 비교적 저용량을 투여하고 독성의 초기 표시에 대하여 자세히 모니터링 한다.

10. 임상검사치에의 영향

설파메톡사졸·트리메토프림 복합제를 병용투여할 경우 2수소엽산환원효소(dihydrofolate reductase: DHFR)를 이용한 이 약의 농도 측정 시 높은 수치를 나타낼 수 있으므로 주의해야 한다.

11. 과량투여시의 처치

부주의하여 과량투여된 이 약은 로이코보린에 의해 중화되고 독성이 감소될 수 있으므로 로이코보린을 즉시 주사한다. 동량 또는 그 이상으로 정맥주사하거나 일시(bolus) 주사한다. 이 약과 로이코보린 투여시간 간격이 클수록 독성을 경감시키는 로이코보린의 효과는 감소하므로 늦어도 1시간 이내에 투여한다. 특히 대량투여 시 로이코보린 투여 기간과 적정용량을 결정하기 위하여 반드시 이 약의 혈중 농도를 측정한다. 대량투여의 경우에는 이 약과 이 약의 대사산물이 신세뇨관에 침착되는 것을 방지하기 위해 수분 공급과 요의 알칼리화를 한다. 혈액투석 또는 복막투석 모두 이 약을 제거시키지 못한다. 그러나 환자에 대하여 주의 깊게 관찰하여 수혈, 신장투석, 가역적 장벽 간호 등의 보조요법을 실시한다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 소아의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

2) 다른 용기에 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질유지 면에서 바람직하지 않으므로 주의한다.