사용상의주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 중증의 신·간장애 환자

2) 중증의 감염 환자

3) 아이다루비신 또는 이 약의 다른 성분, 다른 안트라사이클린 계열 또는 안트라센디온 계열의 약물에 과민한 환자

4) 중증의 심근부전 환자

5) 최근에 심근경색을 경험한 환자

6) 중증의 부정맥 환자

7) 지속적인 골수억제 환자

8) 이전에 아이다루비신 및/또는 다른 안트라싸이클린 및 안트라센디온 계열 약물을 최대 누적 용량으로 치료받은 환자

2. 이상반응

1) 골수·혈액 : 심각한 골수억제가 이 약의 치료와 관련된 주요 독성이다. 백혈구 감소와 호중구 감소는 종종 심각하며 혈소판 감소와 빈혈이 또한 일어날 수 있다. 골수 ·혈액학적 독성의 임상적인 결과로 열, 감염, 패혈증, 패혈성 쇽, 출혈, 조직 저산소증, 사망이 일어날 수 있다. 이외 혈관계 이상으로 출혈, 홍조, 정맥염, 쇽, 혈전정맥염, 혈전색전증이 보고되었다.

2) 순환기계 : 안트라사이클린으로 유도된 심독성은 급성 또는 만성으로 발현되어질 수 있다. 초기 아이다루비신의 심독성은 빈맥과 심전도 부전, 예를 들면, 비-특이성 ST-T 파장변화로 이루어지나 다른 부정맥도 보고되었다. 악성의 심장율동부정을 제외하고, 이러한 효과는 일반적으로 만성 심독성의 순차적인 발전의 예견이 아니며, 임상중요성은 거의 없고 일반적으로 이 약의 치료중지 요인은 아니다. 만성 심독성은 임상적으로 방실부전, 울혈성 심부전[소화불량, 폐부종, 의존성(예를 들면, 무릎)부종, 간비대증, 복수, 흉막유출, 갤럽리듬과 같은]의 증후/신호에 의해 발현되어진 특정적인 심근질환으로 나타난다. 방실차단, 각차단, 울혈성 심부전, 심근염, 심장막염, 동성빈맥, 부정빈맥 등이 보고되었다. 무증상성 좌심실 박출률 감소, ECG 비정상이 나타날 수 있다.

3) 소화기계 : 천공을 동반한 중증의 소장결장염(호중구 감소 소장결장염)과 소화기계 궤양/미란 또는 출혈이 보고 되었다. 천공의 가능성은 중증 복통을 호소하는 환자에서 고려된다. 복통 또는 타는 듯한 느낌 등이 보고되었으며, 대사 및 영양 장애로 식욕부진, 탈수, 고요산혈증이 보고되었다.

4) 양성, 악성 및 비특이적 신생물 : 이차성 백혈병(급성 골수성 백혈병(AML), 골수이형성증후군(MDS))

5) 피부 및 피하조직 : 말단 홍반, 탈모, 방사선 조사 피부의 과민반응(radiation recall reaction), 국소 독성, 발진/가려움, 피부변화, 피부 및 손톱의 색소침착, 두드러기

6) 기타 : 대부분의 환자에서 가역성 탈모증, 급성 구역, 구토, 치료개시 후 3~10일에 나타나는 주로 구강점막을 포함한 점막염, 식도염, 설사, 발열, 오한, 발적, 간효소 및 빌리루빈의 증가(약 20~30%), 이 약 단독투여나 시타라빈 병용 투여 시 중증 감염이 나타날 수 있다. 이 약 투여 후 1~2일 동안 뇨가 붉은색을 나타내기도 하나 주의하지 않아도 됨을 환자에게 일러주어야 한다. 이 외에 아나필락시스 반응이 나타날 수 있다.

7) 의약품 시판 후 이상사례 보고자료(1989-2016년)를 토대로 실마리정보 분석·평가 결과 새로 확인된 이상사례는 다음과 같다. 다만, 이로서 곧 해당성분과 다음의 이상사례 간에 인과관계가 입증된 것을 의미하는 것은 아니다.

- 혈액 및 림프계-범혈구감소증

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

- 호흡기계 : 폐렴

3. 일반적 주의

1) 이 약은 진단 및 처치시설이 갖추어진 기관에서 항악성종양제 화학요법의 경험이 있는 의사의 감독 하에 투여해야 한다.

2) 이 약은 매우 유독하므로 분말과 용액 모두 주의하여 취급하고 투여해야 한다. 가루나 증기를 흡입하거나 피부 또는 눈과 같은 점막에 닿았을 때 눈의 경우 즉시 물로 충분히 씻어낸 후 안과 진찰을 받아야 하고 피부 접촉 시 15분 이상 충분한 물로 씻어야 한다.

3) 이 약은 이전의 약물요법 또는 방사선요법에 의해 골수억제가 나타난 환자에게는 치료상의 유익성이 위험성을 상회한다고 판단되지 않는 한 투여하지 않는다. 심질환, 고용량의 안트라사이클린 또는 다른 심독성이

있는 약물로 치료받았던 환자에게 이 약 투여 시 심독성이 증가할 수 있으므로 치료개시 전에 치료상의 유익성이 위험성을 상회하는지 조심스럽게 평가한다. 다른 세포독성제제와 마찬가지로 이 약은 변이원성을 가지고 있으며 랫트에 대해 발암성이 있다.

4) 골수 : 이 약은 강한 골수억제제이다. 골수억제(주로 백혈구)는 이 약의 치료량을 투여 환자에서 발생한 것이며 과립구, 적혈구 및 혈소판을 포함하여 신중한 혈액학적 검사가 필요하다. 중증의 골수억제의 기간동안 감염과 출혈에 기인한 사망이 보고되었다. 약물의 내성을 모니터링하고 환자를 약물독성에서 보호, 유지하기 위한 실험실적 기기와 보조적 수단이 갖추어져 있어야 하고, 중증의 출혈상태 및 또는 중증의 감염은 빨리 유효하게 치료한다.

5) 심장 : 치명적인 울혈성 심부전에 의해 나타나는 심근독성, 급성 생명 위협성 부정맥 또는 기타 심근질환은 치료 중 또는 치료 후 수 주 동안 나타날 수 있다. 디기탈리스 및 이뇨제 투여, 염류제한 및 휴식이 필요하다. 다른 안트라사이클린계에서 나타나는 형태의 심독성을 최소화하기 위해 치료기간 중 주의깊게 심기능 검사를 실시한다. 종격동-심막에 대해 방사능치료 경력이 있는 환자, 다른 강한 심독성 제제에 의한 치료경력이 있는 환자 또는 질환(빈혈, 골수억제, 감염, 백혈병, 심막염 또는 심근염)에 의한 특별한 임상증세를 갖는 환자에서 이러한 심근독성의 위험성은 더 높아질 수 있다. 심근내막생검이 안트라사이클린으로 유도된 심근병을 관찰하기에 가장 적절한 진단방법이나 이러한 침습적인 관찰은 일반적으로 쉽게 이행되지 않는다. 이 약의 치료동안 심기능 평가의 일반적인 방법은 심전도와 좌심실분출분획(LVEF)이다. 심전도의 변화가 일반적으로 일시적인 독성의 지표이나 안트라사이클린에 의해 야기된 심근질환은 지속적 QRS감소, 수축시간간격(PEP/LVET)의 정상한계이하의 증가, 치료 전 초기치료부터 좌심실 분출량(LVET)의 감소 등과 관련 있다. 심전도 또는 심장초음파촬영 및 좌심실분출량측정은 치료개시 전 및 이 약 치료 중 실시한다.

심독성 위험 인자들에는 활동성 또는 잠재성 심혈관 질환, 종격동/심막 부위의 방사선 치료를 병행 또는 선행한 경우, 이전에 다른 안트라사이클린계 또는 안트라세네디온계 약물 치료를 한 경우, 심장수축력 억제 약물 또는 심독성이 있는 약물(예. 트라스투주맙 Trastuzumab) 병용 등이 포함된다. 아이다루비신을 포함한 안트라사이클린계 약물은 환자의 심기능을 주의깊게 모니터링하지 않는 한 다른 심독성이 있는 약물과 병용 투여해서는 안된다. 다른 심독성이 있는 약물, 특히 트라스투주맙과 같이 반감기가 긴 약물의 경우 이 투여를 중단한 이후에 안트라사이클린계 약물을 투여받는 환자 역시 심독성 발생 위험성이 높아질 수 있다. 트라스투주맙의 반감기는 약 28.5일 이며 24주까지는 체내 순환되면서 잔류할 수도 있다. 따라서, 가능한 경우, 트라스투주맙 투여 중단 후 24주까지는 안트라사이클린을 기본으로 하는 치료를 피해야 한다. 만약 그 전에 안트라사이클린을 사용하는 경우 심기능에 대해 주의깊게 모니터링 할 것을 권고한다.

유아 및 소아에서, 안트라사이클린-유도 심독성에 대한 감수성이 더 크게 나타났으며, 장기간의 심장 기능에 대한 평가가 수행되어야 한다.

6) 간 및 신기능 평가 : 간 및 또는 신기능 손상은 아이다루비신의 분포에 영향을 미칠 수 있으므로 간 및 신기능은 일반적인 임상실험실적(혈청빌리루빈 및 혈청크레아티닌)으로써 치료 전과 치료 중에 측정한다. 다수

의 제 3기 임상실험에서 빌리루빈 및 또는 크레아티닌의 혈청치가 2mg%를 초과하여 투여를 중단했다. 빌리루빈 및 크레아티닌치가 1.2~2.0mg%인 경우는, 투여량을 50% 감소시킨 다른 안트라사이클린계를 사용했다.

7) 이 약에 의한 치료는 환자를 세밀히 관찰하고 실험실적으로 검사를 실시한 후 시행한다. 고령자는 재생불량성 기간동안 체력유지에 유효한 지지요법을 받는다. 백혈병 세포의 급속한 용해에 의한 과요산혈증이 2차적으로 유도된다. 과요산혈증이 유도된 경우 혈증 요산치를 검사하여 적절한 치료를 시작한다. 전신감염의 경우는 치료 전에 감염상태를 조절하기 위해 적절한 측정을 해야 한다.

8) 이 약은 의사의 감독 하에서 입원환자에게 투여되어야 하므로 치료받는 동안 환자는 운전 또는 다른 기계적인 조작을 하지 않는다. 운전 또는 기계조작에 대한 영향은 전신적으로 평가되지 않았다.

9) 감염성 및 출혈성 합병증이 나타날 수 있으므로 충분히 주의한다.

10) 소아 및 생식 가능한 연령의 환자에 투여할 필요가 있을 경우에는 성선에 대한 영향을 고려한다.

11) 이차성 백혈병 : 이약을 포함하여, 안트라사이클린을 투여받은 환자에게서 전백혈병 상태를 동반하거나 동반하지 않은 형태의 이차성 백혈병이 보고되었다. 이차성 백혈병은 이 약물들을 DNA-손상 기전의 항악성 종양제와 병용한 경우, 세포독성 치료제로 과도한 전처치를 한 경우, 또는 안트라사이클린 약물 용량을 증량한 경우에 더 빈번하게 나타났다. 이 백혈병은 1-3년의 잠복기 후에 나타날 수 있다.

12) 면역억제/감염에 대한 감수성 증가 : 이 약을 포함한 화학요법제 투여로 면역이 약화된 환자에게 생백신 또는 약독화백신을 투여하면 중증 또는 치명적인 감염을 일으킬 수도 있다. 이 약을 투여한 환자에게 생백신을 사용한 예방접종은 피해야 한다. 사백신 또는 불활화백신은 투여할 수 있으나, 백신의 반응이 약해질 수 있다.

4. 상호작용

1) 이 약은 강력한 골수억제제이며 유사작용이 있는 다른 약물을 사용하는 화학요법과 병용하면 추가적인 골수억제 효과, 특히 골수/혈액학적 영향과 위장관계 증상을 유도할 수 있다. 심독성을 유발할 가능성이 있는 다른 약물과의 병용 화학요법을 투여하는 경우 뿐만 아니라, 심장에 영향을 주는 다른 약물 (예. 칼슘채널 차단제)을 병용하는 경우에도, 치료 기간 동안 심장 기능을 모니터링해야 한다.

2) 병용 치료에 의해 유도되는 간 또는 신장 기능 변화는 이 약물의 대사, 약동학, 치료 효과 및/또는 독성에 영향을 줄 수 있다.

3) 이 약물과 방사선 요법을 병용하거나, 약물 치료 2-3주 전 이내에 방사선 요법으로 치료 시, 추가적인 골수억제 효과가 나타날 수 있다.

5. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 이 약이 임부에게 악영향을 미치는 지의 여부는 밝혀지지 않았다. 그러나 랫트에 대해(토끼는 나타나지 않음) 기형발생 및 태자독성이 있다. 그러나, 임신한 여성에 대한 적절한 대조 임상시험 결과는 없다. 임신 가능한 여성에게는 치료기간 동안 임신을 피하도록 해야 한다. 임신 중 이 약의 사용 또는 환자가 치료 중 임신한 경우에는 태아에 대해 해를 끼칠 수 있음을 인식시키고 이 약의 사용에 대한 결정은 반드시 의사 및 환자에 의해 이루어져야 한다. 이 약은 유익성이 태아에게 발생 가능한 위험을 상회할 때만 사용되어야 한다.

2) 이 약 또는 그 대사체가 유즙으로 분비되는지는 알려져 있지 않다. 치료 중 산모는 수유를 피하는 것이 바람직하다.

3) 이 약물은 사람의 정자에서 염색체 이상을 유발할 수 있다. 따라서, 이 약물로 치료 중인 남성은 효과적인 피임 방법을 사용해야 한다.

6. 과량 투여 시의 처치

1) 증상 : 투여 후 24시간 내에 급성 심근 독성을, 1～2주 이내에 중증의 골수억제를 일으킬 수 있다. 수개월 내에 안트라사이클린계에 의해 지연성 심부전이 나타날 수 있다.

2) 처치 : 지지요법을 목적으로 하며 수혈, 가역적 장벽간호(reverse-barrier nursing)와 같은 방법을 사용한다. 지연성 심부전은 환자를 세심하게 관찰하여 심부전 증후가 나타나면 일반적인 치료요법을 사용한다.

7. 적용상의 주의

1) 정맥 주사 부위에 혈관외 유출되면 중증의 국소조직괴사를 유발할 수 있다. 투여 중 지시를 따름으로써 주사부위의 혈전성 정맥염은 최소화할 수 있다. 주사부위가 쑤시거나 화끈거림은 약간의 유출을 의미하므로 주사를 중지하고 다른 정맥으로 재투여한다.

2) 알칼리용액과 지속적으로 투여 시 이 약의 효과를 감약시킬 수 있으므로 피해야한다.

3) 헤파린과 혼합시 침전이 형성될 수 있으므로 혼합을 피해야 한다.

4) 다른 약물과 혼합하는 것은 권장되지 않는다.

8. 보관 및 취급상의 주의사항

조제한 용액은 2～8°C에서 48시간, 20～25°C에서 24시간동안 안정하다. 그러나 일반적으로 2～8°C에서 24시간 이상 보관하지 않는다.