

메르캅토프린 성분제제

사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 이 약 및 이 약의 구성성분에 과민반응 환자
- 2) 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.(유당 함유 제제에 한함)

2. 이상반응

이 약에 의한 이상반응의 발현빈도를 정확하게 뒷받침할 수 있는 비교적 최근의 임상 자료는 없으나, 다음의 용어를 사용하여 발현빈도를 구분하였다. ; 매우 흔하게($\geq 10\%$), 흔하게($\geq 1\%$, $< 10\%$), 때때로($\geq 0.1\%$, $< 1\%$), 드물게($\geq 0.01\%$, $< 0.1\%$), 매우 드물게($< 0.01\%$)

- 1) 종양매우 드물게 2차성 백혈병 및 적수형성이상이 나타날 수 있다.염증성장질환 환자(허가받지 않은 적응증에 사용)를 대상으로 항-TNF(종양괴사인자) 제제와 병용 투여 시 매우 드물게 간비장 T-세포 림프종이 나타날 수 있다.
- 2) 혈액 및 림프계주요 이상반응으로 매우 흔하게 골수억제에 따른 백혈구감소증 및 혈소판감소증이 발생할 수 있으며, 범혈구 감소, 무과립구증, 빈혈 등의 골수억제가 나타날 수 있으므로, 자주 혈액검사를 실시하는 등 환자의 상태를 충분히 관찰하고, 이상이 확인되는 경우에는 감량, 휴약 등 적절한 처치를 한다.
- 3) 간 및 담도계흔하게 간독성 및 담즙정체, 드물게 간괴사가 나타날 수 있다. 이 약은 동물과 사람에서 간독성이 있으며, 사람에서 조직학적 소견으로 간괴사 및 담즙정체가 나타났다. 간독성의 발생은 다양하며 어떠한 용량에서도 발생할 수 있지만, 권장용량인 1일 체중 kg 당 2.5 mg 또는 1일 체표면적 m^2 당 75 mg을 초과했을 때 더 자주 발생한다. 간기능검사의 모니터링으로 간독성의 조기 검진이 가능하며, 대개 가역적이어서 치명적인 간손상이 발생한 경우를 제외하고는 즉시 이 약의 투여를 중단하면 소실된다.
- 4) 소화기계흔하게 구역, 구토, 염증성장질환 환자(허가받지 않은 적응증에 사용)에서 췌장염이 나타날 수 있다. 때때로 식욕부진, 드물게 구강궤양 및 췌장염(허가받은 적응증에 사용), 매우 드물게 장관궤양이 보고되었다.
- 5) 면역계드물게 관절통, 약물열과 피부발진, 매우 드물게 안면부종과 같은 과민반응이 나타날 수 있다.
- 6) 피부드물게 탈모증이 나타날 수 있다.
- 7) 생식기계매우 드물게 일시적인 정자부족증이 나타날 수 있다.
- 8) 감염 때때로 세균 감염, 바이러스 감염 및 호중구 감소와 관련된 감염이 나타날 수 있다.

3. 일반적 주의

- 1) 이 약은 활성 세포독성제이므로 이러한 제제의 투여경험이 있는 의사의 지시하에서만 사용되어야 한다.
- 2) 이 약은 백혈구감소증, 혈소판감소증 및 덜 빈번하게 빈혈을 초래하는 골수억제를 야기한다. 골수억제가 강하기 때문에 완화유도 동안 매일 혈구수를 검사하고, 유지요법기간 동안 혈액학적 매개변수들을 주의 깊게 모니터링한다.
- 3) 백혈구나 혈소판수가 치료중지 후에도 계속 감소할 수 있으므로 이러한 수치가 비정상적으로 크게 감소하는 최초 징후가 나타나는 경우 즉시 투여를 중지해야 한다. 초기에 이 약의 투여를 중지하는 경우 골수억제는 소실된다.
- 4) 이 약은 간독성이 있으므로 치료기간 동안 매주 간기능검사를 실시해야 하며, 간질환을 사전에 동반하거나 간독성의 가능성이 있는 다른 약물을 투여 중인 경우에는 더 자주 검사를 받는 것이 좋다. 황달이 나타나면 즉시 복용을 중지하도록 환자에게 지시한다.
- 5) 급성골수성백혈병의 완화유도 중 자주 상대성 골수무형성기가 잔존하므로 적절한 보조 대책을 활용하는 것이 중요하다.
- 6) 완화유도 중 급속한 세포용해가 나타났을 때, 요산 신병증의 위험과 함께 고요산혈증 또는 고요산뇨증이 진행되었는가에 대해 혈액 및 요중 요산수치를 모니터링해야 한다.
- 7) 이 약은 세포내 DNA에 작용하여 변이유발 및 발암가능성이 있으므로 치료 시 발암성의 위험을 고려해야 한다.
- 8) TPMT(Thiopurine Methyltransferase)의 유전적 결핍이 있는 환자들은 특히 이 약의 골수억제 효과에 감수성이 있으며, 이 약의 투여를 시작함에 따라 급격한 골수억제가 진행되기 쉽다. 이러한 문제들은 올살라진, 메살라진, 설파살라진과 같은 TPMT를 억제하는 약물들과의 병용투여에 의해 악화될 수 있다. 감소된 TPMT 활성과 2차성 백혈병 및 척수형성이 상과의 연관 가능성이 다른 세포독성제와 이 약을 병용투여하는 환자들에서 보고되었다. TPMT 결핍에 대한 몇몇 시험이 진행되었지만 이러한 시험들이 모든 환자에서 중증 독성의 위험성이 나타나는 것을 증명하지는 못했다. 그러므로 혈구수의 면밀한 모니터링이 요구된다.
- 9) 6-메르캅토프린 단독으로 사용할 때, 또는 코르티코스테로이드를 포함한 다른 면역억제제와 병용할 때 바이러스, 곰팡이, 세균 감염에 대한 감수성이 증가한다. 이는 중증 또는 비정형 감염 및 바이러스 재활성화를 포함한다. 감염성 질병과 합병증은 이 약으로 치료받지 않은 환자보다 치료받는 환자에게서 더 심각할 수 있다. 치료를 시작하기 전에 수두-대상포진 바이러스 노출된 적이 있는지와 감염이 되었는지 고려해야하며, 필요한 경우 확립된 진료 가이드라인에 기초하여 예방 및 치료할 수 있다. B 형 간염과 관련하여 치료 시작 전 혈액 검사를 고려해야한다. 혈액 검사에서 양성으로 확진된 경우에 확립된 진료 가이드라인에 기초하여 예방 및 치료할 수 있다. 호중구감소성 패혈증의 사례가 6-메르캅토프린을 투여받은 환자에서 보고되었다.
- 10) 유전적으로 NUDT15 변이 유전자를 가진 환자는 중증 6-메르캅토프린 독성에 대한 위험성이 증가한다. 이 환자, 특히 NUDT15 변이 동형접합체를 가진 환자에게 일반적으로 용

량 감소가 필요하다. 6-메르캅토프린으로 치료를 시작하기 전에 NUDT15 유전자형 검사가 고려될 수 있다. NUDT15c.415C>T의 빈도는 동양인의 경우 약 10%, 히스패닉의 경우 약 4%, 유럽인의 경우 약 0.2%, 아프리카 인의 경우 약 0%로 다양하다. 어떤 경우라도, 혈구 수치에 대한 면밀한 모니터링이 필요하다.

- 11) 운전 또는 기계조작능력에 이 약이 미치는 영향과 관련된 자료는 없다. 이러한 활동에 대한 이 약의 유해한 영향은 이 약의 약리효과로 예측될 수 없다.
- 12) 신장애 및/또는 간장애 환자신장애 및/또는 간장애 환자에게 이 약을 투여 시에는 주의해야 한다. 이들 환자에 대해서는 용량 감소를 고려해야 하며, 혈액학적 반응을 주의 깊게 모니터링 해야 한다.

4. 상호작용

- 1) 면역손상 환자에게 생백신 예방접종은 감염을 일으킬 가능성이 있으므로 권장되지 않는다.
- 2) 이 약은 티오구아닌과 교차내성을 나타낸다.
- 3) 골수억제가 1차 또는 2차 독성으로 나타나는 다른 약물과 병용투여 시 이 약의 감량이 요구된다.

4) 이 약에 대한 병용 약물의 영향

- ① 리바비린리바비린은 inosine monophosphate dehydrogenase (IMPDH) 효소를 억제하여, 활성 6-티오구아닌 뉴클레오티드의 생성을 감소시킨다. 6-메르캅토프린의 전구약물을 리바비린과 병용투여 시 중증의 골수억제가 보고되었다. 따라서 리바비린과 이 약의 병용투여는 권장되지 않는다. 리바비린은 이 약의 유효성을 감소시키고 독성을 증가시킬 수 있다.
- ② 골수억제제이 약을 다른 골수억제제와 병용투여 시 주의해야 한다. 혈액학적 모니터링에 근거하여 용량 감소가 필요할 수 있다.
- ③ 알로푸리놀/옥시푸리놀/티오푸리놀알로푸리놀, 옥시푸리놀 및 티오푸리놀은 xanthine oxidase의 활성을 억제하여, 생물학적 활성체인 6-thioinosinic acid의 생물학적 비활성체인 6-thiouric acid로의 전환을 감소시킨다.알로푸리놀, 옥시푸리놀 및/또는 티오푸리놀을 이 약과 병용투여 시, 이 약 상용량의 25%만 투여해야 한다.
- ④ 아미노살리실레이트In vitro 및 in vivo에서 아미노살리실레이트 유도체(예: 올살라진, 메살라진, 설파살라진)가 TPMT를 억제한다는 증거가 있으므로, 아미노살리실레이트 유도체와 병용투여 시 이 약의 용량 감소가 권장될 수 있다.
- ⑤ 메토티렉세이트메토티렉세이트(20 mg/m² 경구투여)는 6-메르캅토프린의 AUC를 약 31% 증가시켰고, 메토티렉세이트(2 또는 5 g/m² 정맥투여)는 6-메르캅토프린의 AUC를 각각 69% 및 93% 증가시켰다. 따라서 이 약을 고용량의 메토티렉세이트와 병용투여 시, 적절한 백혈구 수치가 유지되도록 용량을 조절해야 한다.

5) 다른 약물에 대한 이 약의 영향

- ① 항응고제이 약과 병용 투여 시 와파린 및 아세노쿠마롤의 항응고 효과 억제가 보고되었다. 따라서 항응고제의 용량 증가가 필요할 수 있다. 항응고제를 이 약과 병용투여 시 혈액응고검사를 주의 깊게 모니터링 하는 것이 권장된다.

5. 임부 및 수유부에 대한 투여

- 1) 이 약 및 이 약의 대사체는 모체로부터 태아로의 태반전과 및 양막전과가 상당히 발생하는 것으로 관찰되었다.
- 2) 다른 세포독성 화학요법제와 마찬가지로 본인이나 배우자가 이 약을 복용 중인 경우 적절한 피임상의 예방조치가 권고되어야 한다.
- 3) 이 약에 대한 동물연구에서 생식독성이 나타났지만 사람에게 대한 잠재적 위험성은 거의 알려져 있지 않다. 가능한 임신기간 내내, 특히 임신 초기 3개월 동안에는 이 약의 투여를 피해야 한다. 각각의 경우에서 임부에 대한 치료상의 유의성과 태아에 대한 잠재적 위험성을 비교 평가해야 한다.
- 4) 모계 노출 : 임신기간 동안 특히, 임신 전 또는 임신 초기 3개월 이후에 단독요법으로 이 약 투여 후 정상아가 태어났다. 모계 노출 후 유산 및 조산이 보고되었다. 임부에게 다른 화학요법제와 이 약을 병용투여한 후 복합적인 선천성이상이 보고되었다.
- 5) 부계 노출 : 부계 노출 후 선천성이상 및 자연유산이 보고되었다.
- 6) 이 약의 전구약물 투여와 면역억제요법을 병용 중인 신장이식 환자의 모유에서 이 약이 검출되었으므로 수유부에게 투여할 경우에는 수유를 중지하는 것이 권장된다.

6. 과량투여시의 처치

- 1) 증상과량투여시 초기증상으로 구역, 구토, 설사, 식욕부진을 포함하는 위장관계 이상반응이 나타날 수 있다. 주요 독성작용은 골수에 대한 것으로 골수억제를 초래한다. 혈액학적 독성은 단회 과량투여시보다 만성 과량투여시 더 심각할 수 있으며, 간기능장애 및 위장염이 발생할 수 있다.과량투여의 위험성은 알로푸리놀과 병용 시 더 증가된다.
- 2) 처치특별한 해독제는 없다. 혈구 수치를 면밀히 관찰해야 하며, 필요 시 수혈과 함께 일반적인 보조요법을 실시한다. 활성탄의 사용과 같은 조치는 이 약의 과량투여시 이러한 과정이 약물 복용 60분 이내에 실시되지 않으면 효과를 나타내지 않을 수 있다. 가능한 경우, 임상적 증상에 따라 추가적인 조치를 실시해야 한다.

7. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 소아의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
- 2) 의약품은 원래 용기에서 꺼내어 다른 용기에 보관하는 것은 의약품 오용에 의한 사고 발생이나 의약품 품질 저하의 원인이 될 수 있으므로 원래의 용기에 넣고 꼭 닫아 보관한다.
- 3) 이 약에 접촉하거나 정제를 분할해야 하는 경우 손에 의해 오염되거나 정제가 파손되지 않도록 주의해야 한다. 또한 이러한 경우에 약물을 흡입하지 않도록 주의한다.

8. 기타

- 1) 이 약은 마우스에 대해 태자독성이 있으며, 이는 용량에 따른 것이다.
- 2) 이 약은 마우스, 랫드, 햄스터 및 토끼를 대상으로 모체에 독성이 없는 용량을 투여 시 배아치사 및 중증의 최기형성 작용을 유발하며, 평가한 모든 시험종에서 배아독성의 정도 및

기형의 형태는 투여 용량과 투여 시의 임신 단계에 따른다.

- 3) 다른 대사억제제와 마찬가지로 이 약은 사람에서 변이원성을 나타낼 수 있으며, 마우스, 랫드 및 사람에서 염색체 손상이 보고되었다.
- 4) 이 약의 권장되지 않는 용량을 투여한 신장세포암종 환자, 1일 체중 kg당 0.4~1.0 mg의 용량을 투여한 만성신질환 환자 및 백혈병 환자의 말초림프구에서 염색체 이상의 증가가 관찰되었다.
- 5) 비종양성 장애 치료를 위해 이 약과 다른 약물을 병용투여한 환자(2례)에서 급성비림프성 백혈병의 발생이 보고되었다. 괴저농피증의 치료를 위해 이 약을 투여한 환자(1례)에서 나중에 급성비림프성백혈병으로 진행이 있었으나 이것이 자연경과에 의한 것인지 또는 이 약이 원인으로 작용했는지는 명확하지 않다.
- 6) 이 약과 다양한 세포독성제를 추가적으로 병용투여한 호지킨병 환자(1례)에서 급성골수성 백혈병이 나타났다.
- 7) 중증 근무력증 치료를 위해 이 약을 12.5년 동안 투여한 여성 환자(1례)에서 만성골수성백혈병이 나타났다.

허가사항 변경대비표

기허가사항	변경지시(안)
<p>2. 이상반응 1) ~ 7) (생략) (신설)</p>	<p>2. 이상반응 1) ~ 7) (생략) 8) 감염 때때로 세균 감염, 바이러스 감염 및 호중구 감소와 관련된 감염이 나타날 수 있다.</p>
<p>3. 일반적 주의 1) ~ 8) (생략) (신설)</p> <p>(신설)</p> <p>9) 운전 또는 기계조작능력에 이 약이 미치는 영향과 관련된 자료는 없다. 10) 신장애 및/또는 간장애 환자 (이하 생략)</p>	<p>3. 일반적 주의 1) ~ 8) (생략) 9) 6-메르캅토프린 단독으로 사용할 때, 또는 코르티코스테로이드를 포함한 다른 면역억제제와 병용할 때 바이러스, 곰팡이, 세균 감염에 대한 감수성이 증가한다. 이는 중증 또는 비정형 감염 및 바이러스 재활성화를 포함한다. 감염성 질병과 합병증은 이 약으로 치료받지 않은 환자보다 치료받는 환자에게서 더 심각할 수 있다. 치료를 시작하기 전에 수두-대상포진 바이러스 노출된 적이 있는지와 감염이 되었는지 고려해야하며, 필요한 경우 확립된 진료가이드라인에 기초하여 예방 및 치료할 수 있다. B 형 간염과 관련하여 치료 시작 전 혈액 검사를 고려해야한다. 혈액 검사에서 양성으로 확진된 경우에 확립된 진료가이드라인에 기초하여 예방 및 치료할 수 있다. 호중구감소성 패혈증의 사례가 6-메르캅토프린을 투여받은 환자에서 보고되었다. 10) 유전적으로 NUDT15 변이 유전자를 가진 환자는 중증 6-메르캅토프린 독성에 대한 위해성이 증가한다. 이 환자, 특히 NUDT15 변이 동형접합체를 가진 환자에게 일반적으로 용량 감소가 필요하다. 6-메르캅토프린으로 치료를 시작하기 전에 NUDT15 유전자형 검사가 고려될 수 있다. NUDT15c.415C>T의 빈도는 동양인의 경우 약 10%, 히스패닉의 경우 약 4%, 유럽인의 경우 약 0.2%, 아프리카 인의 경우 약 0%로 다양하다. 어떤 경우라도, 혈구 수치에 대한 면밀한 모니터링이 필요하다. 11) 운전 또는 기계조작능력에 이 약이 미치는 영향과 관련된 자료는 없다. 12) 신장애 및/또는 간장애 환자 (이하 생략)</p>