

사용상의주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 현저한 골수억제 환자(예 : 백혈구감소증(백혈구수가 $2,500/\text{mm}^3$ 미만) 또는 혈소판감소증(혈소판수가 $100,000/\text{mm}^3$ 미만))
- 2) 중증 빈혈 환자(이 약 투여개시 전에 반드시 완전혈액대용제로 처치되어야 한다.)
- 3) 이 약 및 이 약의 구성성분에 과민반응의 병력이 있는 환자

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 1) 이전에 방사선치료나 세포독성 화학요법제를 투여 받은 환자 : 골수억제 가능성이 더욱 높으므로 주의한다. 이전에 방사선치료를 받은 환자의 경우 방사선조사 후 홍반이 악화될 수 있다.
- 2) 신장애 환자 : 신장배설이 약물제거의 경로이므로 신장애 환자에게 투여시 초기투여량을 감량해야 한다. 이러한 환자는 혈액학적 매개변수의 면밀한 모니터링이 권장된다.
- 3) 간장애 환자 : 간장애 환자에서 용량 조절에 관한 특정 지침을 지지하는 자료는 없다. 이러한 환자는 혈액학적 매개변수의 면밀한 모니터링이 권장된다.
- 4) 다른 골수억제약물 투여환자 : 이 약과 다른 골수억제약물을 투여받는 환자는 용량을 조절할 수 있다.

3. 이상반응

1) 혈액계

(1) 골수억제 : 백혈구감소증, 때때로 빈혈, 혈소판감소증이 나타날 수 있다.

(2) 적혈구 이상 : 이 약 요법 초기에 자기제한적인 거대적아구성 적혈구조혈이 때때로 관찰된다. 그 형태적 변화는 악성빈혈과 유사하지만 비타민 B12 또는 엽산결핍증과 관련되어 있지는 않다. 대적혈구증은 엽산결핍증이 우발적으로 발생하더라도 이를 위장할 수 있으므로 엽산의 예방적인 섭취가 필요할 수 있다.

또한 이 약에 의하여 혈장 중 철의 청소율이 저하되고, 적혈구에 의한 철 이용속도가 감소될 수 있으나 적혈구의 생존기간에 변동을 일으키는 것으로 보이지는 않는다.

2) 소화기계

구내염, 식욕부진, 구역, 구토, 설사, 변비가 나타날 수 있다.

3) 피부

반구진성발진, 피부궤양, 피부근육염 유사 피부변화, 홍반(말초, 안면)이 나타날 수 있다. 이 약을 장기간(수년간) 1일 유지요법으로 투여 받은 일부 환자에서 피부 및 손발톱의 과다색소침착, 홍반, 피부와 손발톱의 위축, 인설과 보라색 구진, 탈모가 관찰되었다. 피부암도 보고되었다.

4) 중추신경계

고용량에서 중등도의 졸음이 유발될 수 있다. 매우 드물게 두통, 어지러움, 방향감각장애, 환각, 경련과 같은 신경계 장애가 보고되었다.

5) 비뇨기계

혈청요산, BUN, 크레아티닌 수치의 상승을 동반한 일시적인 신세뇨관기능의 손상, 매우 드물게 배뇨장애가 유발될 수 있다.

6) 간장

비정상적인 BSP 저류와 간 효소수치의 상승이 보고되었다.

7) 기타

발열, 추위, 권태감, 부종, 무력증, 과민반응, 매우 드물게 탈모가 보고되었다.

8) 골수증식질환 환자에서 이 약 요법 중 혈관염궤양과 괴저를 포함한 피부혈관염독성이 발생했다. 이러한 혈관염독성은 인터페론 요법을 받았었거나 현재 받고 있는 환자에서 가장 흔히 보고되었다. 골수증식질환 환자에서 피부혈관염궤양의 중증 임상경과가 잠재적으로 발생할 수 있으므로 피부혈관염궤양이 발생하면 투여를 중지하고, 적응증에 따라 대체요법으로 세포감소제(Cytoreductive Agent) 투여를 개시해야 한다.

9) 이 약과 방사선치료의 병용 시 관찰되는 이상반응은 이 약 또는 방사선의 단독요법에서 보고된 것과 유사하다. 주로 골수억제(백혈구감소증 및 빈혈), 위자극 및 점막염이 포함된다. 이 약과 방사선치료의 병용요법을 적절히 받고 있는 대부분의 환자들은 병발하는 백혈구감소증을 경험하게 된다. 혈소판 감소(혈소판수가 $100,000/\text{mm}^3$ 미만)는 현저한 백혈구감소증이 동반된 상태에서만 드물게 발생하였다. 이 약은 위부불쾌감과 점막염과 같이 방사선의 단독요법에서 흔히 관찰되는 일부 이상반응을 악화시킬 수 있다.

10) 확산성 폐침윤, 발열, 호흡곤란과 같은 급성 폐반응의 발생과 이 약과의 연관성이 드물게 보고되었다. 또한 폐섬유증, 간질성폐질환이 드물게 보고되었다.

11) 이 약을 항레트로바이러스제, 특히 디다노신 및 스타부딘과 병용투여한 HIV-감염 환자에서 치명적 및 비치명적인 체장염과 간독성 그리고 중증 말초신경병증이 보고되었다. 이 약과 디다노신, 스타부딘과 병용하여

치료한 환자에게서 치명적인 간질환이 보고되었으므로 이러한 병용요법은 피하여야 한다. 면밀한 모니터링이 권장되며, 채식염 또는 간독성의 징후와 증상이 발생한 환자는 이 약 요법을 영구적으로 중단해야 한다. 임상시험에서 디다노신, 스타부딘, 인디나빌과 이 약을 병용투여한 환자에서 약 100/mm³에 해당하는 CD4 세포의 중간감소가 나타났다.

4. 일반적 주의

- 1) 이 약의 항종양효과를 판정하는데 있어 적절한 시험기간은 6주이다. 적절한 임상적 반응이 있을때 요법은 지속되어야 한다.
- 2) 이 약 요법은 골수기능이 현저히 저하된 경우 시작되어서는 안된다. 골수억제가 유발될 수 있으며, 가장 먼저 자주 나타나는 증상은 백혈구감소증이다. 혈소판감소증과 빈혈은 때때로 나타나며, 이전의 백혈구감소증이 없는 상태에서는 드물게 관찰된다. 치료가 중단되면 골수억제는 신속히 회복된다.
- 3) 이 약 투여 시 면밀한 관찰이 요구된다. 신기능 및 간기능 검사뿐 아니라 골수검사를 포함한 전체적인 혈액 상태를 투여 전과 투여기간 동안에 반복하여 측정해야 한다. 즉, 이 약 투여 중에는 매주 1회 이상 헤모글로빈 수치, 총 백혈구 및 혈소판수를 측정해야 한다. 백혈구수가 2,500/mm³ 미만으로 감소되거나 혈소판수가 100,000/mm³ 미만으로 감소될 경우 정상치에 가깝게 증가될 때까지 이 약의 투여를 중단해야 한다. 중증 빈혈이 유발된다면 이 약의 투여를 중단할 필요없이 처치하면 된다. 이러한 경우 혈구수를 3일 후에 재검사하여야 하고 만약 그 수가 정상치에 가깝게 돌아온 경우 요법이 변경될 수 있다. 조혈세포의 반동은 항상 급속하게 진행된다. 만약 이 약과 방사선 요법을 병용하여 진행하는 도중 급속한 반동이 발생하지 않았다면 방사선 요법을 중단되어야 한다.
- 4) 방사선조사부위의 점막염에 의한 통증이나 불쾌감은 일반적으로 외용마취제 및 경구용 진통제 등으로 완화된다. 중증일 경우에는 이 약 투여를 일시적으로 중단하고, 극도로 중증일 경우에는 방사선요법 또한 일시적으로 연기해야 한다. 이러한 요법들을 완전히 중단해야 하는 경우는 드물다.
- 5) 병용요법에서 초래되는 구역, 구토, 식욕부진과 같은 중증 위부불쾌감은 보통 이 약의 일시적인 중단에 의해 완화될 수 있다.
- 6) 이 약을 복용하는 환자에게 충분한 수분을 섭취하도록 알려야 한다.
- 7) 피부암이 장기간 동 성분을 투여받은 환자에게서 보고되었다. 환자는 태양 노출로부터 피부를 보호해야 한다고 주의시켜야 한다. 또한 환자는 동 성분 치료중과 치료 중단 후 피부의 자가 진단을 이행해야하며 정기적으로 후속 방문하여 이차 종양(malignancies)발생 가능성에 대한 검진하여야 한다.
- 8) 골수증식질환 환자에서 폐섬유증, 폐침윤, 폐렴 및 폐포/알레르기성 폐포염을 포함한 간질성 폐질환이 보고되었으며, 치명적인 결과와 관련이 있을 수 있다. 발열, 기침, 호흡 곤란 증세를 보이는 환자는 면밀히 모니터링

터링하고 조사 및 치료해야한다. 이 약의 신속한 중단과 코르티코스테로이드 치료는 폐 반응의 해소와 관련이 있는 것으로 보인다.

5. 상호작용

- 1) 다른 약물과의 상호작용 가능성에 대한 전향적인 연구는 실시되지 않았다. 이 약을 다른 골수억제제 또는 방사선치료와 병용함으로써 골수억제 또는 다른 이상반응의 가능성이 증가될 수 있다.
- 2) 이 약은 혈청요산수치를 상승시킬 수 있으므로 요산배설촉진제의 용량조절이 필요할 수 있다.
- 3) 히드록시우레아로 치료받은 환자에서 요소, 요산 및 젖산 측정시 사용하는 효소(요소분해효소, 요산분해효소, 젖산탈수소효소)에 대한 히드록시우레아의 분석 간섭으로 요소, 요산 및 젖산 측정 결과가 증가할 수 있다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

- 1) 이 약과 같이 DNA 합성에 영향을 미치는 약물들은 잠재적으로 변이원성이다. 의사는 임신을 계획할 수 있는 남성 또는 여성 환자에게 이 약을 투여하기 전에 이러한 가능성을 주의시켜야 한다.
- 2) 임부에 대한 적절하고 잘 통제된 임상시험은 실시되지 않았으나 이 약은 동물시험에서 기형유발을 나타내는 것으로 알려져 있으므로 임부에게 투여시 태아에 치명적인 위해를 가할 수 있다. 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성에게는 치료상의 유익성이 위험성을 상회한다고 판단되는 경우에만 투여해야 한다. 가임 여성은 임신을 피하도록 조언해야 한다.
- 3) 이 약은 모유 중으로 분비되어 중대한 이상반응의 가능성이 있으므로 수유부에 대한 치료의 중요성을 고려하여 수유를 중지할 것인지 또는 투여를 중지할 것인지 결정해야 한다.

7. 소아에 대한 투여

소아에 대한 안전성 및 유효성이 확립되어 있지 않다.

8. 고령자에 대한 투여

고령자는 이 약의 효과에 감수성이 클 수 있으므로 저용량 요법이 필요할 수 있다. 이 약은 신장에 의해 배설되는 것으로 알려져 있으므로 이 약의 독성반응의 위험은 신기능이 손상된 환자에서 보다 높을 수 있다. 고령자는 신기능이 저하되어 있을 가능성이 높으므로 용량선택시 주의를 기울여야 하며, 신기능을 모니터링하는 것이 유용할 수 있다.

9. 과량투여시의 처치

1) 증상

이 약 치료용량의 몇 배를 투여한 환자에서 급성 점막피부독성이 보고되었다. 또한 통증, 보라색 홍반, 손발바닥 부종, 뒤이어 손과 발의 인설, 중증 전신성 피부과다색소침착 및 구내염이 관찰되었다.

2) 처치

즉시 위세척과 보조요법을 실시한다. 장기적으로는 조혈계를 모니터링하고, 필요 시 수혈한다.

10. 적용상의 주의

환자가 원하거나 캡슐을 삼키지 못할 경우에는 캡슐 내용물을 물이 담긴 유리컵에 비워넣고 즉시 복용해도 된다. 캡슐 내용물 중 불활성물질은 녹지 않고 표면에 부유할 수 있다. 이러한 복용방법을 사용하는 환자들은 이 약이 주의를 기울여 취급되어야 하는 약물임을 알려야 한다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 이 약은 취급 시 반드시 주의를 기울여야 한다. 이 약을 복용하지 않는 사람은 이 약에 노출되어서는 안된다. 노출의 위험을 줄이기 위해 이 약 또는 이 약을 담고있는 병을 취급할 때 일회용 장갑을 착용하도록 한다. 이 약을 취급하는 사람은 누구든지 병 또는 캡슐을 만지기 전과 만진 후 손을 씻어야 한다. 캡슐의 분말이 엷 질러지면 즉시 축축한 일회용 수건으로 닦아낸 후 플라스틱용기와 같은 밀폐용기에 넣어 버려야 한다.

2) 밀폐용기에 넣어 15~30°C에서 보관한다.

3) 소아의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

4) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질유지면에서 바람직하지 않으므로 주의한다.

5) 항암제의 적절한 취급과 폐기에 대한 절차가 고려되어야 한다.

12. 기타

1) 이 약은 광범위한 시험계에서 유전독성을 나타내었으므로 사람에서 발암물질로 추정되고 있다. 이 약을 장기투여 받은 골수증식질환 환자에서 진성적혈구증가증 및 혈소판증가증과 같은 2차성 백혈병이 보고되었다. 이러한 백혈병 유발효과가 이 약에 의한 2차성인지 또는 환자의 원질환에 의한 것인지는 알려져 있지 않다. 또한 이 약을 장기투여 받은 환자에서 피부암이 보고되었다.

이 약의 발암 가능성을 평가한 장기간의 임상시험은 실시되지 않았다. 그러나 암컷 랫트에게 이 약 125~250 mg/kg(사람에서 mg/m² 기준의 1일 경구용량 최대 권장치의 약 0.6~1.2배)을 1주에 3회, 6개월간 복막내투여한 결과, 18개월까지 생존한 랫트에서 유방종양의 발생이 대조군에 비해 증가하였다.

2) 이 약은 in vitro(세균, 진균, 원충류 및 포유류 세포)에서 변이원성이고, in vitro(햄스터 세포, 사람 림프모구) 및 in vivo(설치류에 대한 SCE 측정법, 마우스 소핵측정법)에서 염색체파괴성이다. 이 약은 설치류 배자 세포의 종양발생성 표현형으로의 형질전환을 야기한다.

3) 수컷 랫트에게 이 약 60 mg/kg/day(사람에서 mg/m² 기준의 1일 경구용량 최대 권장치의 약 0.3배)을 투여한 결과, 고환위축, 정자형성감소 및 암컷 랫트를 수태시키는 능력의 유의한 감소가 발생하였다.