사용상의주의사항

1. 경고

1) 이 약은 활성 세포독성제이므로 이러한 제제의 투여경험이 있는 의사의 지시하에서만 사용되어야 한다.

2) 이 약은 강력한 골수억제제이므로 과도한 골수억제의 가능성 및 비가역적인 골수무형성의 위험성을 피하기 위해 혈구수를 주의 깊게 모니터링해야 한다.

3) 이 약의 투여중지 후 지속적인 혈구수 감소가 있을 수 있으므로 백혈구 또는 혈소판수가 비정상적으로 크게 감소하는 최초 징후가 나타나는 경우 일시적으로 투여를 중지해야 한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약에 대해 내성을 나타냈던 질환이 있는 환자

2) 이 약 및 이 약의 구성성분에 과민반응의 병력이 있는 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 감염증 환자

2) 신장애 및 요독증 환자 : 신청소율의 감소로 이 약의 독성이 증가될 수 있으므로 관찰을 충분히 하여 적절히 감량한다. 중등증 및 중증 신부전 환자에서는 초기 투여용량을 감량한다. 요독성 골수억제를 동반한 신장애 환자의 경우에도 이 약의 청소율이 감소될 수 있으므로 감량이 필요하며 면밀한 관찰이 요구된다.

3) 최근에 방사선요법이나 화학요법을 실시한 환자 : 이러한 환자들은 골수독성이 증가되어 있으므로 신중히 투여해야 한다.

4. 이상반응 이 약에 의한 이상반응의 발현빈도를 뒷받침할 수 있는 비교적 최근의 임상 자료는 없으나, 다음의 용어를 사용하여 발현빈도를 구분하였다. ; 매우 자주(≥10%), 자주(≥1%, <10%), 때때로(≥0.1%, <1%), 드물게(≥0.01%, <0.1%), 매우 드물게(<0.01%)

1) 혈액계 매우 자주 백혈구감소증, 혈소판감소증, 빈혈 등을 유발하는 골수억제, 드물게 용혈성빈혈이 나타나는 경우가 있으므로, 이러한 경우에는 혈구수가 회복되면 재투여한다. 백혈구수와 혈소판수는 보통 치료 2~3주 후에 최저치로 되었다가 4~5주 이내에 회복된다. 비가역적인 골수부전도 보고되었다.

2) 소화기계식욕부진, 매우 자주 구역, 구토, 설사, 구내염(고용량), 드물게 위장염, 구내염(상용량) 등이 나타나는 경우가 있으므로 증상에 따라 감량 또는 휴약한다.조혈모세포 이식과 관련하여 이 약을 고용량으로 정맥

투여 시 설사, 구토 및 구내염의 발생이 이 약의 용량을 제한하는 독성으로 나타났다. 시클로포스파미드 전처치는 이 약의 고용량 투여로 인한 위장관 손상 정도를 감소시키는 것으로 나타났다.

3) 간 및 담도계간기능검사 이상(트랜스아미나제 상승)에서부터 간염, 황달과 같은 임상증상을 나타내는 간장애가 발생할 수 있으며, 드물게 고용량 정맥투여 시 정맥폐쇄병 등 간독성이 보고되었으므로 증상에 따라 감량 또는 휴약한다.

4) 피부피부과민반응, 주사부위의 궤양, 조직이식을 필요로 하는 피부괴사, 혈관염, 매우 자주 탈모(고용량), 자주 탈모(상용량), 때때로 가려움, 드물게 반구진성발진 등이 나타나는 경우가 있으므로 증상에 따라 감량 또는 휴약한다.매우 자주 자각적이고 일시적인 주사부위의 온감 및/또는 저림이 나타날 수 있다.

5) 근골격계 및 결합조직매우 자주 근위축증, 근섬유증, 근육통, 혈중 크레아틴포스포키나아제 상승, 자주 구획증후군이 나타날 수 있다. 근괴사증, 횡문근융해증이 나타날 수 있으나 빈도는 알려져 있지 않다.

6) 호흡기계드물게 간질성폐렴, 폐섬유증(치명적인 사례 포함)이 나타나는 경우가 있으므로 이러한 경우에는 투여를 중지한다.

7) 면역계이 약의 초회 또는 그 다음 정맥투여 후 때때로 두드러기, 부종, 피부발진 및 아나필락시 쇽 등의 알레르기 반응이 보고되었으며, 이러한 증상들과 관련되어 드물게 심정지가 보고되었다. 이러한 과민반응이 나타나는 경우에는 투여를 중지한다.드물게 빈맥, 기관지경련, 호흡곤란, 저혈압 등이 나타날 수 있다.대개 반복투여 환자에서 아나필락시성 과민반응이 보고되었는데 이러한 경우에는 투여를 즉시 중지하고, 의사의 지시하에 증상에 따라 혈량증량제, 혈압상승제, 코르티코스테로이드, 항히스타민제 등을 투여한다.때때로 감염유발이 나타날 수 있으므로 증상에 따라 감량 또는 휴약한다.

8) 신장신장애가 있는 골수종 환자에게 투여 시 치료 초기단계에서 일시적인 혈중 요소의 유의적인 상승이 자주 관찰되었다.

9) 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.

- 감염 : 폐렴

10) 의약품 시판 후 이상사례 보고자료(1989-2019.6.)를 토대로 실마리정보 분석·평가 결과 새로 확인된 이상사례는 다음과 같다. 다만, 이로써 곧 해당성분과 다음의 이상사례 간에 인과관계가 입증된 것을 의미하는 것은 아니다.

- 감염-패혈증

5. 일반적 주의

1) 골수억제가 나타나므로 투여 시 혈소판, 헤모글로빈, 백혈구수 등의 혈액검사를 충분히 한다. 또한 혈액검사를 바탕으로 용량을 조절하며, 특히 백혈구수가 3,000/㎣ 이하 또는 혈소판수가 100,000/㎣ 이하로 감소된 경우에는 골수기능이 회복될 때까지 감량 또는 휴약한다.

2) 이 약의 사용을 고려하는 경우 치료상의 유익성과 백혈병 유발의 위험성을 우선 비교 평가해야 한다.다른 알킬화제와 마찬가지로 이 약은 사람에서 백혈병을 유발하는 것으로 보고되었다. 아밀로이드, 악성 멜라닌세포종, 악성흑색종, 다발성골수종, 마크로글로불린혈증, 냉응집소증후군 및 난소암의 치료에 이 약의 장기투여 후 골수형성이상증후군(MDS), 급성백혈병의 발생이 보고되었다.또한 이 약을 포함한 알킬화제를 투여 받은 암환자에서 급성비림프성백혈병, 골수증식증후군, 암 등의 2차성 악성종양이 보고되었다.이 약을 포함한 알킬화제를 투여 받은 난소암 환자와 알킬화제를 투여 받지 않은 난소암 환자를 비교하였을 때, 알킬화제를 투여한 환자에서 급성백혈병의 발현율이 유의하게 증가하였다.

3) 이 약으로 치료받은 환자에서 염색분체 또는 염색체 손상이 관찰되었다. 랫트에 이 약 6 mg/㎡과 60 mg/㎡을 근육주사했을 때 골수 세포에 있는 염색분체와 염색체에서 구조 이상이 발견되었다.

4) 고용량을 투여받는 환자에 있어서는 예방적으로 항감염제 또는 혈액제제를 투여하는 경우 그리고 수분공급 또는 이뇨제를 사용하여 다량의 신배설을 유지하는 경우 주의를 기울여야 한다.

5) 고용량투여 전에 환자가 적절한 상태인지, 기관들의 기능이 정상인지를 확인해야 한다.

6) 이 약은 폐경전 여성의 난소기능을 억제하며 상당수의 환자에서 무월경을 초래한다.

7) 동물실험 결과 이 약이 정자형성에 부정적인 영향을 미칠 수 있다는 근거가 있으므로, 남성 환자들에서 이 약이 일시적인 또는 영구적인 불임을 유발할 수 있다. 가역적 또는 비가역적인 고환억제가 보고되었다.

6. 상호작용

1) 날리딕스산과 이 약 고용량의 정맥투여로 소아에서 출혈성 소장결장염으로 인한 사망례가 보고되었으므로 이 약을 날리딕스산과 동시 투여하는 것은 피해야 한다.

2) 이 약 고용량과 사이클로스포린의 병용은 신기능장애를 일으키며 매우 위험할 수 있다. 이 약 고용량을 정맥투여하고, 이식대숙주병(graft-versus-host disease)의 예방을 위해 사이클로스포린을 연속하여 투여한 조혈모세포이식 환자들에서 신장애가 나타났다.

3) 면역손상 환자에게 생백신 예방접종은 감염을 일으킬 가능성이 있으므로 권장되지 않는다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부에 대한 이 약의 기형유발 가능성은 아직 연구되지 않았지만, 이 약의 변이원성 및 알려진 기형유발 화합물과의 구조적 유사성 측면에서 볼 때 이 약으로 치료받은 환자의 자손들에서 선천성 결함이 유발될 가능성이 있다. 다른 알킬화제(시클로포스파미드)로 기형유발을 의심케 하는 증례가 보고되고 있으며, 이 약을 랫트에 경구투여(6~18 mg/㎡/day, 10일간 투여) 및 복강내투여(18 mg/㎡, 1회 투여)시 태자치사 및 기형유발이 보고되었다. 뇌의 변형(발육부전, 기형, 수막탈출증, 뇌탈출증) 및 눈의 변형(무안구증, 소안구증), 하악골과 꼬리축소, 간낭종 등의 기형도 보고되었다.

2) 임신기간 내내, 특히 초기 3개월 동안에는 이 약의 투여를 피하는 것을 원칙으로 하고, 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성에게는 치료상의 유익성이 태아 및 임부에 대한 위험성을 상회한다고 판단되는 경우에만 투여한다.

3) 다른 세포독성 화학요법제와 마찬가지로 본인이나 배우자가 이 약을 복용 중인 경우 적절한 피임상의 예방조치가 이루어져야 한다.

4) 이 약이 모유로 분비되는지는 밝혀지지 않았으나 수유부에게 투여할 경우에는 수유를 중지시킨다.

8. 소아에 대한 투여 소아에 대한 안전성 및 유효성이 확립되어 있지 않다.

9. 고령자에 대한 투여 임상 사용례에서 젊은 환자와 노인 환자 간에 뚜렷한 유효성 차이는 없었다. 일반적으로 고령자는 간장, 신장 또는 심장기능저하 및 동반질환 또는 병용약물을 고려하여 용량선택을 신중히 하고, 보통은 용량범위의 하한에서부터 투여를 시작한다.

10. 과량투여시의 처치

1) 증상급성 과량정맥투여시 즉각적인 반응으로 구역, 구토가 나타날 수 있다. 뒤이어 위장관 점막손상이 나타날 수 있고, 과량투여 후 설사, 때때로 출혈이 보고되었다. 이 약의 주요 독성은 백혈구감소증, 혈소판감소증 및 빈혈을 초래하는 골수억제이다.290 mg/㎡까지 과량투여시 중증 구역, 구토, 의식손실, 경련, 근마비, 콜린유사작용 등이 나타났으며, 100 mg/㎡ 초과의 고용량투여시 점막염, 구내염, 대장염, 설사, 위장관출혈이 나타났다. 드물게 간 효소의 상승과 정맥폐쇄병, 신독성과 성인에 있어서의 호흡곤란이 보고되었다. 저나트륨혈증도 관찰되었다.

2) 처치특별한 해독제는 없다. 이 약은 혈액투석이나 혈액주입으로도 유의성 있게 제거되지 않는다. 과량투여 후 회복의 징후가 나타날 때까지 최소 4주 동안 혈액상태를 주의 깊게 모니터링하고, 적절한 혈액 및 혈소판 수혈과 함께 일반적인 보조요법을 실시한다. 항생제 투여나 혈액학적 성장 인자의 사용이 필요한 경우 입원 등을 고려한다.

11. 적용상의 주의

1) 조제시

(1) 이 약은 실온에서 조제한다.

(2) 이 약 1 바이알 당 희석용제 10 mL를 가하여 완전히 녹을 때까지 세게 흔들어 준다. 조제된 용액의 pH는 약 6.5이며, 무수 멜팔란으로서 5 mg/mL를 함유한다.

(3) 이 약을 용해시킬 때에는 포도당을 함유한 주입용액에 용해시키면 안되므로 생리식염 주사액만을 사용해야 한다.

(4) 이 약은 안정성이 제한되어 있으므로 사용 직전에 조제하도록 한다.

2) 투여 시

(1) 정맥투여 시 국소조직에 손상을 일으키는 혈관밖유출이 발생할 수 있으므로 주의하고, 말초정맥으로 직접 주입하지 않는다. Swabbed 주입구 또는 중심정맥을 통하여 fast-running 주입법으로 천천히 주사하여야 한다. Fast-running 주입법으로 직접 주입이 적절하지 않을 때에는 희석하여 infusion bag으로 투여할 수도 있다.

(2) 자가골수이식 여부에 관계없이 이 약을 고용량으로 투여할 경우에는 중심정맥으로 투여한다.

(3) 주입용액으로 과도하게 희석하면 이 약의 안정성이 감소될 수 있으며, 온도가 상승하면 분해속도가 급속하게 증가한다. 약 25℃의 실온에서 이 약을 주입할 때, 주사용액 조제시부터 주입이 끝날 때까지의 시간이 1.5시간을 초과해서는 안된다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 소아의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

2) 실온에서 차광하여 보관한다.

3) 사용하고 남은 용액은 폐기한다.

4) 조제한 주사액이 혼탁해지거나 결정이 생기면 폐기한다.

5) 조제한 주사액을 냉장보관 시 침전이 생길 수 있으므로 냉장보관하지 않는다.

6) 의약품을 원래 용기에서 꺼내어 다른 용기에 보관하는 것은 의약품 오용에 의한 사고 발생이나 의약품 품질 저하의 원인이 될 수 있으므로 원래의 용기에 보관한다.

13. 기타

1) 토끼에서 장기투여 후 급성백혈병이 나타났다는 보고가 있다. 마우스에 의한 실험(1회 0.75~1.5 mg/kg을 주 3회, 6개월간 복강내투여)에서 폐부종, 림프부종, 랫트에 의한 실험(1회 0.9~1.8 mg/kg을 주 3회, 6개월간 복강내투여)에서 복막육종이 보고되었다.

2) 동물실험(랫트 1례)에서 정자형성억제작용이 보고되었다.

3) 시클로포스파미드를 투여한 암컷 랫트를 시클로포스파미드를 투여하지 않은 수컷 랫트와 교배한 경우, 태자의 사망증가 및 기형이 보고되었다.