

사용상의주의사항

1. 경고

- 1) 이 약은 항암화학요법제 투여경험이 있는 자격을 갖춘 의사의 감독하에 사용되어야 한다.
- 2) 이 약의 주작용이 부신피질억제이므로 이 약 투여 후 속, 중증 외상(trauma) 또는 감염이 나타나면 즉시 일시적으로 투여를 중단해야 한다. 이러한 상황에서는 억압된 부신이 즉각적으로 스테로이드를 분비하지 못하므로, 경우에 따라서는 외인성 스테로이드를 공급해주어야 할 수 있다. 급성 부신피질 부전의 위험이 증가하므로 상처, 감염 또는 다른 동반질환이 발생할 경우 즉시 의사에게 연락하도록 환자에게 지도해야 한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것.

- 1) 이 약 및 이 약의 구성성분에 과민반응 환자
- 2) 수유부
- 3) 스피로노락톤 투여 중인 환자 (이 약과 병용해서는 안된다)

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.

- 1) 간장애 환자 (간질환으로 약물대사가 제대로 이루어지지 않아 약물이 축적된다.)

4. 이상반응

이 약 치료 환자 중 매우 높은 비율에서 1가지 이상의 이상반응을 나타내었다.

1) 소화기계(80%)

식욕부진, 구역, 구토, 설사 등의 위장관 장애가 나타날 수 있다.

2) 중추신경계(40%)

졸음증 및 기면(25%)과 어지러움(15%)으로 나타나는 우울증이 있을 수 있다.

3) 피부(15%)

일시적인 피부발진이 나타날 수 있다.

4) 눈

드물게 시야혼탁, 복시, 수정체혼탁, 중독성망막병증이 나타날 수 있다.

5) 비뇨기계

드물게 혈뇨, 출혈성방광염, 알부민뇨가 나타날 수 있다.

6) 심혈관계

드물게 고혈압, 기립성 저혈압, 홍조가 나타날 수 있다.

7) 난소 대낭종

폐경전 여성에서 비악성 난소 대낭종(골반 통증, 출혈 등과 같은 증상 동반, 또는 무증상)이 보고되었다. (5. 일반적 주의 참조)

8) 성호르몬 장애

미토테인 치료 환자에게서 다음의 성호르몬 장애가 발견되었다: 혈액안드로스테네디온 감소(여성), 혈액테스토스테론 감소(여성), 성호르몬결합글로불린 증가, 혈액유리테스토스테론 감소(남성), 생식선기능저하증(남성)

9) 기타

전신가려움, 고열증, 단백결합요오드(PBI) 감소, QT 연장 등이 나타날 수 있다.

10) 백혈구 감소, 발육지연, 갑상선기능저하증, 갑상샘 장애, 혼돈 상태, 신경정신적 장애, 구음장애, 두통, 운동 실조, 정신 장애, 황반병증, 간염, 간효소 증가, 여성유방증, 무력증, 출혈시간 연장, 혈중 알칼리성 인산분해효소 증가, 감마-글루타미트랜스페라제 증가, 혈중 요산 감소, 혈중 콜레스테롤 증가, 혈중 트리글리세리드 증가, 점막 염증, 미각 이상, 소화불량, 지각 이상, 다발 신경증, 운동 장애, 소양증, 부신 부전, 단백뇨, 간손상(간세포성, 담즙정체성, 복합성), 과민 반응, 기회 감염, 근육 쇠약 등의 이상반응이 이 약의 시판 후에 보고되었다.

5. 일반적 주의

1) 이 약은 외인성 스테로이드의 대사를 변화시키므로 이 약 치료 환자 중 다수에서 부신기능부전을 보일 수 있다. 이러한 환자들은 스테로이드 대체요법을 고려해야 한다. 이 약은 호르몬 결합 단백질을 증가시키므로, 스테로이드 대체의 적정 용량을 결정하기 위해 (일반적인 대체 치료보다 어느 정도 더 높은 용량이 필요할 수 있으므로) 유리 코르티솔 및 코르티코트로핀(ACTH) 레벨을 모니터링해야 한다. (6. 상호작용 참조) 글루코코르티코이드 결핍증 및 미네랄로코르티코이드 결핍증을 모니터링하고 스테로이드 대체요법을 그에 따라 조정해야 한다.

2) 종양발생 가능성이 있는 조직은 이 약 투여 전에 수술로 제거해야 이 약의 신속한 세포독성작용으로 인한 종양부위에서의 경색증이나 출혈을 최소화할 수 있다.

3) 이 약은 뇌손상과 기능장애(치료 중지시 가역적인)를 유발할 수 있으므로 특히 미토테인 혈장농도 20 mg/L를 초과하는 경우에는 정기적으로 행동학적 평가와 신경검사를 실시해야 한다. 심각한 신경학적 독성이 미토테인 혈장 농도 20mg/L 이상에서 보고된 바 있다.

4) 이 약으로 치료 시 졸음, 기면, 어지러움을 포함한 중추신경계 이상반응이 나타날 수 있으므로, 정신적 및 신체적 주의가 필요한 운전, 기계조작, 위험한 작업을 해서는 안 된다.

5) 미토테인 용량을 조절하기 위해, 특히 시작용량으로 고용량 투여가 필요한 경우, 미토테인 혈장 농도를 모니터링해야 한다. 치료 범위 14 ~ 20 mg/L을 유지하고 관련된 이상반응을 피하기 위해 용량 조절이 필요할 수 있다. (용법용량 참조)

6) 미토테인은 지방 세포에 축적될 수 있어, 혈장 반감기를 연장시킬 수 있으므로, 이 약의 투여 용량이 일정 하더라도 미토테인 혈장 농도가 증가될 수 있다. 따라서 유지 용량이 결정되면, 미토테인 혈장 농도의 정기적인 모니터링이 필요하다.

또한, 미토테인의 배설이 지연될 수 있으므로 모니터링은 치료 중지 후에도 주기적으로 계속되어야 한다.

과체중 환자 및 최근 체중 저하가 있는 경우 미토테인 혈장 농도의 면밀한 모니터링이 권장된다. (10. 과량투여시의 처치 참조)

7) 혈액 및 림프계 장애: 모든 혈액 세포는 미토테인 치료의 영향을 받을 수 있다. 백혈구 감소증(호중구 감소증 포함), 빈혈 및 혈소판 감소증이 미토테인 치료 중 보고되었다. 적혈구, 백혈구 및 혈소판 수치를 이 약의 투여 중에 모니터링해야 한다.

8) 이 약으로 치료한 환자에서 출혈 시간 연장이 보고되었으므로 수술이 고려되는 환자는 주의하여 사용해야 한다. 일부 환자에서 출혈 시간은 정상일 수 있지만 병리학적 아데노신이인산(ADP)-유도 혈소판 응집이 나타날 수 있다. 일상적인 in-vitro 출혈 시간은 이러한 혈소판 결함을 발견하고 출혈 위험을 평가하는 데 적합하지 않다. 미토테인 유발 출혈 위험을 확인하기 위해, 수술 전 ADP-유도 혈소판 응집 검사를 해야 한다.

9) 폐경전 여성에서의 난소 대낭종 : 난소 대낭종이 폐경전 여성에서 높은 발생률로 관찰되었다. 개별 사례에서 복합 낭종(부속기의 염전 및 출혈성 낭종 파열)이 보고되었다. 이 약의 투여 중단 후 개선이 보고되었다. 난소 대낭종은 증상이 있거나 또는 무증상으로 나타날 수 있으며, 출혈 및/또는 골반 통증 등의 부인과 증상을 경험한 여성은 반드시 의학적 조언을 구해야 한다. 이 약으로 치료 받는 폐경전 여성은 정기적으로 난소 초음파 모니터링을 해야한다(4. 이상반응 참조).

10) 간장애 또는 신장애가 있는 환자에서 미토테인 사용을 뒷받침하는 데이터가 충분하지 않다. 간장애가 있는 환자의 경우 주의를 기울여야 하며 미토테인 혈장 농도의 면밀한 모니터링이 권장된다.

이 약으로 치료한 환자에서 간독성이 관찰되었다.

간 손상(간세포성, 담즙정체성 및 복합성) 및 자가면역 간염의 사례가 관찰되었다. 간 기능 검사(ALT, AST, 빌리루빈 수치)는 특히 치료 첫 달 동안이나 용량을 증량해야 할 때 주기적으로 모니터링해야 한다.

11) 쿠싱 증후군 환자: 쿠싱 증후군은 고코르티솔증의 면역 억제와 항염증 효과로 인한 기회 감염(예: 폐포자충 폐렴)의 위험을 증가시키는 것으로 알려져 있다. 일반적으로 그러한 환자들은 감염을 예상해야 하며 적절한 치료가 권장된다.

6. 상호작용

1) 미토테인은 긴 반감기(18 ~ 159일, 중간값 53일)를 가지고 있고 간의 CYP3A4를 포함한 사이토크롬 P-450 효소의 유도제이다. 따라서 사이토크롬 P-450을 통해 대사되는 물질의 혈장 농도가 변경될 수 있다. 효소 유도는 미토테인 치료 중지 후에도 지속될 수 있다. 따라서 사이토크롬 P-450 효소에 의해 대사되는 약제(sunitinib, etoposide 그리고 midazolam 등)와 병용시 주의하여 사용되어야 하고 미토테인 치료 후 약 6개월 동안은 적절히 용량 조절을 해야 한다.

2) 이 약은 간의 마이크로솜 효소 유도작용이 있어 와파린의 물질대사를 가속화하므로 와파린과 병용 시 와파린을 증량시켜야 한다. 따라서 쿠마린계 항응고제를 투여하는 환자들은 항응고제 필요량의 변화를 주의 깊게 모니터링해야 한다. 또한 간 효소 유도의 영향을 받기 쉬운 다른 약물을 투여하는 환자에게 이 약을 투여하는 경우에도 주의해야 한다.

3) 고지방 식이는 미토테인의 흡수를 촉진시킨다.

4) 미토테인은 호르몬 결합 단백질(예를 들어, 성호르몬 결합 글로불린[sex hormone-binding globulin, SHBG] 및 코르티코스테로이드 결합 글로불린[corticosteroid-binding globulin, CBG])의 혈장 레벨을 증가시킬 수 있으므로 호르몬 분석시 주의한다.

5) 이 약과 중추신경계 독성이 연관되어 있으므로, 중추신경계에 작용하는 약제와 병용시 상승작용이 있을 수 있다.

6) 스피로노락톤은 미토테인의 작용을 차단할 수 있으므로, 이 약을 스피로노락톤과 병용하여서는 안 된다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 이 약의 동물 생식시험은 실시되지 않았다. 임부의 미토테인 노출에 대한 자료는 제한적이다. 임신 중 미토테인에 노출된 환자에서 비정상적인 임신 결과가 보고되었다. 제대혈에서 미토테인이 검출되었다. 임부는 태아에게 잠재적인 위험이 있다는 것을 인지해야 하며, 임상적 이점이 태아에 대한 잠재적 위험을 상회하는 경우에만 임부에게 이 약을 투여해야 한다.

임신 가능성이 있는 여성은 치료 중 또는 치료 후에도 미토테인이 혈장 농도에서 검출되는 한 효과적인 피임을 사용해야 한다.

2) 미토테인은 모유로 이행됨이 보고되었다. 수유중인 아기에서 심각한 약물 이상반응의 가능성이 있으므로 수유부는 치료 중이거나 치료 후에도 미토테인이 혈장에서 검출되는 경우 수유를 중지해야 한다

8. 소아에 대한 투여

소아에 대한 안전성 및 유효성이 확립되어 있지 않다. 신경정신계 손상이 이 약을 투여받은 소아에서 보고되었다.

9. 고령자에 대한 투여

이 약의 임상연구는 65세 이상의 환자들이 젊은환자들과 상이하게 반응하는지의 여부를 결정함에 있어서 충분한 수의 65세 이상 환자를 포함하지 않았다. 다른 보고된 임상경험은 고령 환자와 젊은 환자 사이에서 반응의 차이를 식별하지 못했다. 일반적으로 고령자는 간장, 신장 또는 심장기능저하 및 동반질환 또는 병용약물을 고려하여 용량선택을 신중히 하고, 보통은 용량범위의 하한에서부터 투여를 시작하며 미토테인 혈장 농도를 자주 모니터링한다.

10. 과량투여시의 처치

이 약의 과량 투여시(특히 미토테인 혈장 농도가 20 mg/L 이상인 경우), 심각한 중추신경계 장애가 있을 수 있다. 이 약을 과량 투여한 경우에는 해독제는 없으므로, 이 약의 투여를 일시적으로 중단해야 하며, 대증요법을 실시한다. 환자는 면밀히 관찰되어야 하며, 미토테인의 긴 반감기와 높은 친유성 때문에 회복까지 여러주가 걸릴 수 있다. 미토테인의 친유성 때문에 투석으로 제거할 수 없을 것이다.

과량투여 위험이 있는 환자 (예: 간장애, 비만 또는 최근 체중 손실이 있는 환자 등)에 투여할 때 미토테인 혈장 농도의 모니터링 주기를 증가시키는 것이 권장된다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

항암제의 적절한 취급 및 폐기 절차를 고려해야 한다. 피부노출의 위험성을 최소화하기 위해 이 약이 함유된 병을 취급할 때는 항상 불침투성 장갑을 착용한다. 이것은 개봉 및 검사, 시설내에서의 운반, 조제 및 투여 시를 포함한 모든 취급활동을 포함한다.

12. 기타

1) 치료는 안정한 투여방법을 달성할 때까지 병원에서 실시해야 한다. 치료는 임상적 유익성이 나타나는 한 계속되어야 한다. 임상적 유익성이란 임상적 수치가 유지되거나 전이부위 성장이 감소하는 것이 확실히 나타나는 것을 의미한다. 최대내성용량으로 3개월간 치료했으나 임상적 유익성이 나타나지 않았다면 일반적으로 임상적 실패로 간주한다. 그러나 환자의 10%는 측정할 만한 결과가 나타나는데 최대내성용량으로 3개월 이상을 필요로 했다. 조기 진단과 신속한 치료가 치료결과를 더 좋게 하였다. 임상적 효과는 종양무게 감소, 통증, 무기력 또는 식욕부진의 감소, 과도한 스테로이드 생성으로 인한 증상, 징후의 감소로 측정하였다.

다수의 환자에서 중증 증상이 재발하여 간헐적으로 치료를 재개하는 경우도 있었다. 이러한 과정을 3~4회 겪은 후에는 환자들이 반응을 나타내지 않는 경우가 종종 있다. 축적된 자료를 종합해 본 결과 이 약을 최대가용용량으로 꾸준히 치료하는 것이 가장 좋은 방법이었다.

2) 이 약의 발암성 및 변이원성은 알려져 있지 않다. 그러나 이 약의 작용기전을 고려할 때 다른 세포독성 화학요법제보다 발암가능성은 낮다.