

사용상의주의사항

1. 경고

이 약과 펜토스타틴과의 병용 시 심독성이 나타나 사망한 증례 보고가 있으므로 이 약과 펜토스타틴을 병용하지 않는다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것.

- 1) 펜토스타틴을 투여 중인 환자
- 2) 감염증이 있는 환자
- 3) 중증 골수기능저하 환자(특히 이전에 세포독성약물 그리고/또는 방사선으로 치료를 받은 적이 있는 환자)
- 4) 방광염 환자
- 5) 요로유출폐색 환자
- 6) 이 약의 성분에 대해 과민반응의 병력이 있는 환자
- 7) 임부 및 수유부
- 8) 중증 간장애 환자
- 9) 중증 신장애 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.

- 1) 간장애 환자(간장애가 악화될 수 있다.)
- 2) 신장애 환자(신장애가 악화될 수 있다.)
- 3) 수두 환자(치명적인 전신장애가 나타날 수 있다.)
- 4) 골수억제 환자(골수억제가 심하게 나타날 수 있다.)
- 5) 고령자
- 6) 소아(이상반응의 발현에 특히 주의한다.)

4. 이상반응

단독으로 이 약을 투여 받는 환자들에서 용량제한독성은 골수억제와 요독성이다.

메스나 또는 강한 수화(hydration)를 통한 적절한 치료는 방광 독성의 빈도와 정도를 현저하게 감소시킬 수 있다. 다른 빈번한 이상반응은 탈모, 구역 그리고 구토이다.

이 약을 투여 받은 환자들은 다음과 같은 이상반응을 경험할 수 있다.

발현부위	매우 자주 ≥10 %	자주 ≥1 % ~ < 10 %	때때로 ≥0.1 % ~ < 1 %	드물게 ≥0.01 % ~ < 0.1 %	매우 드물게 < 0.01 % (개별사례 포함)
감염증		감염	폐렴, 패혈증		패혈성 속
양성 및 악성 신생물 (낭종 및 폴립 포함)				2차 종양, 방광암, 골수이형성 변형 (myelodysplastic alterations), 요로암, 급성백혈병	종양용해증후군
혈액 및 림프계	골수억제, 백구감소증, 중구감소증	열성호중구감소	혈소판감소증, 빈혈	출혈	용혈요독증후군, 파종혈관내응고, 혈전색전증, 혈압 변화
면역계	면역억제		아나필락시양 반응, 과민반응		아나필락시양 속
내분비계			배란장애, 여성성호르몬의 감소된 수치, 식욕부진	비가역적 -배란장애, 탈수	항이노호르몬분비이상증후군(SIADH), 수분저류, 저나트륨혈증
정신신경계				어지러움	착란, 경련, 감각이상, 미각장애, 간성뇌증
눈				흐려보임	시각장애, 과민반응과 함께 나타나는 결막염 및 눈부종
심혈관계			심근병증, 심부전, 빈맥	부정맥, 심실부정맥, 심실외부정맥	심방세동, 심실세동, 협심증, 심근경색, 심정지, 심근염, 심장막염
호흡기계					기관지경련, 호흡곤란, 기침, 간질성폐렴, 폐렴, 만성간질성폐섬유증, 독성폐부종, 흉막삼출, 호흡부전, 급성호흡곤란증후군, 비특이성 폐질환, 저산소증, 폐동맥고혈압
소화기계	구역, 구토			설사, 구내염, 변비, 복통	복수증, 궤양, 출혈성장염, 급성췌장염

간 및 담도계				간기능장애, 간염	간정맥폐쇄질환, 간종대, 황달, 간염바이러스의 활성화
피부	탈모		대머리	발진, 피부염, 피부염증	피부점막안증후군(스티븐스-존슨증후군), 중독성표피괴사용해(리엘증후군), 중증 피부반응, 손바닥, 손톱, 발바닥의 변색, 염증성 가려움증, 방사선치료를 받은 부위에서의 홍반
근골격계					횡문근융해증, 경련
신장 및 비뇨기계	방광염, 미세혈뇨증 (Microhematuria)	출혈성 방광염, 적혈뇨증 (Macrohematuria)			요도밀출혈, 방광벽 부종, 간질성 염증, 섬유화 및 방광의 경화, 신부전, 신장애
생식기계			정자형성의 장애, 배란장애, 무월경	지속성 : 정자부족증, 무정자증, 무월경	
전신 및 투여부위	발열	추위, 무력상태, 피로, 허약, 권태, 점막염		홍통	두통, 통증 주사부위 반응(예 : 정맥염), 다기관부전증
검사			GEKG 변화, LVEF 감소, LDH 증가, CRP 증가	간효소 증가, AST, ALT, γ-GTP, ALP, 빌리루빈 증가	체중증가, 혈압강하, 크레아티닌치 상승
손상, 중독 및 시술 중 합병증					Radiation recall 피부염

1) 감염증

자주 중증의 골수억제는 패혈증으로 진행되는 폐렴과 같은 열성호중구 감소와 2차 감염(생명을 위협하는 감염)을 유발할 수 있는데, 이는 매우 드물게 치명적인 결과를 유발할 수 있다. CRP 증가, 발열 등은 감염성 반응 존재의 징후일 수 있다.

2) 심혈관계

(1) 이 약에 의해 유도된 심독성은 혈압의 작은 변화, ECG 변화 그리고 부정맥에서부터 감소된 LVEF를 동반한 2차 심근병증 그리고 심부전에 이르기 까지 광범위한 심장효과를 나타내며, 이는 매우 드물게 치명적인 결과를 초래할 수 있다.

이 약의 심장독성의 임상적 증상들은 예를 들면 흉통 그리고 협심증 발생 등으로 표현될 수 있다.

드물게 심실부정맥, 심실위부정맥이 보고되었다. 매우 드물게 심방 또는 심실세동 그리고 심정지가 이 약으로 치료 시 발생할 수 있다. 매우 드물게 심근염, 심막염 그리고 심근경색이 보고되었다.

(2) 심독성은 보통 이식과정에 관련하거나, 복합된 강력한 항암제 투여의 일환으로 고용량의 이 약(체중 kg 당 120~240 mg) 그리고/또는 다른 심독성 약물(예 : 펜토스타틴 또는 안트라사이클린) 투여 후에 높아질 수 있다.

(3) 이 약을 고용량 투여한 환자 중 적은 예에서 종종 내지 때때로 치명적인 심부전이 이 약 최초 투여 후 수 일 내에 발생하였다.

(4) 조직병리학시험에서 출혈성 심근염을 보였으며 이 약을 고용량 투여했을 때 심독성을 보인 생존 환자에서 심전도나 초음파심장촬영에 의해 확증된 기타의 심장이상은 나타나지 않았다.

(5) 이 약은 독소루비신에 의해 유발된 심독성을 증가시킬 수 있다.

(6) 심독성의 증대는 심장부위에 사전의 방사선 치료를 받은 후에 나타날 수 있다.

3) 2차 종양(양성 및 악성 신생물(낭종 및 폴립 포함))

(1) 2차 종양은 이 약 단독투여 또는 다른 항암제와 병용투여한 일부의 환자에서 나타났으며, 대부분 흔히 급성백혈병, 골수형이상증후군, 방광종양, 요로암, 척수증식종양, 림프증식종양, 신우뇨관종양으로 나타난다. 또한, 랫트의 복강, 정맥투여시험 및 마우스의 복강, 피하투여시험에서 장기에 종양이 발생하였다는 보고가 있다.

(2) 2차 종양은 흔히 1차로 척수증식과 림프증식종양 및 병리적으로 관련된 것으로 생각되는 면역과정에서의 양성질환에 이 약을 투여한 환자에서 나타났다.

(3) 2차 방광암은 일반적으로 이전에 출혈성 방광염을 보였던 환자에서 나타났다. 동물실험에서 방광암의 위험성이 메스나의 적절한 투여에 의해 현저하게 감소될 수 있음이 증명되었다.

(4) 크고 화학물질에 민감한 종양의 빠른 반응에 기인한 종양용해증후군이 매우 드물게 보고되었다.

(5) 이 약과 환자의 종양발생 사이의 명백한 인과관계는 불분명하지만, 2차 종양발생의 가능성은 신뢰할 수 있는 자료를 근거로 밝혀진 것이므로 이 약 사용을 위한 유용성과 위험성 평가를 함에 있어 이러한 가능성을 고려해야 한다.

4) 혈액 및 림프계

투여량에 따라 매우 자주 백혈구감소증, 호중구감소증, 출혈과 빈혈의 더 높은 위험성과 관련이 있는 혈소판 감소증을 포함한 다른 정도의 골수억제가 발생할 수 있다. 백혈구와 혈소판 최저치는 일반적으로 치료 1~2

주내에 도달한다. 골수는 상대적으로 빨리 회복되고, 일반적으로 혈액상은 약 20일 후에 정상화된다. 빈혈은 일반적으로 여러 치료 주기까지는 발현되지 않는다. 더 심한 골수부전이 이전에 화학요법 또는 방사선치료를 받은 적이 있는 환자와 신장장애 환자에서 나타난다.

면역억제의 특성으로 인해, 이 약은 특정한 효능에 사용되는데, 이 경우 면역억제와 관련된 합병증, 예를 들면 감염(선재성 감염의 재활성화 또는 악화를 포함)을 유발할 수 있다.

기초질환에 의해 유발될 수 있는 혈전색전증 및 말초허혈, 파종혈관내응고 또는 용혈요독증후군과 같은 합병증이 이 약으로 화학요법을 받는 경우 매우 드물게 나타날 수 있다.

5) 소화기계

(1) 식욕부진, 구역, 구토는 일반적으로 이 약 투여량 뿐만 아니라 개개인의 감수성과도 관련되어 있다.

(2) 이 약 투여기간 중 구강점막 궤양, 황달, 출혈성 대장염, 위장관계의 출혈, 설사, 변비의 발생보고가 있었다.

(3) 구토와 설사의 경우 드물게 탈수가 나타날 수 있다.

(4) 매우 드물게 급성 췌장염이 발생할 수 있다.

(5) 드물게 위장관계 장애와 관련된 복통이 보고되었다.

(6) 장폐색 · 위장출혈이 나타날 수 있으므로 충분히 관찰하고 이상이 확인되는 경우에는 감량 · 휴약 등의 적절한 처치를 한다.

6) 신장 및 비뇨기계

(1) 요를 통해 배설된 후에, 이 약의 대사체들은 원심성요로(efferent urinary tract) 특히 방광에서 변화를 유발한다. 출혈성 방광염, 미세혈뇨증(microhematuria) 그리고 육안적혈뇨증(macrohematuria)이 이 약 치료 시 가장 자주 나타나는 용량의존적 합병증이고, 치료의 중단이 요구된다. 매우 자주 방광염이 발생하고, 일반적으로 초기에는 무균상태이며, 2차 세균집락형성이 뒤따를 수 있다. 매우 드물게 치명적 결과를 동반하는 출혈성 방광염이 보고되었다.

(2) 매우 드물게 방광벽의 부종, 요도밀 출혈, 섬유화와 방광벽의 경화 가능성을 동반한 간질성염증이 관찰되었고, 요침전물에서 부정형의 상피세포가 발견되었다.

(3) 충분한 수분섭취와 빈번한 배뇨촉진은 방광염의 발생을 방지할 수 있으나 일반적으로 이러한 증세의 발현 시 이 약 투여를 중단할 필요는 없다.

(4) 혈뇨증은 보통 이 약 투여 후 수일 내에 자발적으로 소멸되지만 수개월간 지속될 수 있으며, 중증의 경우 손실된 혈액의 보충이 필요할 수 있다. 지속적인 경우, 방광의 모세관 확장증 부위에 전기소작적용과 요량의 전환 및 한랭수술이 성공적인 치료방법이다.

(5) 신장애는 매우 드문 이상반응이다. 신우내의 응괴형성 및 출혈 등의 신독성이 보고되었다. 급성 또는 만성 신부전, 중독성 신장병증, 신세뇨관장애가 특히 신장기능이 감소된 기존 병력의 환자에서 나타날 수 있다. 매우 드물게 신부전으로 진행될 수도 있다. 이러한 모든 신장 이상반응은 특히 고용량의 이 약 투여 후에 혈청크레아티닌 또는 BUN수치의 상승을 포함한다.

7) 피부

(1) 탈모가 매우 자주 나타나는 이상반응이고, 대머리로 진행될 수 있으며, 일반적으로 이 약 치료 중단 후에 회복가능하다.

(2) 매우 드물게 손바닥, 손톱 그리고 발바닥의 피부변색(색소침착)이 보고되었다.

드물게 피부와 점막의 염증으로서 나타나는 피부염이 발생할 수 있다.

(3) 매우 드물게 중증 피부 반응(예 : 피부점막안증후군(스티븐스-존슨 증후군), 중독성표피괴사용해(리엘증후군), palmar-plantar erythrodysaesthesia 증후군)이 보고되었으므로, 관찰을 충분히 하고, 이상이 확인되는 경우에는 투여를 중지하고, 적절한 처치를 한다.

(4) 매우 드물게 염증성 가려움증, 방사선 치료 그리고 연이은 이 약 치료 후의 방사부위에서 홍반 radiation recall 피부염이 보고되었다.

8) 호흡기계

호흡장애의 증상으로 자주 저산소증, 기관지경련, 호흡곤란 또는 기침이 나타날 수 있다.

매우 드물게 만성 간질성폐섬유증으로 진행될 수 있는 폐렴 또는 간질성폐렴이 발현될 수 있다. 특히 후발성의 폐섬유증은 비가역적으로 될 수 있고, 치명적인 결과로 이어질 수 있다. 때때로 폐섬유화의 합병증으로서 매우 드물게 폐정맥 폐쇄성 질환이 발생할 수 있다. 매우 드물게, 독성 폐부종, 폐고혈압, 폐색전증 그리고 흉막삼출이 보고되었다. 이 약 치료와 관련한 치명적인 결과와 함께 호흡곤란증후군 및 호흡부전이 매우 드물게 보고되었다.

9) 생식기계

(1) 이 약물의 알킬화 작용기전 때문에, 이 약은 때때로 무정자증 그리고/또는 지속적인 정자부족증을 초래할 수 있는 정자형성장애(매우 드물게 비가역적)를 유발한다. 드물게 비가역적일 수 있는 배란장애가 때때로 관찰되었다. 때때로 무월경 그리고 감소된 여성성호르몬 수치가 보고되었다.

(2) 이 약 투여 후 난소 섬유증이 보고된 바 있다.

10) 간 및 담도계

드물게 시험 검사치와 간효소(AST, ALT, γ -GTP, ALP 그리고 빌리루빈)의 상승에 영향을 받는 간장애와 간염이 보고되었다. 매우 드물게 담즙정체로 빌리루빈이 증가된 경우에서, 황달이 보고되었다. 때때로 혈중 LDH 수치의 증가는 이 약을 포함한 화학요법에 의해 유발되는 간장애에 의하여 발생할 수 있다.

그러나 이것은 또한 악성종양에서 세포분해(cell degradation)에 의해 발생할 수 있다. 따라서 이는 명확하게 이 약에 의한 것만은 아니다.

간정맥폐쇄질환이 부설판과 병용하여 고용량의 이 약을 투여 받거나 또는 동종골수이식 동안 전신피복을 받은 환자의 약 15~50%에서 관찰되었다. 반대로, 간정맥폐쇄질환은 고용량의 이 약을 단독 투여 받은 재생 불량성빈혈 환자에서 매우 드물게 관찰되었다. 증상들은 전형적으로 이식 1~3주 후에 발현되었고, 갑작스런 체중증가, 간종대, 복수, 고빌리루빈혈증 그리고 문맥고혈압 등의 특성이 나타났다. 매우 드물게 간성뇌증 또한 발현될 수 있다. 환자들에게서 간정맥폐쇄질환이 발현되기 쉽도록 하는 알려진 위험인자는 기존의 간장애, 고용량의 화학요법과 함께하는 간독성약물의 치료 그리고 특히 알킬화제 화합물인 부설판이 전처치의 한 구성성분인 경우이다. 매우 드물게 기존 간염 바이러스의 활성화가 보고되었다.

11) 정신신경계

드물게 어지러움이 보고되었다. 매우 드물게 신경병증성 통증 또는 미각장애, 경련뿐만 아니라 감각이상, 말초신경병증, 다발성신경병증과 같은 신경독성의 이상반응이 보고되었다.

12) 눈

드물게 일시적으로 흐려 보이는 증상, 매우 드물게 시각장애가 보고되었다

13) 면역계/혈관(과민반응)

발진, 추위, 발열, 빈맥, 기관지경련, 호흡곤란, 부종, 홍조 그리고 혈압강하를 동반한 과민반응이 때때로 발생할 수 있다. 결막염 및 눈부종과 같은 증상들이 과민반응과 관련하여 매우 드물게 보고되었다. 매우 드물게 아나필락시양 반응이 아나필락시 속으로 발전될 수 있다.

14) 내분비계(주사제에 한함)

매우 드물게 저나트륨혈증과 수분저류를 동반한 항이뇨호르몬분비이상증후군(SIADH) 그리고 관련 증상들(착란, 경련)이 관찰되었다. 이와 같은 경우에는 투여를 중지하고, 수분섭취의 제한 등 적절한 처치를 한다.

15) 근골격계 및 결합조직

매우 드물게 이 약 투여는 근육약화를 유발할 수 있고, 또한 횡문근융해증 발현의 원인이 될 수 있다.

16) 전신 및 투여부위

이 약으로 치료를 받을 때, 매우 자주 호중구감소증 및 감염과 관련이 있는 경우 또는 과민반응의 경우에서 발열이 발생한다. 매우 드물게 원인이 알려지지 않은 발열이 보고되었다.

권태, 피로, 허약 등과 같은 무력상태가 암환자에서 자주 나타나는 합병증이다. 이 약은 다른 세포증식 억제 치료와 마찬가지로 이러한 증상들을 증가시킬 수 있다. 이는 홍반, 염증 또는 정맥염으로 나타날 수 있다. 다른 경우에서 두통, 관절통과 같은 통증이 매우 드물게 보고되었다. 드문 경우에서 이상반응은 1기관 이상을 포함할 수 있고(예 : 급성호흡곤란증후군, 심부전 및 패혈성속) 치명적인 다기관 부전을 초래할 수 있다. 매우 드물게 이상반응으로 인한 사망을 초래할 수 있다. 그러나 기초 악성 질환의 진행은 사망 또는 치명적인 결과의 원인이 될 수 있다.

매우 드물게 혈관 밖 유출로 인한 주사부위 반응을 유발할 수 있다(주사제에 한함).

17) 속 : 속, 아나필락시양 증상이 나타날 수 있으므로 충분히 관찰하고 혈압저하, 호흡곤란, 천식, 두드러기, 불쾌감 등이 나타나는 경우 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.

5. 일반적 주의

1) 골수억제, 출혈성 방광염 등의 중증 이상반응이 나타날 수 있으므로, 자주 임상검사(혈액검사, 요검사, 간기능·신기능 검사 등)를 하는 등, 환자의 상태를 충분히 관찰한다. 이상이 확인된 경우에는 감량·휴약·투여중지 등 적절한 처치를 한다. 장기간 사용하는 경우 이상반응이 심하게 지속적으로 나타날 수 있으므로 신중히 투여해야 한다.

2) 치료 전 기존의 간장애 환자에게 이 약물을 사용하는 경우에는 환자 개개의 경우에 대한 평가가 필요하고 이러한 환자들에 대한 면밀한 모니터링을 실시해야 한다. 알코올 오·남용은 간장애 유발의 위험성을 증가시킬 수 있다.

3) 치료 전 원심성 요도 폐쇄, 방광염 그리고 감염 환자는 제외되거나 보정되어야 할 필요가 있다. 메스나의 적절한 투여 또는 강한 수화(hydration)는 현저하게 방광독성의 빈도와 정도를 감소시킬 수 있다. 환자들이 규칙적인 간격으로 방광을 비우도록 하는 것은 중요하다.

이 약으로 치료하는 동안 미세혈뇨증(microhematuria) 또는 육안적혈뇨증(macrohematuria)과 함께 방광염이 나타나는 경우, 이 약물의 투여는 정상화될 때까지 투여가 중단되어야 한다.

기존 신장에 환자들은 이 약물로 치료하는 동안 면밀히 관찰되어야 한다.

4) 이전에 화학요법 그리고/또는 방사선치료를 받은 적이 있는 환자에서 또는 손상된 신기능을 가진 환자에서 중증 골수부전이 나타날 수 있다. 따라서 치료기간 동안 모든 환자에서 정기적인 혈구수 측정과 함께 면밀한 혈액학적 모니터링을 해야 한다. 매일 필요한 경우에는, 백혈구수, 혈소판수 그리고 헤모글로빈수치는 각 약물투여에 앞서 그리고 적절한 간격으로 얻어져야 한다. 백혈구 조절은 약물치료가 시작되고 치료기간동안 5~7일의 간격으로 실시되어야하며, 백혈구 수가 3,000/mm³ 이하로 떨어지면 2일마다 실시되어야 한다. 백혈구수가 2,000/mm³ 이하 그리고/또는 혈소판수가 50,000/mm³ 이하인 환자에는 투여하지 않아야 한다.

열성호중구감소 그리고/또는 백혈구 감소증의 경우에는 항생제 그리고/또는 항진균제가 예방적으로 투여되어야 한다.

요침사는 또한 적혈구의 존재여부를 위하여 정기적으로 검사가 실시되어야 한다.

5) 감염증, 출혈경향의 발현 또는 악화에 충분히 주의한다. 이 약은 면역체계 활성화전을 억압할 수 있으므로 세균이나 진균 또는 바이러스 감염 환자에게 투여할 경우에는 투여량의 조절 또는 투여중지를 고려해야 하며 최근에 스테로이드 약물치료를 받은 환자와 스테로이드 약물을 병용 투여한 환자 및 특히, 대상포진감염 환자에 투여 시 치명적일 수 있으므로 주의한다.

6) 면역이 약한 환자(당뇨병 또는 만성 간 또는 신장에 환자)는 관찰을 충분히 하여야 한다.

이 약은 다른 세포증식억제제와 마찬가지로 허약자 또는 고령자 그리고 이전에 방사선 치료를 받은 경험이 있는 환자에서는 주의하여 사용되어야 한다.

7) 이 약의 심독성 효과는 이전에 심장 부위에 방사선 치료를 받은 적이 있는 환자 그리고/또는 펜토스타틴 또는 안트라사이클린을 병용투여 받은 적이 있는 환자에서 증가될 수 있다. 이러한 상황에서는, 규칙적인 전해질 조절이 필요하고 기존의 심질환 환자에서는 특별한 주의가 필요하다.

8) 진토제는 구역과 구토의 빈도와 심각성을 감소시키기 위하여 정해진 시간에 투여되어야 한다. 알코올은 이 약에 의해 유도된 구토와 구역을 증가시킬 수 있다. 따라서 알코올 섭취는 이 약을 투여 받는 환자에서는 재고되어야 한다. 구내염을 감소시키기 위하여 철저한 구강위생에 대한 주의가 필요하다.

9) 이 약은 변이원성 그리고 유전독성을 가지고 있다. 이 약으로 치료하는 경우 남성 및 여성에서 유전자 변형을 유발할 수 있다. 따라서 이 약으로 치료를 받는 동안 및 치료종료 6개월 후까지 임신을 피해야 한다. 남성

과 여성은 치료기간 동안 효과적인 피임방법을 사용하여야 한다. 남성에서의 치료는 비가역적인 불임의 위험성을 증가시킬 수 있고 따라서 그들은 치료를 시작하기 전에 정자보존의 가능성에 대한 정보를 제공받아야 한다.

10) 이 약의 세포증식억제작용은 이 약의 활성화 후에 일어나므로(이는 주로 간에서 일어난다.) 이 약이 실수로 정맥 옆으로 투여된 경우에는 단지 조직 손상의 위험만 존재한다.

주의 : 이 약이 실수로 정맥 옆으로 투여되었다면, 이 약의 투여는 즉시 중단되어야 한다. 혈관 밖으로 유출된 것은 그 자리에서 cannula로 빨아들이고, 그 부분은 식염수로 세척하고 사지를 고정한다.

11) 이 약은 정상적인 창상치유를 방해할 수 있다.

12) 이 약은 부신적출을 한 개에서 독성이 더욱 강한 것으로 보고되었으므로 부신적출을 한 환자에 있어서 이 약과 스테로이드의 용량조절이 필요할 수 있다.

13) 당뇨 환자에서 적절한 당뇨치료를 하기 위하여, 혈당은 정기적으로 체크되어야 한다.

14) 적응증외 질환(골수이식시의 전 처치, 베게너-육아종증 등)에 대한 투여 예에서 중증 이상반응(항이노호르몬분비이상증후군 등)이 보고되었다.(단, 주사제에 한함)

15) 이 약의 이상반응(순환부전을 유발할 수 있는 구역, 구토) 때문에 의사는 운전 또는 기계조작을 할 수 있는 환자의 능력에 따라 개인적으로 결정하여야 한다.

16) 소아 및 생식가능 연령의 환자에게 투여할 필요가 있는 경우에는 성선에 대한 영향을 고려한다.

17) 이 약 투여 시 다른 항암제와의 병용투여는 잠재적인 위험과 치명적인 합병증을 일으킬 수 있으므로 이런 위험요인을 인식하는 전문의에 의하여 병용 투여하는 것이 바람직하다.

6. 상호작용

1) 알로푸리놀 또는 히드로클로로치아징이 병용 시 골수억제작용이 증강될 수 있다.

2) 바르비탈계 약물 : 이 약의 백혈구 감소 활성화도 및 대사속도는 고용량의 페노바르비탈을 장기간 투여 시 증강된다고 보고되었다.

3) 페노바르비탈, 페니토인, 벤조디아제핀 또는 포수 클로랄을 이전에 투여 받은 경우 또는 병용투여하는 경우 마이크로졸 간효소 유도 가능성 있다.

4) 다른 항암제, 방사선 조사에 의해 골수억제 등의 이상반응이 증강될 수 있으므로, 이상이 확인되는 경우에는 감량 · 휴약 · 투여중지 등의 적절한 처치를 한다.

5) 골수이식 환자에 이 약 투여 중에 펜토스타틴을 단회 투여했을 때, 착란, 호흡곤란, 저혈압, 폐부종 등이 확인되고 심독성에 의해 사망했다는 보고가 있다. 또한, 동물실험(마우스)에서 펜토스타틴(임상용량의 10배 상당량)과 이 약(LD₅₀ 전후) 또는 그 유사약물인 이포스파마이드(LD₅₀ 전후)를 동시에 단회투여 했을 때, 각각을 단독투여 했을 때에 비해서 사망률이 증가됨이 확인되었다(분명한 기전은 확실하지 않으나 펜토스타틴은 용량 의존성의 심독성이 있고, 펜토스타틴은 심근세포에 바로 영향을 주어 ATP의 대사를 저해한다. 두 약물의 병용 시 심독성이 증가된다고 생각되고 있다). 또한 트라스트주맙의 병용투여도 이 약의 잠재적인 심독성을 증가시킬 수 있다. 이러한 펜토스타틴 또는 트라스트주맙의 병용투여에 의한 심독성 효과의 증가는 심장부위에 사전의 방사선 치료 후에 발생할 수 있다.

6) 이 약을 투여하기 전에 플루오로퀴놀론계 항생제(예 : 시프로플록사신)의 투여는(특히 골수이식에 앞서 조절을 하고 있는 환자의 경우) 이 약의 효과를 감소시킬 수 있고 따라서 기초질환의 재발이 있을 수 있다.

7) 이 약은 면역억제효과를 가지고 있으므로 환자들은 어떠한 백신접종에도 감소된 반응을 나타낼 수 있다. 생백신 투여는 백신 유도성 감염이 동반될 수 있다. 황열 백신, 약독화 생백신은 백신과 관련된 치명적인 질병의 위험성이 있다.

8) 탈분극성 근이완제(예 : 석시닐콜린 등)와 병용투여 시 콜린에스테라제 농도의 감소로 인해 연장된 무호흡을 유발 할 수 있다.

9) 클로람페니콜과의 병용투여는 이 약의 반감기 연장 및 대사지연이 유발될 수 있다.

10) 인도메타신과의 병용투여로 급성수분중독이 1건 보고된 바 있으므로, 신중히 투여한다.

11) 시토크롬 CYP3A4의 억제제를 포함하여 자몽과 자몽주스는 이 약의 대사활성을 감소시킬 수 있으므로 이 약의 투여 동안에는 섭취를 하지 말아야 한다.

12) 감소된 항종양 활성이 알코올을 섭취하는 동안 그리고 경구로, 저용량으로 이 약을 함께 투여하는 동안 종양동물에서 관찰되었다.

13) 개별사례에서, 이 약과 G-CSF 또는 GM-CSF를 포함한 항암화학요법(cytotoxic chemotherapy) 치료를 받은 환자에서 폐독성(폐렴, 폐포섬유화(alveolar fibrosis))의 위험성 증가가 나타났다.

14) 아자치오프린과의 가능한 상호작용인 간괴사는 3명의 환자에서 아자치오프린을 먼저 투여하고 이 약을 투여한 후에 발생하였다.

15) 아졸계의 항진균제는(예 : 플루코나졸, 이트라코나졸) 시클로포스파미드를 대사시키는 시토크롬 P450 효소를 억제하는 것으로 알려져 있다. 이트라코나졸을 투여 받는 중에는 독성이 있는 이 약의 대사체에 더 잘 노출되는 것으로 보고되었다.

16) 고용량의 부설판을 투여 받은 후 24시간 내에 이 약 고용량을 투여 받은 환자들은 청소율이 낮아지고 이 약의 반감기가 더 길어질 수 있다. 이는 정맥폐쇄질환과 점막염의 발병률을 증가시킬 수 있다.

17) 사이클로스포린의 혈청농도가 사이클로스포린만 투여 받은 환자보다 이 약과 사이클로스포린을 함께 투여 받은 환자에서 더 낮은 것으로 나타났다. 이러한 상호작용은 이식대숙주병(graft-versus-host disease)의 유병률을 증가시킬 수 있다.

18) 같은 날에 이 약 고용량과 시타라빈의 투여는(이는 아주 짧은 시간 간격을 의미한다.) 심독성을 나타낼 수 있으므로, 각 활성성분에 대한 심독성을 고려하여야 한다.

19) 이 약의 AUCs 감소를 초래하는 온단세트론과 고용량의 이 약의 약물동력학적 상호작용이 보고된 바 있다.

20) 고용량 화학요법에서 치오테파가 이 약 투여 1시간 전에 투여되었을 때 치오테파에 의한 이 약의 bioactivation의 강한 억제가 보고되었으므로 두 약물의 투여순서와 계획표는 매우 중요하다.

21) 부신피질호르몬, 클로람페니콜은 간에서 이 약의 대사를 경쟁적으로 방해하고 활성화를 억제하여 이 약의 작용이 감소될 수 있다.

22) 인슐린, 설폰닐우레아와의 병용 시 인슐린, 설폰닐우레아와의 저혈당 작용이 강화될 수 있다(이 약이 인슐린 항체의 생성을 저해하므로 유리 인슐린 양이 많아져 혈당강화 작용이 증가된다).

23) 이 약과 병용 시 옥시토신의 작용이 증가될 수 있다.

24) 이 약과 병용 시 바소프레신의 배설을 증가시켜 바소프레신의 작용이 감소될 수 있다.

25) 이 약은 간 대사효소 CYP2B6에 의해 대사되고 활성화된다. 또한 CYP2C8, 2C9, 3A4, 2A6도 이 약의 대사에 관여하고 있다고 보고되었다.

26) 베게너 육아종증 환자에서 시클로포스파미드 치료에 에타너셉트를 추가한 경우 비-피부 악성 고형 종양 발생률이 더 높게 나타났다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 동물실험결과 이 약 치료는 임부에게 투여할 경우 유전독성을 나타낼 수 있고 태아손상을 유발할 수 있는 것으로 나타났다.

2) 이 약의 임부(특히 임신 초기)에의 적용은 치료상의 유익성이 위험성을 상회한다고 판단될 경우에만 사용할 수 있다.

3) 임신 초기 3개월 동안 vital indication에서 낙태와 관련한 의료적 상담이 절대적으로 필요하다.

4) 임신 초기 3개월 이후에 치료가 지연될 수 없다면 기형유발 작용의 위험성 및 태아에 대한 잠재적인 위험성에 대한 정보를 제공한 후에 실시되어야 한다.

5) 모체태반을 통한 이 약에 대한 태아의 노출이 고려되어야 한다.

6) 이 약은 모유를 통해 배설되므로 수유 중인 경우는 이 약 투여에 앞서 수유를 중단해야 한다.

8. 소아에 대한 투여

저체중출생아, 신생아, 영아, 소아에 대한 안전성은 확립되어 있지 않다.

9. 고령자에 대한 투여

고령자는 생리기능이 저하되어 있는 경우가 많으며, 이상반응이 나타나기 쉬우므로 용량 및 투여간격에 유의하여야 한다.

10. 과량투여시의 처치

이 약에 대한 특별한 해독제는 알려져 있지 않기 때문에, 사용할 때마다 특별한 주의가 필요하다.

이 약은 투석될 수 있다. 따라서 자살 또는 우발적인 약물과다 또는 중독을 치료할 때 빠른 혈액투석이 제안된다.

78 mL/min의 투석청소율(dialysis clearance)은 투석액에서 대사되지 않은 이 약의 농도로부터 계산되었다(정상 신장청소율은 약 5~11 mL/min이다). 두 번째 연구진은 194 mL/min의 수치를 보고하였다. 투석 6시간 후에, 투여된 이 약 용량의 72%가 투석액에서 발견되었다. 과량투여의 경우, 다른 이상반응 중에 골수억제, 주로 백혈구감소증이 기대된다. 골수억제의 정도와 기간은 과량투여의 정도에 달려있다. 자주 혈구수를 측정하고 환자를 모니터링 하는 것이 필요하다. 호중구감소증이 발생하면, 감염예방이 꼭 필요하고 감염은 적절한 항생제로 치료되어야만 한다. 혈소판감소증이 나타나면, 혈소판 교환이 필요여부에 따라 보장되어야 한다. 요독성(특히 중증 출혈성방광염)을 피하기 위하여 메스나를 이용한 방광염 예방을 꼭 실시되어야 한다.

11. 적용상의 주의

- 조제방법

1) 투여하기 전에 조제된 용액을 육안으로 입자 및 변색여부를 관찰해야 한다(단, 주사제에 한함).

2) 이 약은 주사용수(등장화제 함유 제제에 한함) 또는 생리식염 주사액(등장화제 미 함유 제제에 한함)을 바이알에 가하여 녹인다.

용제의 양을 아래와 같이하여 20 mg/mL의 농도가 되도록 한다. 점적 정맥주사로 투여할 경우 아래 항에 기재한 적당한 희석액을 사용하여 희석한 후 사용한다(단, 주사제에 한함).

시클로포스파미드 무수물	100 mg	200 mg	500 mg	1000 mg
생리식염 주사액 또는 주사용수	5 mL	10 mL	25 mL	50 mL

3) 조제된 용액은 직접주사(정맥주사, 근육주사, 복강내주사 또는 흉막강내주사)하거나 다음의 수액에 희석하여 점적 정맥주사 할 수 있다(단, 주사제에 한함).

희석액 : 5% 포도당 주사액, 5% 포도당가생리식염 주사액, 5% 포도당가링거 주사액, 링거젖산 주사액, 0.45% 염화나트륨 주사액, 1/6 M 젖산나트륨 주사액

4) 조제한 용액에는 보존제가 함유되어 있지 않으므로, 용액의 무균확보를 위해 신중히 취급해야 한다. 조제된 용액은 가능한 한 즉시 사용하되 6시간을 넘기지 않도록 하며 8℃ 이하에서 저장해야 한다(단, 주사제에 한함).

5) 임시로 경구투여하기 위한 액은 방향성분의 엘릭실제에 이 약을 용해하여 조제하되, 용액 농도는 mL당 시클로포스파미드 1 ~ 5 mg으로 한다. 이 경우에는 냉장 보관하여 14일 이내에 사용해야 한다(정제에 한함).

12. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 이 약을 25℃ 이상에서 보관하지 말아야 한다.

2) 이 약의 저장이나 운반 동안, 온도로 인해 이 약의 유효성분이 용해될 수 있다. 용해된 물질이 바이알에 있는 경우 육안으로 식별이 가능하며, 바이알 안에 작은 방울 또는 투명하거나 노르스름한 점액성 용액이 보인다. 이 약 바이알에 용해된 흔적이 보이면 사용해서는 안된다(단, 주사제에 한함).

13. 기타

1) 장기 투여한 환자에서 급성백혈병, 방광종양, 악성림프종, 신우요관종양이 발생했다는 보고가 있다. 또한 랫트의 복강내, 정맥내 투여한 실험 및 마우스의 복강내, 피하 투여한 실험에서 각종 장기에 종양이 발생했다는 보고가 있다.

2) 급성독성

다른 세포증식억제제와 비교하여, 이 약의 급성독성은 상대적으로 낮다. 이는 마우스, 기니아 피그, 토끼 그리고 개를 대상으로 한 실험에서 입증되었다. 단회 정맥투여 후에 랫트에서의 LD₅₀은 약 160 mg/kg이었고, 마우스와 기니아 피그에서는 400 mg/kg, 토끼에서는 130 mg/kg 그리고 개에서는 40 mg/kg이었다.

3) 만성독성

독성용량의 만성투여는 지방변성에 이어 괴사가 뒤따르는 간손상을 유발한다.

장점막은 영향을 받지 않았다. 토끼에서의 간독성 효과에 대한 역치는 100 mg/kg 그리고 개에서 10 mg/kg 인 것으로 나타났다.

동물실험에서, 이 약 그리고 이의 활성대사체는 변이원성, 발암성 그리고 기형유발 작용을 나타내었다.

4) 이 약을 투여한 수컷 랫트와 이 약을 투여하지 않은 암컷 랫트와 교배한 경우 태아의 사망증가 및 기형이 확인된다는 보고가 있다.