

사용상의주의사항

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 척수형성이상이 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 kg당 2.5 mg 또는 1일 체표면적 m²당 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. 빈도불명 문맥고혈압이 나타날 수 있다.
- 4) 소화기계흔하게 오심, 구역, 구토, 염증성장질환 환자(허가받지 않은 적응증에 사용)에서 췌장염이 나타날 수 있다. 때때로 식욕부진, 드물게 구강궤양 및 췌장염(허가받은 적응증에 사용), 매우 드물게 장관궤양, 빈도불명의 구내염, 구순염이 보고되었다.
- 5) 면역계드물게 관절통, 약물열과 피부발진, 매우 드물게 안면부종과 같은 과민반응이 나타날 수 있다.
- 6) 피부드물게 탈모증, 광과민성반응, 빈도불명의 결절홍반이 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.
- 9) 대사 및 영양계 빈도불명 저혈당증, 펠라그라가 나타날 수 있다.
- 10) 빈도불명의 점막염증, 응고인자감소가 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 척수형성이상과의 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 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. 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.

13) 대식세포활성화증후군(MAS (Macrophage activation syndrome))은 생명을 위협하는 질병으로 알려져 있으며 자가면역환자, 특히 염증성장질환 환자가 걸릴 수 있고, 승인되지 않은 목적으로 이 약을 사용했을 때 이러한 증상에 대한 감수성이 증가할 가능성이 있다. 만약 대식세포활성화증후군에 걸리거나, 의심된다면 이 약의 복용을 중단하도록 한다. 엡스타인-바 바이러스(EBV)나 거대세포바이러스(CMV) 등의 감염을 모니터링하고 즉시 치료를 한다.

14) 퓨린 유사체(아자티오프린, 메르캅토프린)는 나이아신 경로에 간섭작용을 하여 니코틴산 결핍증(펠라그라)를 초래할 수 있다. 퓨린 유사체 사용 관련하여 펠라그라 사례들이 보고되었다(특히 만성 염증성 장질환 환자에서). 인지저하 등 신경학적 결손, 위장염, 국소 색소성 발진(피부염) 발현 환자에 대해서는 펠라그라 진단을 고려해야 한다. 나이아신/니코틴산아미드 보충과 함께 적절한 치료를 실시해야 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.
- ⑥ 6-메르캅토프린의 전구약물인 아자티오프린과 인플릭시맵 간 상호작용이 관찰되었다. 아자티오프린 투여 환자들은 인플릭시맵 주입 후 처음 몇 주 간 일시적인 6-TGN(아자티오프린의 활성 대사체인 6-티오구아닌 뉴클레오티드)수치 증가 및 평균 백혈구 수 감소를 경험하였다(3개월 후 이전 수치로 회복됨).

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 태반전파 및 양막전파가 상당히 발생하는 것으로 관찰되었다.

2) 다른 세포독성 화학요법제와 마찬가지로 본인이나 배우자가 이 약을 복용 중인 경우 적절한 피임상의 예방 조치가 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 유익성과 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. 소아환자에 대한 투여

이 약을 복용한 모든 소아환자에게서 저혈당 증상이 나타났다. 저혈당 증상이 나타난 소아환자는 6세 미만이거나 BMI가 낮았다.

7. 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. 약용탄의 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.

8. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 소아의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

2) 의약품을 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.

9. 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 급성비림프성백혈병의 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 급성골수성백혈병이 나타났다.

7) 중증 근무력증 치료를 위해 이 약을 12.5년 동안 투여한 여성 환자(1례)에서 만성골수성백혈병이 나타났다.