

3) 중증 부작용의 정도와 발현은 투여용량 및 투여빈도에 의존적이었습니다. 그러나 중증 이상반응은 저용량에서도 발생할 수 있으므로 환자를 짧은 간격으로 규칙적 관찰하는 것이 필요합니다.

4) 메토트렉세이트를 근육주사 시, 주사 부위에 국소 부작용(따끔거림)이나 손상(무균의 종기형태, 지방조직이 파괴된 형태)이 나타날 수 있습니다.

5. 일반적 주의

1) 환자에게 치료는 매일이 아닌 일주일에 한번임을 명확하게 공지해야 합니다.

2) 치료중인 환자는 가능성 있는 독성 작용이나 부작용 징후가 감지 및 발현 되면 최소로 치료를 지연하는 등 적절한 관리를 받아야 합니다. 따라서 메토트렉세이트는 반드시 대사길항제 치료시술을 포함하는 전문지식 및 경험 있는 의사가 투여하거나 관리해야 합니다. 다양한 부작용 가능성 및 치명적인 독성반응 때문에 의사는 반드시 환자에게 관련된 위험성과 권장되는 안전성 측정에 관한 충분한 정보를 주어야만 합니다.

3) 1주 당 20mg 초과용량은 독성(특히 골수저해)이 유의하게 증가하는 것과 관련있습니다.

4) 권장검사 및 안전성 측정법 :

(1) 치료 전 또는 휴지기 후 메토트렉세이트 재치료하기 전에 실시하는 검사 : 다른 혈구수 및 혈소판수를 포함하는 전혈구수, 간효소, 빌리루빈, 혈청 알부민, 흉부 엑스레이와 신장기능 검사. 임상적 징후가 있을 시, 결핵과 감염은 제외합니다.

(2) 치료 중에 실시하는 검사(초기 6개월간 최소 한달에 한번 그리고 이후 매 3개월에 한번) : 용량이 증가될 때, 모니터링 회수 증가를 고려해야 합니다.

① 구강 및 인후의 점막변화 검사

② 다른 혈구수 및 혈소판수를 포함하는 전혈구수(CBC: Complete blood count). 메토트렉세이트에 의해 야기되는 조혈억제는 갑자기 그리고 외형상 안전한 용량에서 발생할 수도 있습니다. 백혈구수치나 혈소판수치의 현저한 저하가 나타나는 즉시 의약품 사용 중지하고 적절한 보조요법을 실시합니다. 환자는 감염으로 의심되는 모든 징후 및 증상을 보고하도록 합니다. 혈액독성이 있는 의약품(예: 레플루노마이드)을 동시에 복용하는 환자는 혈구수 및 혈소판수를 면밀히 모니터링해야 합니다.

③ 간기능 검사 : 간독성이 나타날 수 있으므로 특별한 주의를 가져야 합니다. 치료중에 간기능 검사나 간생검에서 어떠한 이상이 나타나거나 진행되면 치료는 실시하지 말거나 중단해야 합니다. 이러한 이상증상은 치료중단 후 2주 이내에 정상으로 회복됩니다. 류마티스학적 적응에서 간독성을 모니터링하기 위하여 간생검을 활동한 증거는 없습니다. 간전환자에 있어서 치료중 간생검의 필요성은 최근 과학적 지식따라 평가해야 합니다. 평가에 있어서 예전에 과량의 알콜 섭취, 지속적인 간효소 증가, 간 질환력, 유전적 간질환의 가족력, 당뇨, 비만과 간독성 약물이나 화학물에 심각하게 노출된 적이 있는 위험인자를 가진 환자와 위험인자가 없는 환자사이에는 큰 차이가 있습니다.

④ 혈청에서 간관련 효소의 검사 : 정상범위 상한값의 2~3배 트랜스아미나아제가 일시적으로 상승하는 환자는 13~20% 빈도로 보고된바 있습니다. 간관련 효소가 증가되는 경우, 약물을 감소하거나 치료 중단을 신중히 고려해야 합니다. 잠재적인 간독성으로 인해, 반드시 필요한 경우가 아니라면 메토트렉세이트 치료중 간독성약물의 복용을 금하고 알콜 섭취는 피하거나 아주 줄여야 합니다. 다른 간독성약물(예: 레플루노마이드)을 병용하는 환자의 경우 간효소를 면밀히 모니터링 해야 합니다. 혈액독성 의약품(예: 레플루노마이드)을 병용투여하는 경우도 면밀히 모니터링 해야 합니다.

⑤ 신장기능은 신기능 검사 및 소변 검사를 통해 모니터링해야 합니다. 메토트렉세이트는 주로 신장경로로 배설되므로 증가된 혈청 농도는 신부전의 경우 중증이상 반응을 유발할 수 있습니다. 신기능이 떨어졌을 때(예:고령자), 좀 더 자주 모니터링을 해야 합니다, 특히 메토트렉세이트 배설에 영향을 주는 약물을 병용 투여하는 경우, 신장손상(NSAIDs)을 유발하거나 조혈작용 장애를 잠재적으로 유발할 수 있습니다. 탈수증 또한 메토트렉세이트의 독성을 증대시킵니다.

⑥ 호흡기계의 평가 : 폐기능 장애 증상에 유의하고 만약 필요하다면 폐기능 검사를 실시합니다. 폐질환은 신속히 진단해야하고 메토트렉세이트 투약을 중지 해야합니다. 메토트렉세이트 치료 중 폐의 징후(특히 건조, 긴기침) 또는 비특이성 간질성 폐렴은 잠재적으로 위험한 손상이 나타날 수 있어 치료 중지를 해야 하고 신중히 조사해야 합니다. 임상적으로는 다양하지만, 메토트렉세이트-유도성 폐질환을 앓는 전형적인 환자는 열, 기침, 호흡곤란, 저산소증과 흉부 엑스레이상 침윤병소가 나타납니다. 감염은 제외시킬 필요가 있습니다. 이러한 손상은 모든 용량에서 나타날 수 있습니다.

⑦ 면역계에 영향을 주는 메토트렉세이트는 예방접종 결과의 반응에 이상을 초래할 수 있고 면역검사 결과에 영향을 줄 수 있습니다. 불활성, 만성감염(대상포진, 결핵, B형 및 C형 간염)이 있을 시 급작스런 활성화로 특별한 주의가 필요합니다. 생백신을 사용한 예방접종과 병용해서 투여해서는 안됩니다

5) 메토트렉세이트 투여 전에 임신이 아님을 확인해야 합니다. 메토트렉세이트는 인간의 배아독성, 유산 및 초기형성을 유발한다. 메토트렉세이트 투여기간 동안 정자형성 및 난자형성에 영향을 주어 생식력 저하가 나타날 수 있습니다. 이러한 영향은 치료를 중단하면 회복됩니다. 치료기간 및 치료 후 최소 6개월 동안 남녀 모두에 효과적인 피임을 해야 합니다. 생식력에 영향을 주는 위험성을 가임기 환자와 상담해야하고 배우자에게 충분히 권고하도록 합니다. 따라서 생식가능한 연령의 환자에게 투여하는 경우에는 성선에 대한 영향을 고려합니다.

6) 감염증, 출혈경향 등의 발현 또는 악화에 주의해야 합니다.

7) 저용량에서도 조혈소(Haemopoietin)억제가 갑자기 나타날 수 있습니다.

6. 상호작용

1) 알콜, 간독성, 혈액독성 약물 : 정기적인 알콜섭취와 다른 간독성유발 약물의 동시 복용할 때 메토트렉세이트는 간독성작용을 증가시킵니다. 다른 간독성 유발약물(예:레플루노마이드)을 병용하여 복용하는 환자는 특별 관리와 함께 모니터링을 해야 합니다. 혈액독성유발약물(예:레플루노마이드)을 동시 투여하는 환자도 동일합니다. 레플루노마이드와 메토트렉세이트를 동시에 투여할 경우 범혈구감소증 및 간독성은 동반 증가합니다.

2) 경구용 항생제 : 테트라사이클린, 클로람페니콜 같은 경구용 항생제와 비흡수성 광범위 항생제는 장내세균총 저해 또는 박테리아대사를 억제함으로써 장간소환을 방해할 수 있습니다.

3) 항생제 : 페니실린류, 글리코펩타이드류, 설폰아마이드류, 시프로플록사신과 세팔로틴 같은 항생제는 메토트렉세이트 신장 클리어런스를 감소시켜서 혈액 및 위장관 독성을 유발할 수 있는 메토트렉세이트의 혈청 농도를 증가시킬 수 있습니다.

4) 혈장단백결합율이 높은 약물 : 메토트렉세이트는 혈장단백결합율이 높은 약물과 병용투여 시 이상반응이 증가할 수 있습니다. (예: 살리실레이트, 당뇨병약, 이뇨제, 설폰아마이드계, 디페닐히단토인, 테트라사이클린, 클로람페니콜, ρ -아미노벤조산 등)

5) 프로베네시드, 약산, 파이라졸과 비스테로이드성 항염증제 : 약산 같은 루프이뇨제, 프로베네시드와 파이라졸류(페닐뷰타존)은 메토트렉세이트 배설을 감소시키고 높은 혈청농도로 혈액독성이 더 크게 나타날 수 있습니다. 저용량의 메토트렉세이트와 비스테로이드성 항염증약 또는 살리실산과 병용 투여 시 독성은 증가될 수 있습니다.

6) 골수에 이상반응을 나타내는 약물 : 골수에 이상반응을 나타내는 약물로 약물치료(예 : 설폰아마이드, 트리메토프린-설파메토사졸, 클로람페니콜, 피리메타민)를 할 경우 심각한 조혈 장애가 나타날 수 있으므로 주의를 기울여야 합니다.

7) 엽산결핍을 초래하는 약물 : 엽산결핍을 초래하는 약물(예 : 설폰아마이드, 트리메토프린-설파메토사졸)과 병용투여 시 메토트렉세이트 독성은 증가됩니다. 엽산결핍증이 발생하는 경우 특별한 관리가 필요합니다.

8) 엽산 또는 폴린산 포함하는 약물 : 엽산, 폴린산 또는 그 유도체들을 포함한 비타민제제 등의 약물은 메토트렉세이트 효과를 감소시킬 수 있습니다.

9) 다른 항류마티스 약물 : 일반적으로 메토트렉세이트와 다른 항류마티스 약물(예 : 금화합물, 페니실라민, 하이드록시클로로퀸, 설파살라진, 아자치오프린, 사이클로스포린)과 병용투여해도 일반적으로 메토트렉세이트 독성작용의 증가는 예측되지 않습니다.

10) 설파살라진 : 메토트렉세이트와 설파살라진의 병용은 메토트렉세이트의 효력을 증가시키고 그 결과 설파살라진을 통한 엽산의 합성을 저해하는 이상반응을 야기하지만, 그러한 이상반응은 여러 연구 중 드물게 개별적으로 보고 되었습니다.

11) 메르캅토프린 : 메토트렉세이트는 메르캅토프린의 혈중농도를 증가시키므로 병용투여시 용량조절이 필요할 수 있습니다.

12) 프로톤 펌프 억제제 : 오메프라졸이나 판토프라졸같은 프로톤 펌프 억제제와 병용투여는 약물의 상호작용을 나타낼 수 있습니다: 오메프라졸과 메토트렉세이트의 병용투여는 메토트렉세이트 신장배설을 지연시킵니다. 판토프라졸과 병용투여 시, 근육통과 진전과

함께 대사체 7-하이드록시메토트렉세이트의 신배설을 저해한다는 단 1건의 보고가 있었습니다. 프로톤펌프 억제제와 메토트렉세이트(주로 고용량을 사용하는 경우)를 병용하는 경우 메토트렉세이트 그리고/또는 그 대사체의 혈청 농도가 상승 및 지속되어 메토트렉세이트의 독성이 나타날 수 있다는 문헌보고가 있었습니다. 고용량의 메토트렉세이트를 사용하는 경우, 프로톤펌프 억제제의 일시적인 투여 중단을 고려할 수 있습니다.(「1. 경고」 참조)

13) 테오피린 : 메토트렉세이트는 테오피린 클리어런스를 감소시킬 수있으므로 병용투여시 테오피린수치를 모니터링해야 합니다.

14) 카페인 또는 테오피린 함유 음료 : 과량의 카페인 또는 테오피린함유 음료(커피, 카페인 함유 음료, 홍차) 복용은 메토트렉세이트 치료기간 동안 금지해야 합니다.

15) 이 약과 acitretin 대사체(etretinate)의 병용이 간염의 위험을 증가시킨다고 보고되었으므로 이 약과 acitretin을 병용투여하지 않습니다.

7. 임부, 가임여성(남성)에 대한 투여

1) 초기형이 의심되는 증례보고가 있고, 동물실험에서 초기형 작용이 보고되어 있으므로 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 부인에게 투여해서는 안됩니다.

2) 동물시험에서, 메토트렉세이트는 처음 3개월간 생식독성이 나타났습니다. 메토트렉세이트는 인간에서 초기형성을 나타내며 선천적 기형 및 태아사망을 야기한다고 보고되었습니다.

3) 제한된 수의 임신부(42명)에 노출되었을 때 기형(두개골, 심혈관, 사지) 발생율이(1:14)이 증가했습니다. 착상전 메토트렉세이트 투여를 중단하면 정상임신이 유지된다고 보고되었습니다.

4) 여성 환자들은 메토트렉세이트 치료기간 동안 임신하지 않도록 합니다. 치료기간 중 임신한 여성의 경우 메토트렉세이트 치료와 관련하여 태아의 부작용 위험성에 관한 의학자문을 구해야 합니다. 무엇보다도, 가임 성인 환자(남,여)는 메토트렉세이트 치료기간 및 치료 후 최소 6개월간은 효과적인 피임을 해야만 합니다.

8. 수유부에 대한 투여

유아에 영향을 줄 수 있는 농도의 메토트렉세이트가 우유으로 분비되므로 투여 전 또는 투여 중에는 수유를 중단합니다.

9. 소아에 대한 투여

소아에 대한 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않습니다.

10. 운동 및 기계조작의 영향

치료기간 중 피로 및 현기증과 같은 중추신경증이 나타날 수 있습니다. 메토트렉세이트는 운전 및 기계조작에 미약 내지 중등도의 영향을 미칩니다.

11. 임상검사치에의 영향

1) 면역계에 영향을 주는 메토트렉세이트는 예방접종 결과의 반응에 이상을 초래할 수 있고 면역검사 결과에 영향을 줄 수 있습니다. 불활성, 만성감염(대상포진, 결핵, B형 및 C형 간염)이 있을 시 급작스런 활성화로 특별한 주의가 필요합니다. 생백신을 사용한 예방접종과 병용해서 투여해서는 안됩니다.

2) 설파메톡사졸 · 트리메토프린 복합제를 병용 투여할 경우 수소엽산환원효소(dihydro folate reductase : DHFR)를 이용한 메토트렉세이트 농도 측정시 높은 수치를 나타낼 수 있으므로 주의해야 합니다.

12. 과량투여시의 처치

1) 메토트렉세이트 독성은 주로 조혈계에 영향을 줍니다.

2) 과량복용의 치료법

칼슘 폴리네이트(Calcium folinate)는 메토트렉세이트의 독성부작용을 중화시키는 특수한 해독제입니다. 우발적으로 과량 복용한 경우, 메토트렉세이트의 용량과 동량 또는 그 이상의 칼슘 폴리네이트를 1시간 이내에 정맥 또는 근육주사 하고 메토트렉세이트 혈청치가 10^{-7} mol/l 이하가 될 때까지 지속적으로 투약해야 합니다. 과다한 용량을 투여할 경우, 메토트렉세이트나 그 대사물이 신세뇨관에 침착되는 것을 사전예방하기 위해 수화 및 뇨의 알칼리화가 필요합니다. 혈액투석이나 복강투석은 메토트렉세이트 배설을 개선시키지 않는다고 보고되었습니다. 메토트렉세이트의 효과적인 배설(클리어런스)은 고용량 투석기를 활용한 급성, 간헐성 혈액투석이라고 보고되었습니다.

13. 적응상의 주의

1) 취급 및 처리방법은 기타의 세포독성물(항암제) 조제에 적합하도록 합니다.

2) 임신한 의료인은 메토트렉세이트를 투여하거나 조작하면 안됩니다.

3) 메토트렉세이트는 피부나 점막에 접촉해서는 안됩니다. 오염이 되었을 경우, 오염부위는 충분한 양의 물로 즉시 행구어 줍니다.

4) 일회용으로만 사용합니다. 사용하지 않은 액은 버립니다.

5) 다른 비경구용 약품과의 배합금기는 연구된 바 없습니다. 이 약을 다른 의약품이나 용매와 혼합하지 않습니다.

14. 저장상의 주의사항

1) 어린이 손에 닿지 않는 곳에 보관합니다.

2) 25℃ 이상에서 보관하지 마십시오. 차광을 위해 외포장내에 용기를 보관합니다.

3) 포장에 적힌 유효기간이 지나면 사용해서는 안됩니다.

【포장단위】

0.15mL/0.2mL/0.3mL/0.4mL/0.5mL×1판

【저장방법 및 사용기한】

밀봉용기, 실온보관(1~30℃), 포장 전면에 별도 표기

※ 사용기한 또는 유효기한이 경과되었거나 변질 · 변색 · 오염되어 손상된 의약품은 약국개설자 및 의약품판매업자를 통하여 교환하여 드립니다.

※ 이 첨부서 최중개정연월일(2013년 11월 18일)이후 변경된 내용은 당사 홈페이지(www.blmh.co.kr)를 통해 확인하시거나 전화번호(02)3282-4711로 문의하셔서 확인하실 수 있습니다.

※ 의약품 용어 설명 및 기타 자세한 의약품 정보는 식품의약품안전처 온라인의약품서관(<http://ezdrug.mfds.go.kr>) → [정보마당] → [의약품등정보]를 참조하시거나 비엘엔에이치(주) 학술부 (02)3282-4711로 문의하시기 바랍니다.

설명서 최종개정연월일 : 2013. 11. 18

MTJI 20131118-②

수입사

비엘엔에이치(주)

서울특별시 구로구 가마산로 282, 대림오피스빌리 9층

제조의회사

medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Fehlandtstrasse 3, D-20354 Hamburg, Germany

제조자

Oncotec Pharma Produktion GmbH

Am Pharmapark, D-06861 Dessau-Roßlau, Germany

IDT Biologika GmbH

Am Pharmapark, D-06861 Dessau-Roßlau, Germany

medac

Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH,

Theaterstra 6, D-22880 Wedel, Germany

90301-VPKR-BLH
AB