

## 메토트렉세이트 단일제(주사) (Methotrexate)

### 사용상의 주의사항

#### 1. 경고

- 1) 메토트렉세이트, 플루오로우라실 교대요법은 고도의 위험성을 수반하므로 투여 중 및 투여 후 일정기간은 환자를 의사의 감독 하에 두어야 한다. 또한 긴급한 경우에는 충분히 조치할 수 있는 의료시설 및 항암화학요법에 충분한 경험을 가진 의사로서 본 요법이 적절하다고 판단되어지는 증례에 대해서만 한다. 더욱이 본 요법의 개시에 있어서는 효능·효과, 용법·용량, 사용상의 주의사항을 충분히 숙독해야 한다.
- 2) 프로톤펌프 억제제(Proton pump inhibitors, PPIs)를 투여받는 환자에게 고용량의 메토트렉세이트를 사용할 경우 주의하여야 한다. 부작용 사례 보고 및 집단약동학 연구(population pharmacokinetic studies) 발표자료 등에서 메토트렉세이트(주로 고용량을 사용하는 경우)와 프로톤펌프 억제제(오메프라졸, 에스오메프라졸, 판토프라졸 등)를 병용하는 경우 메토트렉세이트 그리고/또는 그 대사체인 히드록시메토트렉세이트의 혈중 농도가 상승 및 지속됨에 따라 메토트렉세이트 독성이 나타날 수 있는 것으로 보고되었다. 이러한 자료 중 두 건의 증례에서 고용량의 메토트렉세이트 제제와 프로톤펌프 억제제를 병용했을 때 메토트렉세이트 제제의 배설이 지연되었으나, 메토트렉세이트 제제와 라니티딘 제제를 병용했을 경우에는 나타나지 않았다. 그러나, 메토트렉세이트와 라니티딘의 상호작용에 대한 정식 약물상호작용연구는 수행되지 않았다.(「6. 상호작용」 참조)

#### 2. 다음 환자에는 투여하지 말 것.

- 1) 이 약 성분에 대해 중증 과민반응의 병력이 있는 환자
- 2) 신장애 환자
- 3) 간장애 환자
- 4) 흉수, 복수 등이 있는 환자(흉수, 복수 등의 장기간 저류시 독성이 증강될 수 있다.)
- 5) 다음과 같은 상태의 건선 또는 류마티스 관절염 환자
  - (1) 골수형성부전, 백혈구감소증, 혈소판감소증, 심한 빈혈과 같은 기존의 혈액질환 환자
  - (2) 면역결핍증의 명백한 또는 실험실적 증거가 있는 환자
  - (3) 알코올중독, 알코올성 간질환, 만성적 간질환 환자
- 6) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성 및 수유부
- 7) 아시트레틴을 투여중인 환자(「6.상호작용」 항 참조)

#### 3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.

- 1) 설사 또는 궤양성 구내염 환자(장천공으로 인한 출혈성 장염과 사망을 초래할 수 있다.)

- 2) 위궤양 또는 궤양성 대장염 환자
- 3) 혈액학적 이상, 악성 또는 기존의 조혈 손상 환자
- 4) 골수기능억제 환자
- 5) 수두 환자(치명적인 전신장애가 나타날 수 있다.)
- 6) 감염증의 합병증이 있는 환자
- 7) 정신적 장애 환자
- 8) 소아
- 9) 고령자

#### 4. 이상반응

- 1) 속 : 드물게 속, 아나필락시스양 증상(냉감, 호흡곤란, 혈압저하 등)이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하여 이상이 확인되는 경우에는 투여를 중지하고 적절히 처치를 한다.
- 2) 소화기계
  - (1) 출혈성장염, 괴사성장염 등 중증 장염이 나타날 수 있으므로 충분히 관찰하고, 복통, 설사 등의 증상이 나타나면 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.
  - (2) 구역, 구토, 구내염, 식욕부진, 설염, 구진종창, 소화관궤양·출혈, 혈변, 장폐색이 나타날 수 있으므로 증상에 따라 적절한 처치를 한다.
  - (3) 궤장염이 나타날 수 있으므로 충분히 관찰하고, 복통, 설사 등의 증상이 나타나면 환자의 상태를 충분히 관찰하여, 이상이 확인되면 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.
- 3) 호흡기계 : 간질성폐렴, 폐섬유증 등이 나타나면 관찰을 충분히 하고 발열, 기침, 호흡곤란 등의 호흡기 증상이 나타났을 경우에는 즉시 흉부X선 검사 등을 실시하고, 이 약 투여를 중지함과 동시에 부신피질 호르몬제의 투여 등의 적절한 처치를 한다. 수막강투여 후 급성 폐부종이 보고되었다.
- 4) 정신신경계 : 두통, 졸음, 시야흐림, 실어증, 불완전마비, 마비, 경련, 혼수, 치매, 경부 및 둔부긴장, 등통증 등이 나타날 수 있다. 수막강투여 후 뇌척수액 압이 증가되었고 경련, 불완전마비, 급성특발다발신경염(길랑-바레 증후군)이 나타날 수 있다.
- 5) 생식기계 : 무정자증, 난소기능부진, 월경부진, 불임, 유산, 태아기형, 질소혈증, 난자생성 또는 정자발생 결손, 질염, 질궤양 등이 나타날 수 있다.
- 6) 혈액계 : 범혈구 감소, 무과립증상(전구증상으로서 발열, 인후통, 인플루엔자 유사 증상이 나타날 수 있다.), 빈혈, 백혈구감소증, 혈소판감소증, 패혈증, 저감마글로불린혈증 등의 골수억제 증상이 나타날 수 있다. 자주 혈액검사를 하는 등 환자의 상태를 충분히 관찰하고, 이상반응이 확인되면 감량, 휴약 등의 적절한 처치를 한다. 또한 과립구감소증과 발열이 나타나면 즉시 검사를 하고 비경구용 광범위 항생제를 투여하는 등 적절한 처치를 한다.
- 7) 간장 : 중증 간염, 간장애(AST, ALT, ALP의 상승), 황달, 지방간, 간조직괴사 등의 증상이 나타날 수 있으며 중증 간장애인 전격성간염, 간부전, 간조직 섬유화와 간경변이 나타날 수 있으므로 이러한 경우 자주 간기능 검사를 하고, 이상이 확인되면 투여를 중지하는 등 적절한 처치를 한다. 만성투여로 인해 사망을 초래할 수 있다.
- 8) 신장 : 신부전, 방광염, 혈뇨, BUN 또는 크레아티닌치의 상승 등이 나타날 수 있다. 또한

골육종 치료를 위해 투여된 이 약 고용량에 의해 급성신부전이 발생할 수 있다. 중증 신장애로서 급성신부전, 요세관괴사, 중증 신장병증이 나타날 수 있으므로 이러한 경우 자주 신기능 검사를 하고, 이상이 확인되면 투여를 중지하는 등 적절한 처치를 한다.

- 9) 과민반응 : 의식장애, 혈압강하, 빈맥, 마비감, 재채기, 호흡곤란, 흉부불쾌감, 냉·발한 등의 증상이 나타날 수 있으므로 이러한 증상이 나타나면 적절한 처치를 한다.
- 10) 피부 : 피부점막안증후군(스티븐슨-존슨증후군), 증독성표피괴사용해(리엘증후군)가 나타날 수 있으므로 충분히 관찰하고 광과민반응, 발열, 발진, 두드러기, 가려움, 홍반성피진, 홍반, 색소침착, 탈색, 피하반상출혈, 여드름, 탈모, 모세혈관 확장증, 절창, 안출혈 등이 나타나는 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.
- 11) 감염증 : 뉴우모시스티스카리니 폐렴, 폐렴, 폐혈증, 거대세포바이러스 감염증, 대상포진 등 중증 감염증이 나타날 수 있으므로 환자의 상태를 충분히 관찰하고 이상이 확인되면, 이 약의 투여 중지, 항생제, 항균제의 투여 등 적절한 처치를 한다.
- 12) 뼈 : 골다공증이 나타날 수 있으므로 환자를 충분히 관찰하고, 골밀도 감소 등의 이상이 확인되면 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.
- 13) 기타 : 권태감, 이하선염, 결막염, 방광염, 관절염, 근육통, 당뇨병, 돌연사망 등이 나타날 수 있다.

## 5. 일반적 주의

- 1) 골수기능억제, 간·신기능검사, 요검사 등을 실시하는 등 환자의 상태를 충분히 관찰한다. 또한 이상이 나타나는 경우에는 감량, 휴약 등의 적절한 처치를 한다. 장기간 사용하는 경우 이상반응이 심하게 지속적으로 나타날 수 있으므로 신중히 투여해야 한다.
- 2) 감염증, 출혈경향 등의 발현, 또는 악화에 주의하여야 한다.
- 3) 소아 및 생식가능 연령의 환자에게 투여할 필요가 있는 경우에는 성선에 대한 영향을 고려한다.
- 4) 이 약 투여에 의한 신장애는 주로 이 약의 성분과 7-hydroxy methotrexate의 결정이 신세뇨관에 침착되어 나타나는 것이므로 약물의 결정화를 방지하기 위해 요의 알칼리화, 충분한 수분공급, 요를 통한 배설 등을 고려하고 혈중농도와 혈청크레아티닌치의 측정 등을 세심하게 관찰한다.
- 5) 이 약 투여에 의해 유발된 폐질환은 위험한 장애가 될 수 있으며, 이는 치료 도중 어느 때에도 급성으로 나타날 수 있다. 7.5mg/week 의 저용량 투여에서도 보고된 바 있으며 이는 항상 완전하게 가역적인 것이 아니다. 또한 폐질환이 의심되는 경우 baseline measurement와 같은 폐기능 검사가 유용하다.
- 6) 저용량을 장기간 투여하는 경우 특히 간독성을 일으킬 수 있으므로 간기능 검사를 주기적으로 실시하고 이상이 나타나면 최소 2주간 투여를 중지한다.
- 7) 이 약은 정자 또는 난자 생성에 영향을 미쳐 생식 기능을 가역적으로 감소시킬 수 있으므로 최소한 이 약 투여 중지 후 6개월 동안은 임신을 피해야 한다.
- 8) 척수강내 투여 후 특히 뇌에 대한 방사선요법을 병용한 경우 백색질뇌증(leucoencephalopathy)이 관찰되었다.

- 9) 이 약은 면역억제가능 기능을 지니므로 백신의 면역학적 반응을 감소시킬 수 있다. 생백신과 병용투여하는 경우 심한 항원반응이 발생할 수 있다.
- 10) 혈액 성분의 심한 감소가 나타나면 즉시 투여를 중지하고 수혈 또는 가역적 장벽 간호(reverse barrier nursing)와 같은 보조요법을 실시한다.
- 11) 저용량에서도 조혈인자(hemopoietin) 억제이 갑자기 나타날 수 있다.
- 12) 중추신경계에 대한 방사선요법 시 동시에 이 약을 척수강내로 투여하지 않는다. 척수강내 투여 후 체순환을 통해 전신 독성, 특히 골수억제가 나타날 수 있다.

## 6. 상호작용

- 1) 다음 약물과 병용투여하는 경우 신세뇨관에서의 메토티렉세이트 수송 기능이 감소되고 그 결과 배설이 지연되어 이 약의 작용이 증가될 수 있으므로 병용투여하는 경우에는 신중히 투여한다. : 설폰아미드계 약물, 테트라사이클린, 클로람페니콜, 페니토인, 바르비탈산 유도체, 아미노안식향산, 프로피온산, 소염제, 치아지드계 이뇨제, 프로베네시드, 설핀피라존, 페니실린
- 2) 이 약은 광범위한 단백 결합 능력을 가지고 있으며 이는 살리실산, 페닐부타존, 이뇨제, 당뇨병용제, 페니토인, 설폰아미드계, 테트라사이클린, 클로람페니콜, p-aminobenzoic acid, 산성 소염제의 병용에 의해 대체될 수 있으므로 독성이 증가될 수 있다.
- 3) 드물게 코트리목사졸은 이 약의 작용을 증가시킬 수 있으므로 주의한다.
- 4) 코트리목사졸 또는 트리메토프림의 동시 사용 후 중증 골수억제가 보고되었으므로 동시 사용을 권장하지 않는다.
- 5) 엽산을 함유하는 비타민 제제 또는 엽산 유도체는 이 약의 효능을 감소시킬 수 있다.
- 6) 임상적으로 필요하다고 고려될 경우를 제외하고(이런 경우 환자는 계속 모니터링 하여야 한다.) 잠재적 신독성, 간독성(알코올을 포함)을 갖는 다른 약물과 이 약의 병용은 피해야 한다.
- 7) 프로베네시드에 의해 이 약의 신장 배설이 저해되므로 이 약의 이상반응(골수억제, 간·신장·소화관장애, 혈액 장애 등)이 증가될 수 있으므로 자주 임상검사를 하는 등 관찰을 충분히 하고 이상이 확인되면 감량·휴약 등의 적절한 처치를 한다. 또한 이 약의 길항제인 로이코보린을 투여한다.
- 8) 아산화질소의 병용 시 이 약으로 유발된 구내염과 다른 독성 효과가 증가될 수 있다.
- 9) 이 약과 acitretin 대사체(etretinate)의 병용이 간염의 위험을 증가시킨다고 보고되었으므로 이 약과 acitretin을 병용투여하지 않는다.
- 10) 레프루노미드에 의해 이 약의 이상반응(골수억제, 간·신장·소화관장애, 혈액장애 등)이 증가될 수 있으므로 자주 임상검사를 하는 등 관찰을 충분히 하고 이상이 확인되면 감량·휴약 등의 적절한 처치를 한다. 또한 이 약의 길항제인 로이코보린을 투여한다.
- 11) 비스테로이드 소염제(NSAIDs) 및 살리실산 : 비스테로이드 소염제(NSAIDs) 및 살리실산과의 병용투여로 신세뇨관에서 이 약의 배설이 지연되어 치명적인 이 약의 혈액학적 독성이 증가될 수 있으므로 항암요법으로 사용하는 고용량의 이 약과는 병용투여하지 않으며, 저용량의 이 약과 병용투여 시 신중히 투여하여야 한다.

- 12) 아스피린 : 아스피린과의 병용투여로 신세뇨관에서 이약의 배설이 지연되어 치명적인 이 약의 혈액학적 독성이 증가될 수 있으므로 고용량의 이 약(15mg/주 이상)을 투여할 경우 아스피린과 병용투여하지 않으며, 저용량의 이 약과 병용투여 시에는 신중히 투여하여야 한다.
- 13) 프로톤펌프 억제제(Proton pump inhibitor, PPIs): 프로톤펌프 억제제와 메토틱렉세이트(주로 고용량을 사용하는 경우)를 병용하는 경우 메토틱렉세이트 그리고/또는 그 대사체의 혈중 농도가 상승 및 지속되어 메토틱렉세이트 독성이 나타날 수 있다는 문헌보고가 있었다. 고용량의 메토틱렉세이트를 사용하는 경우, 프로톤펌프 억제제의 일시적인 투여 중단을 고려할 수 있다.〔1. 경고〕 참조)
- 14) 레비티라세탐 : 레비티라세탐과 메토틱렉세이트의 병용투여는 메토틱렉세이트의 청소율을 감소시켜 혈중 메토틱렉세이트 농도를 잠재적으로 독성 수준으로 증가/연장시킨다고 매우 드물게 보고 되었다. 두 약물을 병용하는 환자의 경우 레비티라세탐과 메토틱렉세이트의 혈중 농도를 주의 깊게 모니터링 하여야 한다.

## 7. 임부 및 수유부에 대한 투여

- 1) 특히 임신 1기에 이 약을 투여 받은 임부에서 유산, 태아사망 및/또는 선천기형이 나타났다. 임부의 건선 또는 류마티스관절염의 관리에서 이 약의 사용은 금기이다. 동물 실험에서 기형유발 작용이 보고되어 있으므로 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성에는 투여하지 않는다. 이 약을 투여 받은 환자에게서 난자형성 또는 정자발생이상, 일시적 정자부족증, 월경기능장애, 불임증이 나타났다는 보고가 있다.
- 2) 이 약은 모유 중으로 분비되므로 수유부에게는 투여하지 않는다. 부득이하게 투여하는 경우에는 수유를 중지한다.

## 8. 소아에 대한 투여

미숙아, 신생아, 영아, 소아에 대한 안전성은 확립되어 있지 않다(사용경험이 적다).

## 9. 고령자에 대한 투여

고령자에 대한 임상 약리는 연구되지 않았으며 이들은 엽산 저장량이 적고 간 및 신기능이 저하되어 있으므로 비교적 저용량을 투여하고 독성의 초기 표시에 대하여 자세히 모니터링 한다.

## 10. 임상검사치에의 영향

설파메록사졸·트리메토프림 복합제를 병용투여할 경우 2수소엽산환원효소(dihydrofolate reductase : DHFR)를 이용한 이 약의 농도 측정시 높은 수치를 나타낼 수 있으므로 주의해야 한다.

## 11. 과량투여시의 처치

부주의하여 과량투여된 이 약은 로이코보린에 의해 중화되고 독성이 감소될 수 있으므로 로이코보린을 즉시 주사한다. 동량 또는 그 이상으로 정맥주사하거나 일시(bolus) 주사한다. 이

약과 로이코보린 투여 간격이 클수록 독성을 경감시키는 로이코보린의 효과는 감소하므로 늦어도 1시간 이내에 투여한다. 특히 대량투여 시 로이코보린 투여 기간과 적정 용량을 결정하기 위하여 반드시 이 약의 혈중 농도를 측정한다. 대량투여의 경우에는 이 약과 이 약의 대사산물이 신세뇨관에 침착되는 것을 방지하기 위해 수분 공급과 요의 알칼리화를 한다. 혈액투석 또는 복막투석 모두 이 약을 제거시키지 못한다. 그러나 환자에 대하여 주의 깊게 관찰하여 수혈, 신장투석, 가역적 장벽 간호 등의 보조요법을 실시한다.

## 12. 적용상의 주의

### 1) 조제방법

- (1) 이 약 용액은 배합금기의 가능성이 있으므로 다른 의약품과 혼합해서는 안되며 특히 플루오로우라실, 프레드니솔론인산나트륨, 시타라빈과 혼합 시 흡수 스펙트럼의 변화가 관찰된다.
- (2) 이 약은 생리식염 주사액, 5% 포도당생리식염 주사액으로 희석하여 즉시 사용한다. 이때 최소 24시간 동안은 안정하며, 사용 후 남은 용액은 반드시 폐기한다.
- (3) 이 약과 보존제를 함유하는 희석제 사용은 수막강 투여와 고용량 치료에서는 금기이다.

### 2) 투여경로

- (1) 소량투여(정맥주사 또는 근육주사)
- (2) 대량투여(급속 정맥주사(i.v. bolus inj.)) 또는 주입(infusion)
- (3) 수막강내 또는 뇌실내 주사  
(1 mL중 100 mg이 함유된 이 약의 주사제는 고장액이므로 수막강투여에 적합하지 않다.)

### 3) 투여부위

- (1) 정맥투여 : 가능한 한 주입용 튜브를 통해 2~3분 이상 투여한다.
- (2) 100 mg 초과량 투여 시는 통상 정맥주입으로 하여 24시간 이내에서 실시한다(최초 투여 시 급속투여로 한다).
- (3) 70 mg/m<sup>2</sup>(체중 kg당 2.3 mg) 초과량은 로이코보린 구원요법과 병행하거나 투여 후 24~48시간의 혈청메토타렉세이트치에 대한 분석을 실시해야 한다.

## 13. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 소아의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
- 2) 다른 용기에 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질유지 면에서 바람직하지 않으므로 주의한다.

메토트렉세이트 단일제(주사) 허가사항 변경대비표

항 목	기 허 가 사 항	변 경 사 항
상호작용	1) ~ 13) (생략) <u>&lt;신설&gt;</u>	1) ~ 13) (기허가사항과 동일) 14) 레비티라세탐 : 레비티라세탐과 메토트렉세이트의 병용투여는 메토트렉세이트의 청소율을 감소시켜 혈중 메토트렉세이트 농도를 잠재적으로 독성 수준으로 증가/연장시킨다고 매우 드물게 보고 되었다. 두 약물을 병용하는 환자의 경우 레비티라세탐과 메토트렉세이트의 혈중 농도를 주의 깊게 모니터링 하여야 한다.