사용상의주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것.

   1) 이 약 및 4-아미노퀴놀린 화합물에 과민반응 환자

   2) 기존에 눈의 황반병증이 있는 환자

   3) 시각장애를 일으킬 수 있는 약물 복용 환자

   4) 4-아미노퀴놀린 화합물에 의해 망막 또는 시각 장애가 우려되는 환자

   5) 장기간 치료가 필요한 소아

   6) 임부, 수유부

2. 다음 환자는 신중히 투여할 것.

   1) 퀴닌 과민반응 환자

   2) 건선 환자

   3) 글루코오스-6-포스파타아제 결핍(G-6-PD) 환자

   4) 간질환 환자

   5) 신질환 환자

   6) 심한 위장장애 환자

   7) 심한 신경질환 환자

   8) 심한 혈액질환 환자

   9) 포르피린증 환자

3. 이상반응

   1) 눈

   모양체병변으로 인한 시야의 흔들림, 망막이상, 부종 등으로 인한 각막의 예민상 저하, 각막혼탁이 일어날 수 있다.

색소침착의 변화를 수반하는 망막증과 시야장애가 드물게 일어난다. 초기에는 이 약의 투약을 중지하면 가역적으로 회복된다. 그러나 이러한 증상을 무시하면, 투약 중지 후에도 증상이 진행될 위험이 있으며 드물게는 오랜 기간 또는 고용량을 사용한 환자에서 비가역적인 망막손상을 일으킬 수 있다. 망막 변화가 있는 환자는 초기에는 증상이 없을 수 있고, 시야에 암점(중심부근 암점, 중심주위 윤상형 암점, 혹은 일시적인 암점)이 나타날 수 있다.

부종과 혼탁을 동반하는 각막의 변화도 나타날 수 있다. 이것은 증상이 없을 수 있고, 색륜(halos), 시야의 흔들림 혹은 눈부심과 같은 시각 장애를 초래할 수 있다. 이런 증상은 일시적이며 투약을 중지하면 가역적으로 회복된다.

조절장애에 기인하는 시야의 흔들림은 용량 의존적이며 가역적으로 일어날 수 있다.

2) 피부

때때로 피부 발진이 생길 수 있다. 두드러기, 피부와 점막에서의 색소변화, 머리카락 탈색, 탈모증 등이 보고되었다. 이러한 이상반응은 투약중지 후 대부분 신속히 소실된다.

수포성 발진(매우 드물게 발생하는 다형홍반과 피부점막안증후군(스티븐스-존슨증후군) 포함), 광과민반응 및 박탈피부염, 스위트증후군, 중증피부이상반응(SCARs)이 보고되었다. 이 약은 건선 발작을 촉진시킬 수 있는데, 매우 드물게 나타나는 급성 전신 피진성 농포증(AGEP)과 구별하는 것이 필요하다. (AGEP는 발열과 백혈구증가증이 동반될 수 있다.) 대부분의 질환은 투약중지 후 잘 회복된다.

시판 후 사용 중에 DRESS증후군이 보고되었다.

3) 소화기계

구역, 설사, 식욕부진, 복통, 상복부 경련과 드물게 구토와 같은 위장관 장애가 나타날 수 있다. 이러한 증상은 보통 투약을 중지하거나 용량을 줄이면 즉시 사라진다.

4) 중추신경계

근무력, 피로, 신경성 난청, 환각, 두통, 졸음, 제한성 신경과민반응, 감정변화, 악몽이 일어날 수 있다. 보다 덜 빈번하게 이명, 현기증, 청각상실, 불안정성 감정 변화, 정신병, 경련이 이 약 계열에서 보고되었다.

5) 근신경계

근위부 근육의 위축과 약화로 진행되는 골격근육병증 및 신경근육병증이 나타날 수 있다. 근육병증은 약을 중단하면 가역적으로 회복되지만, 회복기간은 수개월 소요될 수 있다. 경미한 지각 변화, 건반사의 저하와 비정상적 신경전도가 나타날 수 있다.

6) 혈액계

재생불량성 빈혈증, 무과립구증, 백혈구감소증, 혈소판감소증이 일어날 수 있다. 드물게 골수저하가 보고된 바 있다. 포르피린증을 악화시킬 수 있다.

7) 심혈관계

QT 연장, 염전성 심실 빈맥(Torsade de Pointes)을 포함한 심실 빈맥이 나타날 수 있다. 심근병증이 드물게 보고되었다. 양심실비대 뿐 아니라 전도장애(다발갈래차단/방실차단)가 발견될 때는 만성 독성을 의심하여야 한다. 약을 중지하면 회복될 수 있다.

8) 간장

일부에서 비정상적 간기능 검사결과가 보고되었으며, 드물게 전격간기능부전이 보고되었다. 또한, 빈도를 알 수 없게 간세포 손상, 담즙정체성 간 손상, 급성 간염, 혼합형 간세포/담즙정체성 간 손상 및 전격성 간부전을 포함한 약물 유발 간 손상(DILI)이 보고되었다.

9) 정신계

빈도 불명의 우울증, 환각, 불안, 동요, 혼란, 망상, 조증 및 수면 장애가 나타날 수 있다.

10) 기타 : 체중감소, 권태

4. 일반적 주의

1) 이 약 투여전과 투여 중에는 3~6개월 간격으로 정기적인 안과검사(안저검사와 시력, 중심시야, 색조감각 검사를 위한 검안경 검사법, 붉은 표적을 사용하는 중심성 시계검사법 포함)를 실시한다.

다음에 해당하는 환자는 더욱 빈번히 실시해야 한다.

- 투여량이 하루 6.5mg/kg(제지방체중 기준, lean body mass)을 초과하는 경우 : 투여량을 결정할 때, 절대체중을 기준으로 하면 비만환자에게는 과용량이 투여될 수 있다.

- 총 누적 투여량이 200g이상인 경우

- 65세 이상 고령자

- 시력이 나쁜 경우

- 신기능 장애

2) 시각장애(시계결함, 시력장애, 색조색소이상감각장애 등)가 발생하면, 즉각 투여를 중지하고 더욱 악화될 가능성이 있으므로 주의깊게 관찰한다. 망막의 변화와 시각장애는 이 약의 투여를 중지한 후에도 진행될 수 있다.

4-아미노퀴놀린을 투여할 때 생기는 망막병변의 발생 위험성은 투여용량과 관련이 있는 것으로 보이며, 권장용량을 초과할 경우 그 위험성이 증가하는 것으로 보인다.

투여 개시 후에 시력조절기능이 장애를 받은 경우도 보고된 바 있으므로 운전이나 기계류 조작 시 주의를 하도록 환자에게 경고하여야 한다. 이러한 이상반응은 용량을 감소시키거나 투여를 중지하면 소실된다.

3) 심한 간 · 신질환 환자는 혈액의 히드록시클로로퀸 농도를 측정하여야 한다. 간 · 신질환 환자 및 이들 장기에 영향을 주는 것으로 알려진 약을 복용하고 있는 환자는 이 약의 투여로 영향을 받을 수 있으므로 신중히 관찰하여야 하며, 용량을 감소시킬 필요가 있다.

4) 골수억제의 위험성은 낮지만 주기적인 혈구검사를 해야 하며, 비정상일 경우에는 투여를 중지한다.

5) 만발성 피부 포르피린증 예방에 사용되고 있으나 증상 악화도 보고되었다.

6) 영 · 유아는 4-아미노퀸놀린 화합물의 독성에 특히 민감하므로 이 약이 소아의 손에 닿지 않게 주의한다.

7) 장기간 치료를 계속하는 모든 환자들은 주기적으로 골격근 기능 검사 및 건반사 검사를 받아야 한다. 이들 기능이 저하된 경우에는 투여를 중지한다.

8) 류마티스 관절염의 치료시 6개월간 사용시에도 개선을 보이지 않으면 투여를 중지한다.

9) 이 약은 클로로퀸에 저항성을 가진 P. falciparum균주에는 유효하지

않으며, P. vivax, P. ovale와 P. malaria의 적혈구외형(exo-erythrocytic

form)에도 효과가 없다. 따라서 이러한 균주의 예방목적으로 사용하는 것은 효과가 없다.

10) 호산구증가와 전신증상을 동반한 약물 반응(DRESS), 급성 전신 피진성 농포증(AGEP), 스티븐스-존슨 증후군(SJS), 독성표피괴사용해(TEN)을 포함한 중증피부이상반응(SCAR) 사례가 히드록시클로로퀸 치료 중 보고되었다. 생명을 위협하거나 치명적일 수 있기에 심각한 피부 이상반응이 발생한 환자들은 입원이 필요할 수 있다. 중증 피부 이상 반응을 나타내는 증상 및 징후가 나타날 경우 이 약의 투여를 즉시 중단하고 다른 치료법을 고려해야 한다.

11) 자살 행동 및 정신질환 사례가 히드록시클로로퀸으로 치료받은 일부 환자에게서 보고되었다. 정신 의학적 부작용은 보통 히드록시클로로퀸 치료 시작 후 첫 달 이내에 발생했으며 정신질환 병력이 없는 환자에게서도 보고된 바 있다. 이 약의 치료 도중 정신 의학적 증상을 경험하면 즉시 진료 받도록 환자에게 조언해야 한다.

12) 제품 사용 중 간세포 손상, 담즙정체성 간 손상, 급성 간염, 혼합형 간세포/담즙정체성 간 손상 및 전격성 간부전(치명적 사례 포함)을 포함한 심각한 약물 유발 간 손상(DILI) 사례가 보고되었다. 위험 요인에는 기존의 간 질환, 또는 우로포르피리노겐 데카르복실라아제 결핍 또는 수반되는 간독성 약물과 같은 소인이 있는 상태가 포함될 수 있다. 간 손상을 나타낼 수 있는 증상을 보고하는 환자는 즉각적인 임상 평가 및 간 기능 검사 측정을 수행해야 한다.

13) B형 간염 바이러스의 재활성화는 다른 면역억제제와 병용하여 하이드록시클로로퀸을 투여받은 환자에게서 보고되었다.

14) 이 약물로 인해 인 지질증이 심장, 신장, 근육계 등의 장기, 조직에서 발생할 수 있다. 인 지질증과 관련된 증상이 의심되는 경우 이 약의 투여 중지를 고려해야 한다.

5. 상호작용

1) In vitro 연구에서 이 약과 유사한 구조를 갖는 아미노퀴놀린이 P-당단백을 억제하였다. 이 약과 사이클로스포린 또는 디곡신을 병용했을 때 혈중 사이클로스포린 또는 디곡신 수치 증가가 보고되었다. 이 약과 P-당단백(glycoprotein) 기질(예: 디곡신, 사이클로스포린, 다비가트란)의 병용투여는 혈중농도를 증가시킬 수 있으므로 병용투여 시 혈중 농도 또는 이상반응을 세밀하게 관찰하여야 한다.

2) 아미노글리코사이드계 항생제는 신경, 근육 접합점에서 클로로퀸 직접차단을 증가시킨다.

3) 중등도의 CYP2C8 및 CYP3A4 억제제를 이 약과 병용 투여 후 클로로퀸 노출이 2배 증가하였다. 히드록시클로로퀸과 클로로퀸의 구조가 유사하기 때문에 히드록시클로로퀸에서도 유사한 상호작용이 나타날 수 있다. 이 약과 중등도 및 강력한 CYP2C8 및 CYP3A4 억제제(예: 시메티딘, 케토코나졸, 이트라코나졸, 에리트로마이신, 아프레피탄트, 플루코나졸, 클로피도그렐, 테리플루노마이드, 레테르모비르, 겜피브로질, 리토나비르, 클래리트로마이신)에 의해 대사가 억제되어 혈중 농도가 증가할 수 있다.

4) 이 약은 네오스티그민과 피리도스티그민에 대한 길항제로 작용하여, 중증근무력증의 증상을 악화시킬 수 있다.

5) 제산제와 동시 복용시 제산제의 생체이용율이 감소되므로 제산제 와의 복용은 4시간 간격을 둔다.

6) 이 약은 피내 이배수체 광견병 백신에 의한 일차적인 항체 면역 반응을 감소시킨다.

7) MAO 저해제, 간독성 약물, 과민성 또는 피부염 유발약물(예:금(gold)을 함유한 제제 등)과는 병용투여하지 않는다.

8) 이 약은 당뇨치료제의 저혈당치료효과를 더 강화시킬 수 있으므로, 인슐린이나 당뇨치료제의 용량조절이 필요하다.

9) 이 약은 심실성 부정맥, 서맥, 그리고 심장 전도장애를 포함한 심장 부정맥의 위험성을 높이므로, 아미오다론과 동시 투여는 피해야 한다.

10) QT 간격 연장을 일으키거나 심장 부정맥을 유발할 수 있는 약물을 투여받는 환자에게 주의해서 사용해야 한다. 클래스 IA 및 III 항부정맥제, 삼환계 항우울제, 항정신병제, 일부 항감염제(예: 아지트로마이신을 포함한 마크로라이드), 심실성 부정맥의 위험을 증가시키는 할로판트린은 히드록시클로로퀸과 병용 투여해서는 안된다.

11) 이 약과 강력한 CYP2C8 및 CYP3A4 유도제(예: 리팜피신, 세인트존스워트, 카르바마제핀, 페노바르비탈)를 병용 투여 시 이 약의 효과 감소가 보고되었다. 강력한 CYP2C8 및 CYP3A4 유도제를 병용투여 시 이 약의 효과를 관찰하여야 한다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 이 약은 태반을 통과한다. 이 약에 대한 정확한 자료는 없으나, 이 약과 유사화합물인 인산클로로퀸의 임신 중 고용량 섭취는 태아의 와우각 손상을 야기하였고, 4-아미노퀴놀린 화합물은 치료용량에서 이독성(청각, 전정독성, 선천성 귀머거리)을 포함한 중추신경계 손상, 망막출혈과 비정상적 망막색소와 관련이 있으므로 임신 중 투여를 금한다.

2) 이 약과 유사화합물인 클로로퀸은 유전자 변이 및 염색체/DNA 손상을 유발 할 수 있는 약한 유전독성물질로 보고되었다. 매커니즘은 DNA 삽입(intercalation) 또는 산화스트레스 유발이 될 수 있다. 박테리아를 이용한 in vitro 역유전자변이 실험(Ames test)과 설치류를 이용한 in vivo 연구(마우스 골수세포 자매염색분체 교환, 마우스 골수세포염색체 이상 및 복강내 투여시 여러 기관에서 랫트 DNA가닥 절단)에서 양성 및 음성 결과가 모두 보고되었다. 이러한 염색체 영향이 동물에서 클로로퀸이 경구 투여시에는 관찰되지 않았다. 전체적으로 이들 세포 및 설치류 데이터는 유전독성 잠재성을 보여준다.

3) 이 약과 유사화합물인 클로로퀸 5mg/day를 수컷 랫트에게 30일간 경구 투여시 테스토스테론 수치와 고환, 부고환, 정낭 및 전립선 무게의 감소를 보였다. 치료 받지 않은 암컷 랫트와 14일 동안 10mg/kg 클로로퀸의 복강 내 주사를 받은 수컷 랫트를 교배 한 후 태아의 수가 감소되었다.

4) 이 약은 사람의 모유로 소량 이행되며 영아는 4-아미노퀴놀린 화합물의 독성에 매우 민감하다고 알려져 있으므로 치료 중에는 수유를 중단한다.

7. 과량투여시의 처치

이 약은 3,600mg을 투여한 경우에는 회복되지만 대략 5,400mg을 투여한 경우에는 매우 치명적이다. 4-아미노퀴놀린의 과량투여는 영유아에게 특히 위험하며, 1-2g 정도의 소량도 치명적이라고 밝혀졌다.

과량투여의 증상은 두통, 시야 장애, 심혈관 허탈, 경련, 율동 및 전도장애 등이 나타날 수 있고 이어서 갑작스런 초기 호흡기 및 심장의 정지가 일어날 수 있다. 이러한 증상은 바로 나타날 수 있으므로 즉각 처치하여야 한다.

위장관을 구토나 위세척을 통해서 즉각 비운다. 과량복용 30분 이내에 위세척을 하고 비위관을 통해 약용탄을 과량복용한 용량의 5배 이상의 용량으로 투여하면 흡수를 저해시킬 수 있다. 디아제팜 정맥투여는 클로로퀸 심독성 회복에 유익하다는 보고가 있으므로 투여를 고려해야 한다.

경련시 산소결핍증이 나타나면 산소 공급 및 인공호흡을 실시한다. 쇽 현상은 중앙정맥압을 모니터링하면서 적절한 약물을 투여하면 예방되고 드물게 도파민 투여로 예방된다. 필요시 호흡 보조기와 쇽 처치를 실시한다.

급성기에서 회복한 환자나 무증상인 환자는 적어도 6시간동안 계속 관찰해야 한다.

8. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관할 것

2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의할 것