사용상의주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약, 이 약의 성분, 살리실산 또는 살리실산염에 과민증이 있는 환자

2) 중증의 간장애 또는 중증의 신장애 환자

3) 소화성 궤양 환자

4) 혈액응고장애 환자

5) 4주 미만의 신생아 또는 미숙아(좌제에 한함)

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 기관지 천식 환자

2) 다른 약물에 과민증인 환자

3) 간장애 또는 신장애 환자

4) 혈액장애 환자

5) 임부 및 수유부

6) 2세~15세 미만 유.소아

7) 고령자

8) 설파살라진 함유제제에 과민반응의 병력이 있는 환자

3. 이상반응

임상시험에서 가장 자주 보고되는 이상반응은 설사, 오심, 복통, 두통, 구토 및 발진이다.

과민반응 및 약물로 인한 이상고열증이 가끔 나타날 수 있다. 그리고 메살라진 투여와 호산구 증가 및 전신 증상 동반 약물 반응 (DRESS증후군), 스티븐스-존슨 증후군 (SJS), 독성 표피 괴사 용해 (TEN)를 포함하는 중증 피부 이상 반응 (SCAR)과의 관련성이 보고되었다.

직장으로 투여 시 가려움, 직장의 불쾌감, 변을 못 참는 증상 같은 국소반응이 나타날 수 있다.

이상반응은 다음과 같은 빈도정의에 따라 나열되었다. :

흔하게(≥1/100, <1/10), 드물게(≥1/10,000, <1/1,000), 매우 드물게(<1/10,000), 알 수 없음.

임상시험과 시판 후 조사에서 보고된 이상반응은 아래와 같다.

기관	흔하게 (≥1/100 이고 <1/10)	드물게 (≥1/10,000 이고 <1/1,000)	매우 드물게 (<1/10,000)	알 수 없음
혈액 및 림프계 이상			빈혈, 재생 불량성 빈혈, 무과립구증, 호중구감소증, 백혈구감소증(과립백혈구감소 포함), 범혈구감소증, 혈소판감소증과 호산구증(알레르기 반응의 일부로)	
면역계 이상			아나필락시스 반응을 포함하는 과민반응	
신경계 이상	두통	어지럼	말초신경장애	특발성 두개 내압 항진
심장 이상		심근염* 및 심낭염*		
호흡, 흉부 및 종격 이상			알러지성 및 섬유성의 폐반응(호흡곤란, 기침, 기관지경축, 알레르기성 폐포염 포함), 폐성 호산 백혈구 증가, 간질성 폐질환, 폐침윤, 폐렴	흉막염
소화기계 이상	설사, 복통, 구역, 구토, 고창	아밀라아제 증가와 급성 췌장염*	대장염	
간담도계 이상			아미노전이효소, 담즙정체 평가변수(예 ; 알칼리성 인산분해효소, 감마-글루타밀전이효소 및 빌리루빈)의 증가, 간독성 (간염*, 담즙 정체성 간염, 간경변, 간부전 포함)	
피부 및 피하조직계 이상	발진(두드러기, 홍반성 발진 포함)	광선과민증**	탈모, 알레르기 발진, 다형홍반	스티븐스-존슨 증후군(SJS), 독성 표피 괴사 용해(TEN), 호산구 증가 및 전신 증상 동반 약물 반응(DRESS증후군)
근골격계, 결합조직 및 뼈 이상			근육통, 관절통, 홍반성낭창증후군	
신장 및 비뇨기계 이상			신기능 이상(급성 및 만성 간질성 신염*, 신증후군, 신부전 포함)	신결석증***, 요 변색***
생식기계 이상			가역적인 정자부족	
전신 및 투여부위 이상			이상고열증	

* 메살라진으로 인한 췌장염, 간염, 심근염 및 심낭염, 신염의 발생 기전은 밝혀지지 않았지만 알레르기 때문일 가능성은 있음.

** 광선과민증: 기존에 아토피피부염과 아토피습진과 같은 피부 상태를 지닌 환자들에게서는 보다 중증의 반응이 보고된다.

*** 추가적인 정보는 4. 일반적 주의 항 참고

이외에 복부팽만감, 트림, 메트헤모글로빈 수치의 상승, 결막염, 매우 드물게 청소년 양성 두개 내압 상승, 혈관부종이 보고되었으며, 이론적으로 적혈구 산화 감소가 일어날 수 있다.

4. 일반적 주의

1) 이 약은 의사의 감독하에 사용하도록 하며, 이 약으로 치료를 시작하기 전과 치료 시작 14일 후, 그 후 4주 간격으로 2~3회, 그 이후에 이상이 없는 경우 치료 시작 첫해에는 3개월 간격으로, 그 다음 4년간은 6개월 간격으로, 그 이후에는 최소 1년에 한번씩 혈구수 검사, ALT, AST 등의 간 기능 검사 및 소변검사를 하도록 한다. 다른 증상이 나타나면 즉시 검사한다. 신기능 검사는 단백뇨(BUN) 및 요침사시험과 함께 크레아티닌 시험을 한다. 환자의 높아진 메트헤모글로빈 수치를 모니터한다. 폐기능 장애 환자 특히, 천식 환자에 있어서는 면밀한 의사의 감독을 필요로 한다. 이 약으로 치료하는 동안 신기능 이상이 감지된 경우에는 투약을 중지해야 한다.

2) 설파살라진(살라조설파피리딘) 함유제제에 과민반응을 일으킨 병력이 있는 환자는 반드시 의사의 감독 하에서만 투약한다. 메살라진 투여와 호산구 증가 및 전신 증상 동반 약물 반응 (DRESS증후군), 스티븐스-존슨 증후군 (SJS), 독성 표피 괴사 용해 (TEN)를 포함하는 중증 피부 이상 반응 (SCAR)과의 관련성이 보고되었다. 만약 경련, 급성복통, 발열과 같은 급성 불내성 반응과 심한 두통 그리고/또는 피부 발진, 점막 병변과 같은 중증 피부 반응의 징후와 증상이 최초 발현된 경우, 또는 과민반응의 다른 징후, 인후통, 설명할 수 없는 출혈 등이 나타나면 바로 투약을 중지토록 한다.

설파살라진과 같이 메살라진 유발 과민반응은 심근염, 심막염, 신염, 간염, 폐렴, 혈액이상과 같은 내부기관 침습으로 나타날 수 있다. 과민반응의 증상 및 징후가 나타나면 즉시 평가한다. 이러한 증상 및 징후에 대해 다른 병인이 확인되지 않는다면 이 약으로 치료하는 것을 중단한다.

3) 드물기는 하지만 이 약 투여로 인하여 심근염 및 심낭염과 같은 심장 과민반응이 보고된 바 있다. 이러한 이상반응이 의심될 때에는 이 약으로 치료하는 것을 중단해야 한다.

4) 이 약을 투여하는 중 심각한 혈액 질환이 보고된 바 있다. 원인을 알 수 없는 출혈, 타박, 자색반, 빈혈, 발열 또는 인후통이 발생하는 경우 혈액학적 검사를 실시하여 혈액질환이 의심되거나 확인되는 경우 이 약의 투여를 중지해야 한다.

5) 이 약을 투여하는 중 탈수현상이 발생하면 체내 전해질에 대한 확인검사를 실시하고 모니터링해야 한다.

6) 전기화학 검출을 이용한 액체크로마토그래피 방법으로 요중 노르메타네프린 측정하는 경우, 메살라진 투여로 인하여 노르메타네프린이 허위로 상승하는 검사 결과가 나타날 수 있다. 메살라진의 주요 대사체인 N-아세틸아미노살리실산과 노르메타네프린이 유사하기 때문이다. 따라서 노르메타네프린을 분석하기 위한 다른 방법을 고려해야 한다.

7) 간장애 환자에게 주의가 필요하다. 의사의 지시아래, 치료전이나 치료기간동안 ALT와 AST같은 간기능 수치들이 평가되어야 한다.

8) 신장애 환자에게 이 약은 권장되지 않는다. 특히 치료초기에는 신기능(혈청 크레아티닌)이 정기적으로 관찰되어야 한다. 비뇨기 상태는 치료 전과 치료기간 동안 측정하여야 한다. 치료기간 중 신기능이 손상되었다면 메살라진을 의심해 보아야 하며, 신기능이 악화되면 이 약의 투여는 즉시 중단해야 한다. 다른 신독성 물질과 함께 사용시에는 신기능 관찰 횟수를 증가시켜야 한다.

9) 메살라진으로 치료하는 동안 100% 메살라진 함량의 결석을 포함하여 신결석증 사례가 보고되었다. 치료 중에는 적절한 수분섭취를 보장하는 것이 권장된다.

10) 메살라진은 차아염소산나트륨 표백제(예: 차아염소산나트륨이 포함된 특정 표백제를 사용하여 세척한 화장실)와 접촉한 후에 소변이 적갈색으로 변색될 수 있다.

11) 이 약을 투여받은 환자들에서 특발성 두개 내압 항진(가성 뇌종양)이 보고되었다. 환자들은 중증 또는 재발성 두통, 시각 장애, 이명을 포함한 특발성 두개 내압 항진의 징후 및 증상에 대해 주의해야 한다. 특발성 두개 내압 항진이 발생한 경우, 이 약의 중단을 고려해야 한다.

5. 상호작용

다음 약물과 병용투여시 이들 약물의 작용을 증강 또는 감소시킬 수 있으므로 주의한다. 병용투여로 아래의 상호작용을 유발할 수 있다.

1) 비스테로이드성 소염제(NSAID)나 아자티오프린과 같이 신장독성을 유발하는 것으로 알려진 약물과 함께 투여하면 신장독성을 증가시킬 가능성이 있다.

2) 쿠마린계 항응고제 : 혈액응고 저지작용을 상승시킬 수 있다(위장관 출혈의 위험성 증가).

3) 부신피질호르몬 제제 : 위장관 부작용 증가.

4) 메토트렉세이트 : 메토트렉세이트의 독성을 증가시킬 수 있다.

5) 푸로베네시드, 설핀피라존 : 요산배설 작용을 감소시킬 수 있다.

6) 설포닐우레아 제제 : 저혈당성 작용을 상승시킬 수 있다.

7) 스피로노락톤, 푸로세미드 : 이뇨작용을 감소시킬 수 있다.

8) 리팜피신: 항결핵성 작용을 감소시킬 수 있다.

9) 임상시험에서 아자티오프린, 6-메르캅토푸린 혹은 티오구아닌과 병용 투여시, 골수억제 효과의 상승이 있었다. 상호작용은 존재하는 것으로 보이나, 그 기전에 대해선 확립되어 있지 않다. 백혈구의 정기적인 모니터링이 권장되며 티오푸린의 용법용량은 이에 따라 조절되어야 한다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

이 약은 잠재적 유익성이 위험성을 상회한다고 판단될 때에만 임신기간과 수유기간 중에 주의하여 사용해야 한다.

1) 임부 : 이 약은 태반을 통과하며, 탯줄(제대) 혈장농도는 모체혈장에서의 농도보다 낮다고 알려져 있다. 그리고 대사체인 아세틸메살라진은 탯줄(제대)과 모체혈장에서 같은 농도이다. 동물에서 실시한 생식발생 독성실험에서 랫트에 1일 1,000 mg/kg까지 투여하거나, 토끼에게 1일 800 mg/kg까지 투여한 결과에서 기형유발 작용이나 태자에게 유해한 작용을 나타낸다는 증거는 없었다. 경구로 투여된 동물실험에서 임신, 배/태자발달, 출산, 출생후 발달에 대하여 직접적 혹은 간접적인 해로운 영향은 나타내지 않았다. 또한 동물실험에서 가임기 숫컷, 암컷에 대한 영향은 없었다. 그러나 임부를 대상으로 한 적절한 임상자료는 제한적이다. 몇몇의 자료에서 활동성 염증성 장질환이 있는 여성이 메살라진을 투여한 후 조산율, 사산율, 저체중 출산율의 증가를 보여주었다. 메살라진의 임산부 또는 태아, 신생아의 건강에 대한 잠재적 위험성에 대하여 명확하게 알려져 있지 않다.이 약으로 치료받은 엄마에게서 태어난 신생아에게 혈액 질환(범혈구감소증, 백혈구감소증, 혈소판감소증, 빈혈)들이 보고되었다.

2) 수유부 : 메살라진은 유즙으로 분비된다. 메살라진의 대사체인 아세칠메살라진의 유즙중 농도는 모체의 혈중 농도와 비슷하거나 더 높았지만, 메살라진의 유즙중 농도는 모체의 혈중 농도보다 낮았다. 이 약의 유익성이 위험성을 상회한다고 판단될 때에만 수유부에 투여해야 한다. 수유아에서 설사와 같은 과민반응이 배제될 수 없으며 잠재적인 이익이 가능한 위험성을 상회하는 경우에만 수유 중에 투여 되어야 한다. 영아가 설사를 하면 수유는 중단되어야 한다.

7. 고령자에 대한 투여

고령자는 신기능이 저하되어 있는 경우가 많으므로 이 약의 치료기간 동안 혈구수를 모니터링하는 등 주의하여 투여한다.

8. 과량투여시의 처치

1) 동물실험에서, 랫트에 920㎎/㎏의 단회 정맥투여나, 돼지에게 5g/㎏을 단회 경구투여하는 것은 치사량이 아니었다.

2) 사람에 대한 과량투여의 경험은 제한적이며, 신독성이나 간독성은 나타나지 않았다. 한달동안 1일 용량 8g을 복용한 환자에게서 유해사례는 보고되지 않았다. 이 약은 아미노살리실산염이므로 일반적인 살리실산염의 독성(예 ; 귀울림, 어지러움, 두통, 착란, 졸음, 발한, 과다호흡, 구토, 설사, 폐부종, 저혈당증 등)이 나타날 가능성이 있다. 심각한 살리실산염 중독에 따른 전해질 균형 및 혈액 pH의 균형이 깨지거나, 혈구증가증, 탈수 등이 발생할 수 있다.

3) 특별한 해독제는 없으며 치료는 대증요법과 보조적인 방법이다. 이 약은 아미노살리실산염이므로 급성적으로 과량투여한 경우 일반적인 살리실산염 독성에 따른 치료법이 유효할 수 있다. 구토를 유발하여 추가적인 위장관내 흡수를 저지하고 필요하다면 위세척을 실시할 수도 있다. 체액과 전해질의 불균형은 적절한 정맥투여법으로 교정하도록 하고, 신기능을 적절히 관찰해야 한다.

9. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고 원인이 되거나 품질 유지 면에서 바람직하지 않으므로 주의한다.