사용상의주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것.

1) 이 제제 및 메살라진을 포함한 그 대사체에 대하여 과민성이 있는 자

2) 살리실산염에 대해 과민증의 병력이 있는 자

3) 중증의 간장애

4) 중등증~중증의 신장애

5) 혈액응고장애환자

6) 소화성궤양이 있는 환자

7) 임부 및 수유부

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.

1) 천식환자

2) 출혈질환

3) 경증의 신장애 또는 간질환 : 신장애 혹은 간질환자를 대상으로 하는 적절하고 잘 조절된 임상시험이 실시되지 않았다.

4) 이 약으로 치료하는 동안 혈구계산, BUN/크레아티닌, 뇨검사가 수행되어야 한다. 이 약을 투여받는 동안에 예기치 않은 출혈, 좌상(타박상), 자반증, 인후통, 발열, 권태감 등이 나타날 경우에는 즉시 보고하도록 한다. 혈구계산이 수행되어야 하고 혈액장애의 징후가 있을 시에는 즉시 투여를 중지한다.

3. 이상반응(Undesirable effect) (2. 신중투여항 참조)

이상반응(adverse effect)은 메살라진에서 기인한 것이라 예상되며, 메살라진 제제의 경구투여 치료 동안 보고된 이상반응은 아래와 같다. 소아에서도 비슷한 이상반응을 보인다.

1) 혈액 및 림프계 : 혈액장애, 재생불량성빈혈, 백혈구감소증, 호중구감소증, 무과립구증, 혈소판감소증

2) 신경계 : 두통, 신경병증

3) 심장질환 : 심근염, 심막염

4) 호흡기계 : 기관지경련, 알러지성 폐포염

5) 소화기계 : 복통, 설사, 오심, 구토, 궤양성대장염의 악화, 급성췌장염

6) 간담관계 : 간염, 담석증, 간독성(SGOT/AST, SGPT/ALT, GGT, LDH, alkaline

phosphatase, bilirubine 수치의 상승), 황달, 담즙 울체성 황달, 간경화, 간괴사, 간부전 등의 간세포 손상)

7) 피부 및 표피조직 : 탈모증, 발진

8) 근골격계 및 결합조직 : 전신성 홍반성 낭창-유사 증후군, 관절통, 근육통

9) 신장 및 비뇨기계 : 간질성 신염

10) 5세이상 17세 사이 소아환자에서의 이상반응

5세에서 17세 사이 68명의 소아환자를 대상으로 한 8주간의 임상시험에서 가장 빈번한 이상반응은 두통(15%), 상복부통증(13%), 복통(12%), 구토(10%), 설사(9%), 궤양성 대장염(6%), 비인두염(6%), 발열(6%) 등이다.

6.75g/day를 복용한 소아환자에서 1명, 2.25g/day를 복용한 소아환자에서 3명이 이상반응으로 인해 치료를 중단하였으며 각 복용그룹당 소아환자 1명씩에서 개선이 발견되지 않아 치료를 중단하였다.

각 복용 그룹당 3%이상의 이상반응은 아래와 같다.

이상반응	6.75g/day N=33	2.25g/day N=35	Total N=68
두통	5(15%)	5(14%)	10(15%)
상복부통증	3(9%)	6(17%)	9(13%)
복통	4(12%)	4(11%)	8(12%)
구토	1(3%)	6(17%)	7(10%)
설사	2(6%)	4(11%)	6(9%)
궤양성 대장염	1(6%)	2(6%)	4(6%)
비인두염	3(9%)	1(3%)	4(6%)
발열	0(0%)	4(11%)	4(6%)
혈변	0(0%)	3(9%)	3(4%)
오심	0(0%)	3(9%)	3(4%)
인플루엔자	1(3%)	2(6%)	3(4%)
피로	2(6%)	1(3%)	3(4%)
위염	0(0%)	2(6%)	2(3%)
기침	0(0%)	2(6%)	2(3%)
인후통	2(6%)	0(0%)	2(3%)
월경통	2(6%)	0(0%)	2(3%)

11) 국내 시판 후 조사

국내에서 6년 동안 경증~중등증의 활동기 궤양성대장염 환자 668명을 대상으로 실시한 시판 후 사용성적조사결과 이상반응의 발현율은 인과관계와 관계없이 3.44%(23명/668명, 27건)로 보고되었고, 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응은 2.40%(16명/668명, 19건)로 복통, 설사 각 0.90%(6명/668명, 6건), 발진 0.45%(3명/668명, 3건), 근육통 0.30%(2명/668명, 2건), 구역, 탈모증 각 0.15%(1명/668명, 1건)가 보고되었다. 또한 중대한 유해사례는 직장암종 0.15%(1명/668명, 1건)가 보고되었으며 예상하지 못한 약물 유해반응은 보고되지 않았다.

4. 상호작용

1) 이 약을 사용한 공식적인 상호작용에 관한 연구는 수행되지 않았다. 발살라지드와 그 대사체의 전신 흡수량은 식사와 함께 복용하였을 때보다 공복 후 복용시에 흡수량이 더 많았다. 그러므로 음식물과 함께 복용할 것을 권장한다.

2) 발살라지드의 아세틸화된 대사체는 신장에서 빠르게 능동적으로 분비된다. 따라서 이와 동일한 경로로 배설되는 병용약물의 혈중농도가 증가할 수 있으므로 메토트렉세이트와 같이 치료역이 좁은 약물일 경우에는 주의를 기울여야 한다.

3) 약력학적 상호작용에 대한 연구가 따로 수행되지 않았으나 발살라지드, 메살라진, N-아세틸메살라진은 화학적으로 살리실산염이며 이들의 특성 및 동태는 전형적인 살리실산염의 상호작용을 나타낸다.

4) 설파살라진과 디곡신을 병용투여 하였을 때, 일부 환자에서 디곡신의 흡수가 저하되었다. 이것이 발살라지드의 투여동안에도 나타났는지는 밝혀지지 않았지만, 디곡신제제를 투여받는 환자에게 콜라잘을 투여할 경우 디곡신의 혈중농도를 모니터링해야 한다.

5. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 동물에 대한 생식 및 수태능 연구에서 이상반응을 나타내지 않았다.

그러나 임부를 대상으로 한 적절하고 조화된 임상시험 결과는 없으므로 임부에는 투여하지 말 것.

2) 활성대사체인 메살라진은 수유아에서 이상반응을 나타내었으므로 수유부에 투여하지 말 것.

6. 소아에 대한 투여

1) 5세에서 17세 사이의 소아 궤양성 대장염 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성은 이 연령의 환자를 대상으로 한 임상시험에 의해 잘 확립되어 있다. 이 연령 소아 환자에서의 안전성 및 유효성 프로필은 성인에서 나타난 결과와 유사하였다(3. 이상반응항 참조)

2) 이 약은 5세에서 17세 사이의 소아 환자를 대상으로 임상시험을 실시하였다. 5세 미만의 소아 궤양성 대장염 환자에서의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았으므로 권장되지 않는다.

3) 소아에서의 임상시험 결과

5세에서 17세 경증~중등증의 궤양성 대장염 남녀소아환자 68명을 대상으로 콜라잘캡슐의 1일 6.75g/day(33명) 및 2.25g/day(35명) 복용으로 8주간 임상시험을 실시하였다. 그 결과 6.75g/day 그룹에서 15명(45%)과 2.25g/day 그룹에서 13명(37%) 환자가 임상적 개선율을 보였으며, 두 그룹 모두에서 MUCAI total score의 baseline score가 높은 환자일수록 더 나은 임상적 개선율을 보이는 것으로 나타났다.

직장출혈은 6.75g/day 그룹에서 64%의 환자, 2.25g/day 그룹에서 54%의 환자가 개선되었으며, 대장내시경에 따른 대장점막모양은 6.75g/day 그룹에서 61%의 환자, 2.25g/day 그룹에서 46%의 환자가 개선되었다.

7. 고령자에 대한 투여

고령자를 대상으로 하는 잘 조절된 임상연구가 실시된 바 없다.

8. 과량투여시의 처치

현재까지 메살라진을 유리하는 제품에 대하여 과량투여에 대한 보고는 없었다. 발살라지드를 과량복용할 경우 경증의 살리실산염 중독과 유사한 증상을 나타낼 것이라 예상되므로 증상에 따른 대증요법을 실시한다.

9. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관된다.

2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질유지 면에서 바람직하지 않으므로 주의한다.