

사용상의주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것.

- 1) 이 약, 이 약의 성분, 살리실산 또는 살리실산염에 과민반응이 있는 환자
- 2) 중증의 간/신기능장애 환자
- 3) 소화성 궤양 환자
- 4) 혈액응고장애 환자
- 5) 만 6세 미만의 영·유아
- 6) 살리실산염, 비스테로이드소염진통제(NSAID)에 천식발작 또는 다른 과민반응의 병력이 있는 환자
- 7) 중증의 조절되지 않는 심부전 환자
- 8) 주당 15 mg 이상의 메토크레이트 치료를 받는 환자

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 1) 기관지천식 환자
- 2) 다른 약물에 과민반응이 있는 환자
- 3) 간/신기능장애 환자
- 4) 혈액질환 환자
- 5) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성 및 수유부
- 6) 만 6세 ~ 만 18세 미만 소아 및 청소년
- 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.

이상반응은 다음과 같은 빈도정의에 따라 나열되었다. :

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

임상시험과 시판 후 조사에서 보고된 이상반응은 아래와 같다.

기관	흔하게 ($\geq 1/100$ 이 고 $< 1/10$)	드물게 ($\geq 1/10,000$ 이 고 $< 1/1,000$)	매우 드물게 ($< 1/10,000$)	알 수 없음
혈액 및 림프계 이상			빈혈, 재생 불량성 빈혈, 무과립구 증, 호중구감소증, 백혈구감소증(과 립백혈구감소 포함), 범혈구감소 증, 혈소판감소증과 호산구증(알레 르기 반응의 일부로)	
면역계 이상			아나필락시스 반응을 포함하는 과 민반응	
신경계 이상	두통	어지럼	말초신경장애	특발성 두개 내압 항진
심장 이상		심근염* 및 심낭 염*		
호흡, 흉부 및 종격 이상			알러지성 및 섬유성의 폐반응(호흡 곤란, 기침, 기관지경축, 알레르기 성 폐포염 포함), 폐성 호산 백혈구 증가, 간질성 폐질환, 폐침윤, 폐렴	흉막염
소화기계 이상	설사, 복통, 구 역, 구토, 고창	아밀라아제 증가 와 급성 췌장염*	대장염	
간담도계 이상			아미노전이효소, 담즙정체 평가변 수(예 ; 알칼리성 인산분해효소, 감 마-글루타밀전이효소 및 빌리루빈) 의 증가, 간독성(간염*, 담즙 정체 성 간염, 간경변, 간부전 포함)	
피부 및 피하조 직계 이상	발진(두드러 기, 홍반성 발 진 포함)	광선과민증**	탈모, 알레르기 발진, 다형홍반	스티븐스-존슨 증 후군(SJS), 독성 표피 괴사 용해 (TEN), 호산구 증 가 및 전신 증상 동 반 약물 반응 (DRESS증후군)
근골격계, 결합 조직 및 뼈 이상			근육통, 관절통, 홍반성낭창증후군	
신장 및 비뇨기 계 이상			신기능 이상(급성 및 만성 간질성 신 염*, 신증후군, 신부전 포함)	신결석증***, 요 변색***
생식기계 이상			가역적인 정자부족	

전신 및 투여부 위 이상			이상고열증	
------------------	--	--	-------	--

* 메살라진으로 인한 채장염, 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 감독 하에 사용하도록 하며, 치료 전과 치료 시작 14일 후, 그 후 4주 간격으로 2 ~ 3회, 그 이후에는 이상이 없는 경우 첫해에는 3개월 간격으로, 그 다음 4년간은 6개월 간격으로, 그 이후에는 최소 1년에 한번씩 혈구수 검사 및 ALT, AST 등의 간 기능 검사, 소변검사를 하도록 한다. 다른 증상이 나타나면 즉시 검사한다. 신기능 검사는 단백뇨(BUN) 및 요침사시험과 함께 크레아티닌 시험을 한다. 환자의 높아진 메트헤모글로빈 수치를 모니터링한다. 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 모니터링 해야 한다.
- 6) 간장애 환자에게 주의가 필요하다. 의사의 지시아래, 치료전이나 치료기간 동안 ALT와 AST같은 간기능 수치들이 평가되어야 한다.
- 7) 신장애 환자에게 이 약은 권장되지 않는다. 특히 치료초기에는 신기능(혈청 크레아티닌)이 정기적으로 관찰되어야 한다. 비뇨기 상태는 치료 전과 기간 동안 측정하여야 한다. 치료기간 중 신기능이 손상되었다면 메살라진을 의심해 보아야 한다. 다른 신독성 물질과 함께 사용시에는 신기능 관찰 횟수를 증가시켜야 한다.
- 8) 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.
- 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.

5. 상호작용

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

- 1) 비스테로이드소염진통제나 아자티오프린과 같이 신장독성을 유발하는 것으로 알려진 약물과 함께 투여하면 신장독성을 증가시킬 수 있다.
- 2) 쿠마린계 항응고제 : 혈액응고 저지작용을 감소시킬 수 있다(위장관 출혈의 위험성 증가).
- 3) 부신피질호르몬 제제 : 위장관 이상반응 증가
- 4) 메토트렉세이트 : 메토트렉세이트의 독성을 증가시킬 수 있다.
- 5) 푸로베네시드, 설핀피라존 : 요산배설 작용을 감소시킬 수 있다.

- 6) 설폰닐우레아 제제 : 저혈당성 작용을 상승시킬 수 있다.
- 7) 스피로노락톤, 푸로세미드 : 이뇨작용을 감소시킬 수 있다.
- 8) 리팜피신 : 항결핵성 작용을 감소시킬 수 있다.
- 9) 임상시험에서 아자티오프린, 6-메르캅토프린 혹은 티오구아닌과 병용 투여시, 골수억제 효과의 상승이 있었다. 상호작용은 존재하는 것으로 보이나, 그 기전에 대해선 확립되어 있지 않다. 백혈구의 정기적인 모니터링이 권장되며 티오프린의 용법용량은 이에 따라 조절되어야 한다.
- 10) 디곡신 : 디곡신의 혈중농도가 증가할 수 있다.
- 11) 항류마티스약, 발프로산 : 효과가 상승하거나 이상반응이 증가할 수 있다.
- 12) 항고혈압제(ACE 억제제): 이 약의 작용이 저하할 수 있다.
- 13) 혈소판 응집억제제(티클로피딘, 클로피도그렐) : 출혈시간이 연장될 수 있다.
- 14) 알코올 : 위장관 출혈의 위험성 및 출혈이 나타날 수 있다.
- 15) 와파린의 항응고효과를 감소시킬 수 있다는 약한 증거가 있다.

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, 태줄(제대) 혈장농도는 모체혈장에서의 농도보다 낮다고 알려져 있다. 그리고 대사체인 아세틸메살라진은 태줄(제대)과 모체혈장에서 같은 농도이다. 동물에서 실시한 생식발생 독성 실험에서 랫트에 1일 1,000 mg/kg까지 투여하거나, 토끼에게 1일 800 mg/kg까지 투여한 결과에서 기형 유발 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 슉트, 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 임신부 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. 임신기간 중 고용량의 메살라진(경구제, 2 ~ 4 g)을 장기복용한 후 태아에게서 신부전이 보고된 바 있다(1건).

2) 수유부 : 메살라진은 유즙으로 분비된다. 메살라진의 대사체인 아세틸메살라진의 유즙중 농도는 모체의 혈중 농도와 비슷하거나 더 높았지만, 메살라진의 유즙중 농도는 모체의 혈중 농도보다 낮았다. 수유아에서 설사와 같은 과민반응이 배제될 수 없으며 영아가 설사를 하면 수유는 중단되어야 한다.

7. 소아에 대한 투여

만 6세 ~ 만 18세 소아 및 청소년에 대한 사용경험이 제한적이므로 소아에게 투여할 경우에는 안전성과 치료유익성을 고려하여 신중히 투여한다.

8. 고령자에 대한 투여

1) 고령자는 생리기능(신기능 및 간기능)이 저하되어 있는 경우가 많으므로 이 약의 치료기간 동안 혈구수를 모니터링하는 등 주의하여 투여한다.

2) 저용량(예를 들면 750 mg/일)에서 투여를 시작하는 등 신중히 투여한다.

9. 과량투여시의 처치

1) 동물실험에서, 랫트에 920 mg/kg의 단회 정맥투여나, 돼지에게 5 g/kg을 단회 경구투여하는 것은 치사량이 아니었다.

2) 사람에 대한 과량투여의 경험은 제한적이며, 신독성이나 간독성은 나타나지 않았다. 한달동안 1일 용량 8 g을 복용한 환자에서 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, 혈구증가, 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.

10. 적응상의 주의

1) 이 약은 분쇄하거나 씹지 않고 통째로 복용한다.

2) 투여를 용이하게 하기 위해 분할하거나, 투여 직전에 물이나 주스에 현탁시켜 먹을 수 있다 (펜타사 정제에 한함).

11. 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.