

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) 12세 미만의 소아
- 6) 살리실산염, 비스테로이드 소염진통제에 천식발작 또는 다른 과민반응의 병력이 있는 환자
- 7) 설파이트에 과민반응인 기관지천식 환자
- 8) 중증의 조절되지 않는 심부전 환자
- 9) 주당 15 mg 이상의 메토타렉세이트 치료를 받는 환자

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 1) 다른 약물에 과민반응이 있는 환자
- 2) 간/신기능장애 환자
- 3) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성 및 수유부
- 4) 고령자
- 5) 설파살라진 함유제제에 과민반응의 병력이 있는 환자
- 6) 기관지천식환자
- 7) 혈액질환환자
- 8) 청소년(12 ~ 18세)

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 스티븐스-존슨 증후군, 독성 표피 괴사 용해를 포함하는 중증 피부 이상 반응과의 관련성이 보고되었다.

직장으로 투여 시 가려움, 직장 불편감, 변을 못 참는 증상 같은 국소반응이 나타날 수 있다.

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 ($\geq 1/100$ 이고 $< 1/10$) | 드물게 ($\geq 1/10,000$ 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, 호산구증가와 전신성 증상을 동반하는 약물반응(DRESS) | |
| 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 호산백혈구 증가, 간질성 폐질환, 폐침윤, 폐렴 | 흉막염 |
| 소화기계 이상 | 설사, 복통, 구역, 구토, 고창 | 아밀라아제 증가와 급성 췌장염* | 대장염 | |
| | | | | |

| | | | | |
|----------------------|-------------------------|---------|---|---|
| 간담도계 이상 | | | 아미노전이효소, 담 즙정체 평가변수 (예; 알칼리성 인산 분해효소, 감마-글 루타밀전이효소 및 빌리루빈)의 증가, 간독성 (간염*, 담 즙 정체성 간염, 간 경변, 간부전 포함) | |
| 피부 및 피하조직계 이상 | 발진(두드러기, 홍 반성 발진 포함) | 광선과민증** | 탈모, 알레르기 발 진, 다형홍반 | 스티븐스-존슨 증후 군 (SJS), 독성 표피 괴사 용해 (TEN) |
| 근골격계, 결합조직 및 뼈 이상 | | | 근육통, 관절통, 홍 반성낭창증후군 | |
| 신장 및 비뇨기계 이 상 | | | 신기능 이상(급성 및 만성 간질성 신염 *, 신증후군, 신부 전 포함), 요 변색 | 신결석증*** |
| 생식기계 이상 | | | 가역적인 정자부족 | |
| 전신 및 투여부위 이 상 | | | 이상고열증 | |

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

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

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

*** 추가적인 정보는 4. 일반적 주의 항 참고

4. 일반적 주의

1) 이 약은 의사의 감독 하에 사용하도록 하며, 이 약으로 치료를 시작하기 전과 치료 시작 14일 후, 그 후 4
주 간격으로 2 ~ 3회, 그 이후에는 이상이 없는 경우 치료 시작 첫해에는 3개월 간격으로, 그 다음 4년간은 6
개월 간격으로, 그 이후에는 최소 1년에 한번씩 혈구수 검사, ALT, AST 등의 간 기능 검사 및 소변검사를 하
도록 한다. 다른 증상이 나타나면 즉시 검사한다. 신기능 검사는 단백뇨(BUN) 및 요침사시험과 함께 크레아
티닌 시험을 한다. 환자의 높아진 메트헤모글로빈 수치를 모니터한다. 폐기능 장애 환자 특히, 천식 환자에 있

어서는 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 스티븐스-존슨 증후군, 독성 표피 괴사 용해를 포함하는 중증 피부 이상 반응과의 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) 간장애 환자에게 주의가 필요하다. 의사의 지시아래, 치료전이나 치료기간동안 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 기간동안 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. 환자에게 메살라진 복용 중 소변이 차아염소산염 함유 표백제로 처리된 표면 또는 물과 접촉할 시 적갈색으로 변색될 수 있음을 알려야 한다.

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

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 감소시킬 수 있다(위장관 출혈의 위험성 증가).

3) 부신피질호르몬 제제 : 위장관 이상반응 증가

4) 메토크레이트 : 메토크레이트의 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/태 자발달, 출산, 출생후 발달에 대하여 직접적 혹은 간접적인 해로운 영향은 나타내지 않았다. 또한 동물실험에서 가임기 슛컷, 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.

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. 소아에 대한 투여

소아에 대한 안전성이 확립되어 있지 않으므로 투여하지 않는다(사용 경험이 적다.).

8. 고령자에 대한 투여

일반적으로 고령자는 생리기능이 저하되어 있으므로 감량하는 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 환자에게서 유해사례는 보고되지 않았다. 이 약은 아미노살리실산염이므로 일반적인 살리실산염의 독성(예 ; 귀울림, 어지럼, 두통, 착란, 졸음, 발한, 과다호흡, 구토, 설사, 폐부종, 저혈당증 등)이 나타날 가

능성이 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.

10. 적용상의 주의

- 1) 이 약을 마시지 않는다.
- 2) 이 약은 관장약이므로 투여 전에 화장실에 다녀올 것이 권장된다.
- 3) 이 약은 차광하여 보관해야 하므로 사용시까지지는 외부 포장에 넣은 상태로 두어야 하며 사용 직전 꺼내어 충분히 흔들어 현탁시킨 뒤 사용해야 한다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
- 2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고 원인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 주의한다.
- 3) 약액은 리넨(linen)이나 변기를 착색시킬 수 있다.