

사용상의주의사항

1. 경고

이 약을 투여하는 동안 과민성 증후군(DRESS), 피부점막안증후군(스티븐스-존슨증후군), 독성표피괴사용해(리엘증후군)와 같은 중대한 과민반응이 보고되었다. 이러한 중대한 과민반응은 생명을 위협하거나 치명적일 수 있다. 따라서 이러한 중대한 과민반응의 징후나 증상에 대해 환자들에게 충분히 알리고, 이 약 투여 후 피부발진이나 다른 과민반응의 징후나 증상이 나타나면 즉시 투여를 중단하도록 하여야 한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것.

- 1) 소아(악성종양치료에 따른 고요산혈증이나 특정효소결함이 있는 소아 제외)
- 2) 수유부
- 3) 이 약에 과민반응 환자
- 4) 중증 이상반응을 일으킨 환자
- 5) 증상이 없는 약한 요산혈증(혈중요산<90 mg/L)환자
- 6) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption)등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다.

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.

- 1) 간장애 또는 그 병력이 있는 환자(투여할 경우 정기적인 간기능 검사를 실시한다.)
- 2) 신질환 또는 그 병력이 있는 환자(감량 등을 고려한다)
- 3) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성
- 4) 고령자
- 5) 메르캅토포린수화물 또는 아자티오프린을 투여 중인 환자
- 6) 이노제나 ACE 저해제를 복용중인 고혈압 또는 심부전 환자(신장기능이 저하되어 있을 수 있다)
- 7) 혈액생성장애 환자

4. 이상반응

1) 피부반응으로 피부점막안증후군(스티븐스-존슨증후군), 독성표피괴사용해(리엘증후군), 박리성피부염 또는 과민성혈관염을 포함하여 호산구 증가 또는 표피박리, 발열, 림프절증, 관절통이 나타날 수 있고 이러한 경우 간염, 신기능 이상, 매우 드물게 경련을 동반하는 경우도 있다. 따라서 발열, 발진이 인정되는 경우에는 즉시 투여를 중지하고 스테로이드제를 투여하는 등 적절한 처치를 한다.

2) 쇼크, 아나필락시스모양 증상이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고, 이상이 인정되는 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.

3) 재생불량성빈혈, 범혈구 감소, 무과립구증이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고 이상이 인정되는 경우에는 투여를 중지한다.

4) 심각한 간기능장애(간괴사, 육아종간염을 포함하는 간염), 황달이 나타날 수 있으므로 충분히 관찰하고 이상이 인정되는 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.

5) 신부전 또는 신부전의 악화, 간질성신장염을 포함한 신장장애가 나타날 수 있으므로 이상이 인정되는 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.

6) 간질성 폐렴이 나타날 수 있으므로 발열, 기침, 호흡곤란 등 호흡기증상이 나타나는 경우에는 신속하게 흉부X선 등의 검사를 실시하여, 이상이 인정되는 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.

7) 횡문근 용해증이 나타날 수 있으므로 근육통, 무력감, 크레아틴키나아제(CK)상승, 혈중 및 요중 미오글로빈 상승 등의 증상이 나타나는 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.

8) 기타의 이상반응

(1) 소화기계 : 구내염, 때때로 설사, 경련, 식욕부진, 배가 거북함, 매우 드물게 지방변증, 토혈이 나타날 수 있다.

(2) 신장 : 신기능이상(림프구침윤을 동반한 간질성 신장염, 잔틴결석)이 있을 수 있으므로 이러한 증상이 나타나는 경우에는 투여를 중지한다.

(3) 신경계 : 미각장애, 시각장애, 말초신경장애, 말초신경염, 두통, 조화운동불능이 나타날 수 있다.

(4) 혈액 : 드물게 백혈구 감소, 혈소판 감소, 저혈소판증, 호산구증가, 림프절증, 혈관면역모세포림프절병증(가역적)이 있을 수 있으므로 이러한 증상이 나타나는 경우에는 투여를 중지한다.

(5) 면역계 : 발열, 피부 발진, 혈관염, 림프절염, 거짓 림프종, 관절통, 백혈구 감소증, 호산구 증가증, 간담 비장 비대, 간 기능 검사 이상, 담관 소멸을 동반한 담즙울체성 간병증(vanishing bile duct syndrome)을 동반

한 지연된 다장기 침범성과민 반응이 다양한 형태로 나타날 수 있다. 다른 장기들도(예, 폐, 췌장, 심근, 장) 마찬가지로 영향을 미칠 수 있다. 이러한 반응이 치료 중 임의의 시점에서 나타나는 경우, 알로푸리놀 투여를 즉시 영구 중단해야 한다. 전신성 과민반응이 발생했던 경우, 특히 결과가 치명적이었던 경우에는 대개 신장이나 간의 기저 질환이 존재했다.

(6) 과민반응 : 가려움, 관절통, 때때로 발진이 나타날 수 있으므로 이러한 증상이 나타나는 경우에는 투여를 중지한다.(이상반응 1)항 참고)

(7) 눈 : 백내장이 나타날 수 있다.

(8) 전신증상 : 무력감, 드물게 부종, 때때로 전신권태감이 나타날 수 있다.

(9) 여성화유방, 어지럼, 고지방혈증, 종기증, 협심증, 고혈압, 느린맥(서맥), 요독증, 혈뇨, 혈관부종, 때때로 탈모, 흔하게 갑상선자극호르몬(TSH) 증가* 가 나타날 수 있다.

* 관련 연구에서 갑상선자극호르몬(TSH) 증가는 유리티록신(free T4) 수준에 미치는 영향이 보고되지 않았거나 무증상 갑상선기능저하증이 나타나는 정도의 TSH 수준을 보였다.

5. 일반적 주의

1) 과민성 증후군(DRESS), 피부점막안증후군(스티븐스-존슨증후군) 및 독성표피괴사용해(리엘증후군) :

(1) 알로푸리놀과 연관된 과민 반응은 반점구진성 발진, DRESS(호산구증가증 및 전신 증상을 동반한 약진)로도 알려진 과민성 증후군, 생명을 위협하는 피부 반응(피부점막안증후군(스티븐스-존슨증후군), 독성표피괴사용해(리엘증후군))를 포함하여 다양한 방식으로 나타날 수 있다. 환자에게 이러한 중증의 부작용의 징후 및 증상에 대해 알리고 피부 반응이 발생하는지 면밀히 감시해야 한다. 피부점막안증후군(스티븐스-존슨증후군) 또는 독성표피괴사용해(리엘증후군)의 징후나 증상이 발생하는 경우 (예, 흔히 수포 또는 점막병변을 동반한 진행성 피부발진), 알로푸리놀을 이용한 치료를 즉시 종료해야 한다. 알로푸리놀 사용과 관련하여 DRESS(호산구증가증 및 전신 증상을 동반한 약진), 피부점막안증후군(스티븐스-존슨증후군) 또는 독성표피괴사용해(리엘증후군)가 발생한 후 알로푸리놀을 이용한 치료가 다시 이루어져서는 안된다.

코르티코스테로이드(Corticosteroid)가 피부 과민 반응 치료에 도움이 될수 있다.

(2) 만성 신부전 환자는 피부점막안증후군(스티븐스-존슨 증후군) 또는 독성표피괴사용해(리엘증후군)등을 포함한 알로푸리놀과 관련된 과민성 반응의 위험이 증가 할 수 있다. 이러한 환자는 과민성 증후군 또는 피부점막안증후군(스티븐스-존슨증후군) 또는 독성표피괴사용해(리엘증후군) 징후가 나타나는지 주의를 기울여야 하고 환자에게 해당 증상의 최초 징후가 나타나는 경우 치료를 즉각 영구적으로 중단할 필요가 있다는 것을 알려야 한다.

(3) 과민성 증후군(DRESS)과 연관된 보고 사례들 중에 케토산증을 초래하는 1형 당뇨병(전격성 1형 당뇨병 포함)으로 발전된 사례가 보고되었다.

2) 급성통풍 발작이 진정될 때까지 투여를 시작하지 않는다.

3) 투여 초기에 요산의 이동에 의해 통풍 발작의 일시적 증가를 볼 수 있으므로 통풍 악화를 예방하기 위하여 콜키신, 인도메타신 등을 병용한다(혈중 요산치를 측정하면서 투여하고 치료 초기 1주간은 1일 100 mg을 투여함이 바람직하다.). 만약 통풍발작이 나타나면 투여량을 계속 같게 유지하면서 소염제로 치료한다.

4) 요산염생성속도가 급속히 증가하는 경우, 요로에 축적이 일어날 위험이 있으나 적절한 수분공급 및 요의 알칼리화로 이를 최소화시킬 수 있다.

5) 이 약 투여에 의해 졸음, 어지럼, 조화운동불능이 나타날 수 있으므로 운전, 기계작동, 위험한 활동에 참여하지 않도록 주의한다.

6) 이 약 투여 중에는 주기적으로 간기능검사를 실시한다.

7) 24시간동안의 혈중요산과 요중요산은 일정간격으로 측정되어야 한다.

8) 장기 공개 확장연구에서 알로푸리놀을 장기 투여한 환자(5.8%)에게 갑상선자극호르몬(TSH) 수치 증가(>5.5 μ U/mL)가 관찰되었다. 갑상선 기능에 변화가 있는 환자는 알로푸리놀 사용 시 주의를 기울여야 한다.

6. 상호작용

1) 이 약이 대사효소인 잔틴옥시다제를 저해하여 6-메르캅토프린 및 아자티오프린의 혈중농도상승으로 생명을 위협하는 범혈구감소증 및 골수억제 등의 이상반응이 증가하므로 병용투여를 피하고, 임상적으로 병용투여가 필요한 경우에는 이들의 용량을 권고 용량의 1/4로 감량하고, 혈액학적 모니터링을 자주 실시한다.

2) 이 약이 각각 간대사효소 활성화제 및 세노관분비에 경쟁하여 쿠마린계 항응고제(와르파린) 및 당뇨병용제(클로르프로파미드)의 작용을 증강시키므로 병용하는 경우 관찰을 충분히 하고 이들의 감량 또는 투여 간격의 연장을 실시한다.

3) 동물실험에서 철분제제와 병용하는 경우 이 약의 다량투여에 의하여 간에 철분 축적이 증가했다는 보고가 있다.

4) 이 약 또는 그 대사산물이 세포증식억제약물(시클로포스파미드)의 간대사를 저해하거나 신장배설을 경쟁적으로 저해하여 골수억제가 나타날 수 있으므로 병용하는 경우에는 정기적으로 혈액검사를 하고 백혈구 감소 등 이상반응의 발현에 주의한다.

5) 페니토인의 간대사를 저해하여 혈중농도 상승으로 졸음이 나타날 수 있으므로 병용하는 경우에는 이 약의 용량에 주의한다.

6) 이 약이 시클로스포린의 간대사를 저해하여 혈중농도 상승으로 신기능저하의 이상반응이 나타날 수 있으므로 병용하는 경우에는 투여량에 주의한다.

7) 이 약이 대사효소인 잔틴옥시다제를 저해하여 잔틴계약물(테오필린)의 혈중농도가 상승할 수 있으므로 병용하는 경우에는 투여량에 주의한다.

8) 이 약이 비다라빈의 대사를 억제하여 작용증가로 인하여 환각, 떨림, 신경장애의 이상반응이 나타날 수 있으므로 병용하는 경우에는 이상반응에 주의한다.

9) 다음 약물과의 병용에 의해 과민반응이 나타날 수 있으므로 환자의 상태를 주의깊게 관찰하여 발열, 발진 등의 과민증상이 나타나는 경우에는 즉시 투여를 중지한다 : 갑토프릴, 히드로클로로티아지드, 암피실린, 아목시실린수화물

10) 티아지드계 이뇨제, 고용량의 살리실산염, 요산배설촉진제(설핀피라존, 프로베네시드)와 병용하는 경우에는 이 약 혹은 그 대사산물의 배설이 촉진되어 이 약의 작용이 감소할 수 있다.

11) 살리실산염의 작용을 증가시킨다.

12) 수산화알루미늄과 병용하는 경우 알로푸리놀의 효과가 약화될 수 있다. 두 가지 약물은 최소 3시간 간격을 두고 투여해야 한다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 동물실험에서 기형발생이 보고되었으므로 임부 및 임신하고 있을 가능성이 있는 여성에게는 치료상의 이익성이 위험성을 상회한다고 판단되는 경우에만 신중히 투여한다.

2) 이 약 또는 그 대사산물이 모유로 배설되므로 수유중인 부인에는 투여하지 않는 것이 바람직하나 부득이 투여하는 경우에는 수유를 중단한다.

8. 소아에 대한 투여

소아에 대한 안전성은 확립되어 있지 않다.

9. 고령자에 대한 투여

고령자는 신기능이 저하되어 높은 혈중농도를 유지할 수 있으므로 용량에 유의하여 신중히 투여한다.

10. 적용상의 주의

이 약 사용 중에는 수분섭취량을 많이 하여 1일 소변 배출량이 2 L 이상 되게 하고 요를 알칼리화하는 것이 바람직하다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
- 2) 의약품을 원래 용기에서 꺼내어 다른 용기에 보관하는 것은 의약품 오용에 의한 사고 발생이나 품질저하의 원인이 될 수 있으므로 원래의 용기에 넣고 꼭 닫아 보관한다.

12. 기타

HLA-B*5801 대립 유전자 :

중국 한족, 태국, 한국, 일본, 유럽 출신 환자를 대상으로 한 약물유전학 연구, 후향 연구 및 사례연구에서 HLA-B*5801 대립 유전자가 알로푸리놀과 연관된 피부점막안증후군(스티븐스-존슨증후군) 또는 독성표피괴사용해(리엘증후군) 그리고 다른 심각한 과민 반응의 유전적 발생 위험 인자로 밝혀졌다. 이 대립유전자의 존재비율은 인종 및 집단에 따라 차이가 있다. 중국 한족, 아프리카, 인도 혈통 사람들의 경우 20 ~ 30 %까지, 한국인의 경우 12 %가 HLA-B*5801 대립 유전자를 가지고 있는 반면, 북유럽인, 미국계유럽인, 일본인의 경우 오직 1 ~ 2 %만이 HLA-B*5801 대립 유전자를 가지고 있다고 추정된다.

이 대립 유전자의 빈도가 높게 나타나는 곳의 환자에게 알로푸리놀 치료를 시작하기 전에 HLA-B*5801 스크리닝을 고려해야 한다. 이들 개별 시험 검사를 통해 양성으로 확인된 환자의 경우, 다른 타당한 치료적 방법과 잠재적으로 관련된 위험성을 상회할 수 있는 이익이 없다면 알로푸리놀을 사용해서는 안된다. HLA-B*5801가 음성인 것으로 확인된 환자에게도 여전히 피부점막안증후군(스티븐스-존슨증후군) 또는 독성표피괴사용해(리엘증후군)에 대한 낮은 위험성이 존재한다. 피부점막안증후군(스티븐스-존슨증후군) 또는 독성표피괴사용해(리엘증후군)과 다른 과민반응의 임상적 진단은 치료를 결정하기 위한 기본적인 요소이다. 치료하는 동안 이러한 반응이 나타난다면 알로푸리놀의 투약을 즉시 중단하고 다시 사용하지 않아야 한다. 코르티코 스테로이드는 과민성 피부 반응을 극복하는데 도움이 될 수 있다.