

사용상의주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 이 약, 이 약의 성분, 살리실산 또는 살리실산염에 과민증이 있는 환자
- 2) 중증의 간/신기능 장애 환자
- 3) 소화성 궤양 환자 또는 십이지장 궤양 환자
- 4) 혈액응고장애 환자
- 5) 만 2세 미만의 영아

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

3. 이상반응

- 1) 과민반응 : 드문 경우에 약물로 인한 이상고열증, 탈모가 약용량에 관계없이 나타날 수 있으며, 두드러기, 알러지성 피부발진, 광선과민증*이 드물게 관찰되었다. 일반적으로 살리실산 및 그 유도체 제제에서의 알러지성 발진과 같은 과민반응이 나타날 수 있으며 홍반성낭창증후군(매우 드물게 다형홍반, 피부점막안증후군(스티븐스-존슨증후군, 독성 표피 괴사 용해)을 포함)이 나타날 수 있다.
- 2) 호흡기계 : 매우 드물게 알러지성 및 섬유성 폐반응(호흡곤란, 기침, 기관지경축, 알러지성 폐포염, 폐성 호산 백혈구 증가증, 간질성 폐질환, 폐침윤, 폐렴 포함) 호산구성 폐렴, 홍맥염
- 3) 소화기계 : 드물게 복통, 설사, 고창, 오심, 구토, 복부팽만, 매우 드물게 췌장염, 질환의 악화

4) 간담도계 : 매우 드물게 간기능 평가지표의 변화 (아미노산 전이효소 증가 및 담즙 정체 평가지표 증가), 간염, 담즙울체성 간염, 간기능 이상/ 간기능 검사

5) 근골격계 : 매우 드물게 근육통, 관절통, 두드러지는 증상으로 발진 및 관절통을 나타내는 심막염 및 심흉막염을 동반한 루프스양증후군

6) 혈액계 : 매우 드물게 혈구수 변화(재생 불량성 빈혈, 무과립구증, 범혈구감소증, 호중구감소증, 백혈구 감소증, 혈소판 감소증), 골수억제, 빈혈

7) 순환기계 : 드물게 심근염 및 심낭염

8) 비뇨기계 : 매우 드물게 투여 중단으로 회복 가능한 급성 및 만성 간질성 신염과 신장부전, 신부전을 포함한 신기능 장애, 신증후군**, 신결석증***

9) 신경계 : 드물게 어지럼증, 두통, 매우 드물게 말초신경증, 현기증

10) 생식기계 : 매우 드물게 가역적인 정자 부족

11) 피부 및 피하조직계 : 호산구증가와 전신성 증상을 동반하는 약물반응(DRESS)

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

** 메살라진으로 인한 신독성은 약물 치료 도중 신 기능장애가 발생한 환자에게 의심되어야 한다.

*** 추가적인 정보는 4. 일반적 주의 항 참고

4. 일반적 주의

1) 이 약은 의사의 감독 하에 사용하도록 하며, 치료 전과 치료 시작 14일후, 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 과민성을 일으킨 병력이 있는 환자는 반드시 의사의 감독하에 서만 투약한다. 메살라진 투여와 스티븐스-존슨 증후군, 독성 표피 괴사 용해를 포함하는 중증 피부 이상 반응

과의 관련성이 보고되었다. 만약 경련, 급성복통, 발열과 같은 급성 불내성 반응과심한 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 가능한 한 빨리 정상 전해질 수치 및 체액 균형을 회복시켜야 한다.

6) 간장애 환자에게 주의가 필요하다. 의사의 지시아래, 치료전이나 치료기간 동안 ALT와 AST같은 간기능 수치들이 평가되어야한다.

7) 전기화학 검출을 이용한 액체크로마토그래피 방법으로 요중 노르메타네프린 측정하는 경우, 메살라진 투여로 인하여 노르메타네프린이 허위로 상승하는 검사 결과가 나타날 수 있다. 메살라진의 주요 대사체인N-아세틸아미노살리실산과 노르메타네프린이 유사하기 때문이다. 따라서 노르메타네프린을 분석하기 위한 다른 방법을 고려해야 한다. 환자에게 메살라민 복용 중 소변이 차아염소산염 함유 표백제로 처리된 표면 또는 물과 접촉할 시 적갈색으로 변색될 수 있음을 알려야 한다.

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

5. 상호작용

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

1) 비스테로이드성 소염제(NSAID)나 아자치오프린과 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) 설폰닐우레아 제제 : 저혈당성 작용을 상승시킬 수 있다.

7) 스피로노락톤, 푸로세미드 : 이뇨작용을 감소시킬 수 있다.

8) 리팜피신: 항결핵성 작용을 감소시킬 수 있다.

9) 아자티오프린, 6-메르캅토프린 또는 티오구아닌을 병용 투여 받는 환자에서, 아자티오프린, 6-메르캅토프린 또는 티오구아닌의 골수 억제 작용의 증가 가능성이 있다는 것을 염두에 두어야 한다. 혈구 수, 특히 백혈구와 림프구의 수는 반복적으로 모니터링 되어야 하며, 특히 위와 같은 병용 투여를 개시할 때에는 반복적으로 모니터링 되어야 한다.

10) 디곡신 : 디곡신의 흡수를 감소시킨다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

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 시험에서 랫트에 1일 1,000mg/kg까지 투여하거나, 토끼에게 1일 800mg/kg까지 투여한 결과에서 기형유발 작용이나 태자에게 유해한 작용을 나타낸다는 증거는 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. 동물에서 얻어진 시험결과가 항상 사람에게 그대로 적용가능하지는 않으므로, 임부에게 이 약을 투여할 경우에는 유익성이 위험성을 상회한다고 판단되는 경우에 한하여 투여해야 한다. 단일증례에서 임신 중 고용량의 메살라진(2~4g, 경구투여)을 장기간 투여 받은 후, 신생아에서 신부전 발생이 보고되었다.

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 배제될수 없으며 잠재적인 이익이 가능한 위험성을 상회하는 경우에만 수유 중에 투여되어야한다. 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) 사람에 대한 과량 투여의 경험은 없다. 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.

2) 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. 적용상의 주의

이 약은 분쇄, 분할하거나 씹지 않고 통째로 복용한다.

10. 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.

11. 사용상의 주의사항(전문가정보)

1) 약리작용

이 약은 5-아미노살리실산이라고도 알려진 메살라진 성분이 함유되어 있는데, 대장 점막 세포에 국소적인 항염증 효과가 있다. 대식세포가 염증부위로 이동하는 것을 제한함으로써 장내 대식세포의 LTB₄-자극(stimulated) 이동을 억제하는 것으로 나타났다. 따라서, 장벽의 대식세포에서 염증유발 백혈구(pro-inflammatory leukotrienes, LTB₄ 및 5-HETE)의 생산이 억제된다. 장내 염증반응의 핵 활성화에 대항하는 PPAR- γ 감염 수용체를 활성화하는 것으로 나타났다.

2) 약동학적 효과

이 약은 다층 코팅 시스템으로 1600mg 메살라진을 둘러싸아 함유하고 있다. 이 시스템은 중간 알칼리성 완충층 위에 녹말 입자와 결합한 메타크릴산 - 메틸 메타크릴레이트 화합물(Eudragit S) 층으로 구성되어 약물 방출을 조절하며 장내 액체가 pH 7에 도달할 때까지 메살라진 배출을 지연시키도록 설계 되어 있다. 대장균

에 의해 소화될 수 있는 전분 또한 코팅된 태블릿에서 메살라진을 방출하게 된다. 따라서 메살라진의 전신 생체이용률/플라스마 농도는 치료 효과보다는 안전성의 기준이 된다.

궤양성 대장염은 대장암(CRC)으로 발전될 위험성이 높다. 실험 모델과 환자 생체검사에서 관찰된 바로는 메살라진이 대장염 관련 CRC에 관여하는 의존성 염증 및 비의존성 염증 신호전달 경로 모두를 하향 조절하여 대장염 단계에서 대장암을 예방한다는 점을 뒷받침한다. 그러나 완화 및 재발한 집단을 가진 메타분석에서는 궤양성 대장염 발암에서 메살라진의 위험 편익(risk-benefit)에 대한 일관된 데이터는 확보하지 못했다.

3) 임상 효능 및 안전성

<경증-중증 급성 궤양성 대장염>

8주 동안 매일 3.2g 메살라진을 투약한 817명의 환자를 대상으로 무작위, 활성대조, 이중 눈가림, 다기관임상시험, 비열등성 시험 연구를 수행했다. 8주차에는 이 약을 투약한 환자의(Per-Protocol) 22.4%, 메살라진 400mg으로 치료한 환자의 24.6%가 임상적이고 내시경적 관해를 달성했다. 그룹차이의 미조정 비율은 2.2%(95% 신뢰구간: - 8.1% ~ 3.8%)로 나타났다. 사전 정의된 비열등성 마진(margin)은 - 10%를 고려했을 때, 이 약은 임상 및 내시경적 관해를 유도하는 데 있어 하루에 한번은 메살라진 400mg정의 하루 2번과 비열등성을 보이는 것으로 간주되었다.

이 약으로 치료받은 환자의 총 10.3%과 메살라진 400mg을 투여받은 환자의 9.8%가 치료 관련 부작용 신고를 했다. 두 치료군에서 모두 심각한 부작용 발생률(SAE)은 2.0%, 1.7%로 나타났다.

<유지 관리>

open label extension (OLE)연구에 727명의 환자가 참여했다. 8주차에 무반응을 보인 총 243명의 환자가 하루 4.8g의 투약으로 8주의 연장된 유도기에 들어갔다.

유지 단계에서 아사콜의 일일 투여량은 8주 또는 12주 유도의 결과에 따라 결정되었다. 임상완화(202) 환자는 1.6g/일을, 임상반응(274명) 환자는 3.2g/일을 받았다. 8주차에 효과가 없어서 추가 8주동안 하루 4.8g 투약했던 환자들은(199) 추가 22주 동안 4.8g을 복용했다.

38주에 70.3%(142/202)는 1.6g/일 복용하며 완화를 유지했다. 추가적으로 33.9%(93/274)와 30.7%(61/199)는 각각3.2g/일과 4.8g/일 복용하여 임상적 완화를 달성했다.

유지 관리 OLE에서 SAE의 발생률은 낮았고 일일 투여량과 무관했으며, 용량 영향을 받은 1.6 g/일, 3.2 g/일, 4.8g/일 투여군에서 5.0% (10/202), 4.4% (12/274), 1.5% (3/199) 으로 나타났다.