사용상의주의사항

1. 경고

1) 이 약은 심각한 기형형성 및 태아독성의 가능성이 있으므로 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성 및 그 배우자는 투여를 금한다.

2) 임상적으로 이 약의 가장 중요한 이상반응은 용혈성 빈혈이다. 이 약 투여와 관련된 빈혈은 심장질환을 악화시켜 때로는 치명적인 심근경색을 유발할 수 있으므로 불안정한 심장질환이 있는 환자는 투여를 금한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것.

1) 임부 및 그 배우자

2) 이 약 또는 인터페론 알파-2b 및 페그인터페론 알파-2a,-2b 주사에 과민반응의 병력이 있는 환자

3) 자가면역간염 환자

4) 중증 심장질환 병력을 가진 환자

5) 혈색소병증 환자(예를 들어 탈라세미아, 겸상적혈구빈혈증)

6) 중증 간기능 부전 또는 대상부전 간경변 환자

7) 중증 신장애 환자(크레아티닌 청소율이 분당 50 mL 미만이거나 혈액투석이 필요한 만성 신부전 환자)

8) 수유부

9) 중증 우울증, 자살시도 등 심각한 정신병적 문제가 있는 소아 및 청소년

10) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption)등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안된다.

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 빈혈 환자 : 리바비린/인터페론 알파-2b 또는 페그인터페론 알파-2a, -2b를 병용투여 후 1～2주 이내에 빈혈이 발생한다. 투여 초기에 헤모글로빈 수치가 급속히 감소하므로 투여 전, 투여 후 2주, 4주 또는 더 자

주 전혈구수치(CBC) 검사를 하여야 한다. 병용투여로 인한 빈혈 환자에서 심근경색이 보고 되었으며, 심장질환 악화 및 관상동맥 질환을 악화시킬 수 있으므로, 투여 전에 의사의 지시를 받고 치료 중에는 관찰을 충분히 한다. 심혈관질환이 악화되면 투여를 중단한다.

2) 정신질환 환자 : 우울증, 정신병, 공격적인 행동, 환각 및 폭력적인 행동(자살관념작용, 자살시도, 자살) 그리고 드물게 살인적 생각과 같은 정신과적인 이상이 리바비린/인터페론 알파-2b를 병용투여하는 동안 이전의 정신과적 이상 병력과 무관하게 나타날 수 있다. 정신과적 이상 병력을 가진 환자에는 매우 신중히 투여하여야 하며, 우울증 및 다른 정신적 증상에 대해 모든 환자를 주의 깊게 관찰하여야 한다. 의사의 판단이 있거나, 용량 감량 후에도 정신과적 이상의 개선이 없는 경우 투여 중단을 고려한다.

3) 페그인터페론 알파-2a,-2b 주사로 인한 자가면역질환의 악화가 보고된 바 있으므로, 병용투여 시 여타의 자가면역질환을 가진 환자에는 신중히 투여한다.

4) 통풍의 병력이 있는 환자(혈중 요산치가 증가할 수 있다.)

5) 고도의 백혈구감소증이나 혈소판감소증이 있는 환자(증상이 악화될 수 있다.)

6) 당뇨병 환자 또는 내당능 장애가 있는 환자(당뇨병이 악화될 수 있다.)

7) 고령자

8) 이 약은 황색5호(선셋옐로우 FCF, Sunset Yellow FCF)를 함유하고 있으므로 이 성분에 과민하거나 알레르기 병력이 있는 환자에는 신중히 투여한다.

4. 이상반응

1) 혈액계 : 이 약의 가장 중요한 독성인 용혈성 빈혈이 리바비린/페그인터페론 알파-2a,-2b를 투여한 환자 중 약 13%에서 발생했다. 빈혈은 초기 1~2주 이내에 생긴다. 빈혈과 관련된 심·폐질환이 나타날 수 있다. 드물게 재생불량성 빈혈이 나타날 수 있다.

2) 정신신경계 : 불면증, 우울증, 자극과민성이 나타나며 때때로 자살관련 행동(자살관념작용, 자살시도, 자살)이 나타날 수 있다.

3) 병용투여로 인한 특발성 이상반응으로 청각장애 및 어지러움이 나타날 수 있다.

4) 리바비린/인터페론 알파-2b 또는 페그인터페론 알파-2a,-2b를 병용투여하는 환자에게서 췌장염이 보고된 바 있다. 췌장염 증상이 있는 경우, 투여를 중단한다.

5) 내분비계 : 인터페론 알파-2b/페그인터페론 알파-2a,-2b에 의한 당뇨병 및 고혈당, 저혈당이 보고되었고, 갑상선기능 항진증/저하증을 유발하거나 악화시킬 수 있다.

6) 눈 : 페그인터페론 및 다른 인터페론 알파에 의한 안과질환이 보고된 바 있다. 환자가 시력저하 또는 시야의 감소를 호소하는 경우 시력검사를 받아야 한다. 인터페론 알파/페그인터페론 알파주사에 의해 드물게 망막출혈, 면화반, 망막동맥 또는 혈관폐색등의 발현이 보고된 바 있다. 이러한 안과질환은 다른 질병과 관련이 있을 수 있기 때문에 당뇨병 또는 고혈압 환자는 병용투여 전에 시력검사 하는 것을 권장한다.

7) 과민반응 : 인터페론 알파-2b/페그인터페론 알파-2a,-2b 주사에 의한 심각한 급성 과민반응(예를 들어 두드러기, 맥관부종, 기관지수축, 아나필락시 등)이 보고된 바 있다. 병용투여 시 이런 증상이 나타나는 경우 즉시 중단하거나 적절한 의료처치를 한다.

8) 호흡기계 : 인터페론 알파-2b/페그인터페론 알파-2a,-2b 투여로 인한 호흡곤란, 폐침윤, 간질성폐렴, 기관지 폐색 및 폐렴과 같은 증상이 보고되었다. 또한 유육종증(sarcoidosis)과 유육종증의 악화도 보고되었다. 폐침윤 또는 폐기능장애 증상이 나타나는 경우, 투여를 중단한다.

9) 인터페론 알파 투여 12주 이내에 궤양성 및 출혈성/허혈성 결장염이 보고되었다. 복통, 혈변, 열 등 결장염을 의심할만한 증상이 나타나면 즉시 투여를 중단해야 한다.

10) 병용투여 시 가장 빈번한 이상반응은 두통, 피로, 근육통, 열병과 같은 인플루엔자 유사 증후군이며 지속적으로 투여함에 따라 빈도는 감소한다.

5. 일반적 주의

1) 인터페론 알파-2b 주사로 인한 이전의 건선이 악화된다는 보고가 있으므로, 병용투여 효과가 위험성을 상회할 경우에만 투여한다.

2) 간 또는 다른 장기이식 환자, 대상부전 C형 간염, 인터페론주사 치료에 효과가 없는 환자, HBV 또는 HIV 동시 감염 환자에 대한 병용투여의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

3) HIV 감염, 아데노바이러스, 초기 RSV 감염, 파라인플루엔자, 또는 인플루엔자 치료에 대한 안전성 및 유효성이 확립되어 있지 않으므로 이러한 적응증에 사용해서는 안된다.

4) 만성 C형 간염 환자의 치료에 이 약을 단독으로 사용해서는 안된다.

5) 리바비린/페그인터페론 알파-2a,-2b주사를 병용투여하는 동안 약물로 조절되지 않는 갑상선 기능 이상이 있을 시에는 투여를 중단한다.

6) 리바비린/페그인터페론 알파-2a,-2b주사를 병용투여하는 모든 환자들은 투여 전 다음과 같은 임상검사를 하고, 그 후 주기적으로 검사를 받아야 한다.

(1) 기초혈액 검사 - 헤모글로빈(투여 전, 투여기간 중 2주 및 4주, 임상적으로 적절한 때), 백혈구 수 및 백혈구 분획 수, 혈소판수

(2) 혈액화학적 검사 - 간기능 검사 및 TSH

(3) 임신검사 : 임신가능성이 있는 여성은 매달 모니터링 한다.

(4) 임신 가능성이 있는 여성 환자는 효과적인 피임법을 사용해야 하며 치료 기간 및 치료 후 9개월 동안 임신검사를 통해 주기적으로 모니터링해야 한다. 남성 환자 및 여성 파트너는 치료 기간 및 치료 후 6개월 동안 효과적인 피임법을 사용해야 한다.

6. 상호작용

1) 이 약과 디다노신의 병용은 추천되지 않는다. 치명적인 간부전, 말초신경병증, 췌장염, 증후성 과유산혈증/유산산증이 보고되었다.

2) 이 약은 생체외 시험에서 라미부딘, 스타부딘 및 지도부딘의 항바이러스 활성을 길항할 수 있으므로, 이들 약물과의 병용은 주의를 요한다.

3) 이 약은 마그네슘, 알루미늄 그리고 시메티콘이 함유된 제산제와 동시 복용 시 활성이 떨어진다.

7. 임부에 대한 투여

1) 이 약은 모든 시험동물에서 심각한 기형형성과 태자독성이 발견되었는데, 두개골, 구개, 눈, 턱, 사지, 뼈, 위장관의 기형이 보고되었다. 이러한 작용은 사람 권장량의 1/20 정도의 낮은 농도의 투여량에서도 나타났다.

2) 이 약은 심각한 기형형성 및 태아독성의 가능성이 있으므로 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성에게는 투여하지 않는다.

3) 리바비린/인터페론 알파-2b 또는 페그인터페론 알파-2a,-2b를 병용투여 받고 있는 임신 가능성이 있는 여성 환자는 치료 기간 및 치료 후 9개월 동안, 남성 환자 및 여성 파트너는 치료기간 및 치료완료 후 6개월 동안 임신을 피하기 위하여 각별히 주의해야 한다. 리바비린/인터페론 알파-2b 또는 페그인터페론 알파-2a, -2b 병용투여는 초기 치료 직전 임신 음성테스트를 실시하고 나서 투여하여야 한다. 임신 가능성이 있는 여성 환자는 치료 기간 및 치료 후 9개월 동안, 남성 환자 및 여성 파트너는 치료 기간 및 치료 후 6개월간의 추적기간 동안 2가지 형태의 합리적이면서 효과적인 피임을 하여야 한다. 치료 기간 또는 치료 후 임신 가능성이 있는 여성 환자가 9개월 동안, 남성 환자의 여성 파트너가 6개월 동안 임신을 하였다면 복용을 중단하고 의사와 상담하여야 한다.

8. 수유부에 대한 투여

이 약과 인터페론 알파-2b/페그인터페론 알파-2a,-2b가 모유로 이행되는지에 대해서는 알려져 있지 않지만, 마우스를 이용한 동물실험에서는 인터페론이 모유로 이행되었다. 영아에게 중증 이상반응이 발생할 가능성이 있으므로, 이 약 투여 중에는 수유를 중단한다.

9. 소아에 대한 투여

18세 이하의 소아에 대한 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

10. 과량투여시의 처치

과량투여 경험은 제한적이다. 리바비린 캡슐 20 g, 인터페론 알파-2b 120×10^{6} IU, 인터페론 알파-2b 권장용량의 10배 피하주사가 보고되었으며, 병용투여와 관련된 이상반응의 빈도 및 중증도 증가가 관찰되었다. 인터페론 알파-2b 단독 피하주사를 권장량이상 투여하였을 때는 간장효소 수치의 비정상, 신기능부전, 출혈, 심근경색이 보고되었다. 과량투여에 대한 특별한 해독제는 없으며, 혈액투석 및 복막투석도 효과적이지 않다.

11. 기타

1) 발암성 시험 : 인터페론 알파-2b를 다중 투여 후 시험용 모든 동물에서 혈청에서의 중화활성이 발견되었기 때문에 인터페론 알파-2b에 대한 발암성 시험을 실시한 적이 없다. 이 약에 대한 발암가능성을 평가하기 위해 적절한 시험을 한 적이 없다. 하지만 이 약은 생체외 및 동물을 이용한 유전독성시험에서 양성 반응을 보인 뉴클레오시드 유도체이므로 발암 가능성을 고려하여야 한다. p53유전자 결핍 마우스를 이용한 동물실험에서는 종양의 발생증가는 없었다.

2) 변이원성 시험 : 인터페론 알파-2b에 대한 변이원성은 없었다. 이 약은 다중 유전독성 분석에서 돌연변이 발현율 및 세포 전이를 증가시켰다.

3) 생식능 시험 : 리바비린/인터페론 알파-2b의 병용투여에 대한 생식독성시험을 실시한 적은 없다. 하지만 각각을 단독투여할 경우 생식에 관련한 이상반응 발현이 보고되었다.

4) 동물에 대한 만성 독성시험 : 마우스와 랫트에 대한 리바비린의 장기간 독성시험(18~24개월간 각각 20~75 mg/kg/일, 10~40 mg/kg/일 (체중 60 kg 성인의 표면적에 해당하는 1.67~6.25 mg/kg/일, 1.43~5.71 mg/kg/일과 동일한 양)) 결과, 마우스에서 혈관성 병변(미세 출혈)발현율 증가가 확인되었다. 랫트에서는 대조군에서 망막퇴화가 나타났으며, 이 약 투여군에서는 발생률이 증가하였다.

5) 임신 카테고리 X : 인터페론 알파-2b를 Macaca multta(붉은털 원숭이)에게 15×10^6, 30×10^6 IU/kg(체중 60 kg 성인의 표면적에 해당하는 5×10^6 IU/kg와 동일한 양)을 투여할 경우 낙태제 효과가 나타났다. 임부에 대한 적절하고 잘 조절된 연구는 없었다.