

사용상의주의사항

1. 경고

메트헤모글로빈혈증

국소마취제 사용과 관련하여 메트헤모글로빈혈증 사례가 보고되었다. 모든 환자들은 메트헤모글로빈혈증의 위험이 있으나 글루코스-6-인산탈수효소 결핍증, 선천성 또는 특발성 메트헤모글로빈혈증, 심장 또는 폐손상 환자, 6개월 미만의 영아, 산화제 또는 이들 약물의 대사체 동시 노출 환자는 메트헤모글로빈혈증 임상증상 발생에 더 민감하다. 이런 환자에게 국소마취제를 사용하는 경우 메트헤모글로빈혈증 증상 및 징후에 대해 면밀한 관찰이 권장된다.

메트헤모글로빈혈증 징후는 약에 노출 후 즉시 발생하거나 몇 시간 뒤에 발생할 수 있으며 청색의 피부변색 및/또는 비정상적인 혈액의 착색이 특징이다. 메트헤모글로빈 수치는 계속 상승할 수 있으므로 더욱 심각한 중추신경계 및 심혈관계 이상 사례(발작, 혼수, 부정맥, 사망 등)를 피하기 위해 이 약과 다른 산화제의 투여를 중단하며 즉각적인 치료를 실시한다. 증상 및 징후의 중등도에 따라 환자는 지지요법(즉, 산소요법, 수분공급)에 반응할 수 있다. 더 중증의 임상 양상은 메틸렌 블루, 교환수혈 또는 고압산소 치료를 필요로 할 수 있다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것.

- 1) 이 약의 성분 또는 기타의 아미드계 국소마취제에 과민증이 있는 환자
- 2) 상처가 있는 부위, 점막, 접촉성피부염 또는 아토피피부염 환자 (11. 약동학적 정보 1) 참조)
- 3) 3개월 이하의 영아
- 4) 메트헤모글로빈혈증유발 약물(설펜아미드 등)을 투여하는 12개월 이하의 영아
- 5) 임신 37주 이전에 태어난 조산아

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 1) 빈혈, 메트헤모글로빈혈증 또는 이러한 증상을 유발할 수 있는 약물투여 환자
- 2) 쇠약자, 고령자, 급성 질환 환자
- 3) 중증의 간질환 환자
- 4) 이 약은 피부반응을 일으킬 수 있는 마크로골글리세롤하이드록시스테아레이트를 함유하고 있다.

4. 이상반응

1) 피부

흔하게 (>1%)	적용부위 : 창백, 발적, 부종의 일시적인 국소반응이 나타날 수 있다.
흔하지 않게 (>0.1% and <1%)	적용부위 : 경증의 초기 작열감 또는 가려움증의 국소적 감각반응이 나타날 수 있다.
드물게 (<0.1%)	적용부위 : 특히 아토피성피부염이나 연속증을 가진 소아에 장기간 적용했을 때, 자반이나 점상출혈과 같은 분리성 반응이 보고되었다. 전신 : 메트헤모글로빈혈증, 알레르기성반응, 가장 심각할 경우 아나필락시스성 속이 나타날 수 있다 우발적으로 눈에 닿는 경우, 각막 자극을 유발할 수 있다.

2) 생식기 점막

흔하게 (>1%)	적용부위 : 창백, 발적, 부종의 일시적인 국소반응이 나타날 수 있다. 경증의 초기 작열감 또는 가려움증의 국소적 감각반응이 나타날 수 있다.
흔하지 않게 (>0.1% and <1%)	적용부위 : 저림현상 같은 국소적 감각이상반응이 나타날 수 있다.
드물게 (<0.1%)	전신 : 알레르기성반응, 가장 심각할 경우 아나필락시스성 속이 나타날 수 있다

3) 다리궤양

흔하게 (>1%)	적용부위 : 창백, 발적, 부종의 일시적인 국소반응이 나타날 수 있다. 경증의 초기 작열감 또는 가려움증의 국소적 감각반응이 나타날 수 있다.
흔하지 않게 (>0.1% and <1%)	적용부위 : 피부자극이 나타날 수 있다.
드물게 (<0.1%)	전신 : 알레르기성반응, 가장 심각할 경우 아나필락시스성 속이 나타날 수 있다

4) 신경계 질환

졸음, 불안, 흥분, 무시, 어지럼, 구역·구토, 신경과민, 의식소실, 불쾌감, 식은땀, 답답함, 피로, 방향감각 상실, 안장애, 언어장애, 귀울림, 경련, 감각이상(자주 투여시), 이상황홀감, 환각, 우울, 혼수, 일반경련, 호흡저하(드물게, 특히 과량투여시), 초조, 하품, 떨림, 걱정, 눈떨림, 병적다변증, 두통, 귀울림, 반응느림, 흥분 등이 나타날 수 있으므로 충분히 관찰하여 쇼크 또는 중증의 심각한 증상으로 이행하는 것에 주의하고 필요에 따라 적절한 처치를 한다.

5) 심장계 질환

저혈압, 심근억제, 서맥, 심정지, 부정맥, 방실블록, 심실세동(경우에 따라), 빈맥, 고혈압, 기능저하지속 등이 나타날 수 있다.

5. 일반적 주의

1) 프릴로카인의 비경구적 투여로 인하여 메트헤모글로빈혈증이 유발되는 것으로 알려져 있다.

2) 이 약이 권장용량으로 성인에게 사용되었을 때, 프릴로카인의 대사물로 인한 메트헤모글로빈의 형성은 일반적으로 임상적으로 유의하지 않다. 그러나 글루코스-6-인산 탈수소효소 결핍증 또는 선천성 또는 특발성 메트헤모글로빈혈증이 있는 환자 등 일부의 환자는 약물에 의한 메트헤모글로빈혈증에 더 민감하다.

3) 이 약의 상용량으로는 전신적인 독성 발현 위험성이 거의 없으나 독성 징후가 나타나는 경우에는 다른 국소마취제 투여 후와 비슷한 증후가 예상된다(중추신경계 흥분 증상, 심한 경우 중추신경계 억제, 심근 억제). 이 약물은 피부로부터 전신적으로 흡수되는 속도가 느리기 때문에 독성 징후를 나타낸 환자들의 증상을 치료하는 경우에는 몇 시간 동안 주의깊게 관찰하여야 한다.

4) 리도카인 및 프릴로카인은 0.5-2% 이상의 농도에서 항생제 및 항 바이러스성 특성을 지닌다. 따라서 BCG백신 투여 전 이 약을 사용하여도 면역반응에 대한 영향이 없다는 임상 연구가 있음에도 불구하고, 생백신을 피내주사할 경우 주의깊게 관찰하여야 한다.

5) 아토피 피부염이 있는 경우에는 적용 시간을 줄여야 한다(15-30분). 아토피 피부염이 있는 어린이의 점막 적출술 전에 사용할 경우 적용시간은 30분으로 권장된다. 아토피 피부염이 있는 경우 적용 시간을 30분 이상으로 할 때 국소적 혈관반응이 유발될 수 있으며, 특히 적용부위에 발적, 자반, 점상출혈이 나타날 수 있다.

6) 임상시험에서 본제는 신생아의 뒤꿈치 난절도 절개시에 통증 경감을 보이지 못했다.

7) 리도카인과 Class III 부정맥용제(예: 아미오다론)를 병용하는 환자는 두 약제의 심장에 대한 영향이 부가될 수 있으므로 주의 깊게 관찰해야 하며, ECG 모니터링이 고려되어야 한다.

6. 상호작용

1) 국소마취제 투여 환자는 다음 약물 병용 투여 시 메트헤모글로빈혈증 발생 위험이 증가한다.

표 1. 메트헤모글로빈혈증과 관련된 약물의 예

분류	예시
질산염/아질산염	산화질소, 니트로글리세린, 니트로푸루시드, 아산화질소
국소마취제	아티카인, 벤조카인, 부피바카인, 리도카인, 메피바카인, 프릴로카인, 프로카인, 로피바카인, 테트라카인, 레보부피바카인
항암제	시클로포스파미드, 플루타미드, 히드록시우레아, 이포스파마이드, 라스부리카제
항생제	답손, 니트로푸란토인, 파라아미노살리실산, 설폰아미드
항말라리아약	클로로퀸, 프리마퀸
항경련제	페노바비탈, 페니토인, 발프로산나트륨
기타	아세트아미노펜, 메토클로프라미드, 퀴닌, 설파살라진

2) 다른 국소마취제 또는 부정맥용제(토카이니드, 맥실레틴 등)과 병용투여시 독성이 증강될 수 있으므로 주의한다.

3) 국소마취제 및 Class III 부정맥용제(예: 아미오다론)와의 상호작용에 관한 연구는 구체적으로 이루어지지 않았으나, 주의하도록 한다.

4) 리도카인의 청소율을 감소시키는 약물(시메티딘 또는 베타차단제 등)과 함께 리도카인 고용량을 장기간 반복적으로 투여할 경우, 리도카인의 혈중농도가 독성치까지 증가할 가능성이 있다. 이러한 상호작용은 리도카인 권장용량을 단기간 사용할 경우에는 임상적 유의성이 없다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

동물실험에서 임신, 배타/태아 발달, 분만 또는 출생 후의 발달에 관한 직·간접적인 유해성을 나타내지는 않았다

1) 임부 : 리도카인 및 프릴로카인은 동물 및 사람의 태반 장벽을 통과하며, 태아의 조직으로 흡수될 수 있다. 시판된 후 지금까지 치료 용량에서 생식 기능에의 영향(기형유발 또는 직·간접적인 태아에의 유해성)은 보고된 적은 없다. 그러나 이 약을 임부에게 사용할 시에는 투여에 따른 유익성이 위험성을 상회할 경우에 한하여 투여하도록 한다.

2) 수유부 : 리도카인은 모유로 분비되며, 프릴로카인도 모유로 분비될 가능성이 매우 높으므로 주의한다. 그러나 이 약에 대한 수유부의 전신 노출은 무시할 수 있는 수준이다.

8. 소아에 대한 투여

1) 3개월 미만의 영아에서는 단회 적용한 경우에 대해서만 안전성과 유효성이 연구되었다. 이러한 영아에서 이 약 적용 13시간 후까지 메트헤모글로빈이 일시적으로 증가하였으나 임상적 의의는 없었다.

2) 흡수에 대한 자료가 불완전하므로 소아의 생식기 점막에는 적용하지 않는다. 다만, 포경수술을 위해 신생아 포피에 이 약 1g 단회투여 후 심각한 이상반응이 나타나지 않았다는 제한된 임상시험 결과가 있다.

3) 임상경험이 더 축적될 때까지, 0~12개월의 유아에 대해서는 메트헤모글로빈을 야기하는 약물과 병용투여하지 않는다.

9. 적용상의 주의

- 1) 이 약은 눈에 자극을 유발할 수 있으므로 눈 주위에 적용하지 않는다. 또한, 보호적 반사작용이 없었을 시, 각막자극 및 잠재적 마모를 유발할 수 있으므로 주의한다. 이 약이 눈에 닿은 경우, 즉시 물 또는 식염수로 눈을 씻어내야 하며 감각이 돌아 올 때 까지 보호해야 한다.
- 2) 기타의 국소마취제와 마찬가지로 이 약은 귀에 독성이 있을 수 있으므로 중이에 적용하지 않아야 하며 중이(middle ear)로 침투될 수 있는 처치 또는 천자술(paracentesis)에 이 약을 사용하지 않는다.
- 3) 개방성 미란에는 적용하지 않는다.

10. 과량투여시의 처치

- 1) 임상적으로 중요한 메트헤모글로빈혈증이 드물게 보고되었다. 고용량의 프릴로카인은 특히 메트헤모글로빈을 유도하는 약물(예 : 설펜아미드)과 함께 사용시 메트헤모글로빈을 증가시킬 수 있다. 임상적으로 유한한 메트헤모글로빈혈증은 메틸렌블루를 정맥주사로써 서서히 주입함으로써 관리 및 치료하여야 한다.
- 2) 설펜아미드계 약물을 복용중이던 3개월 된 영아에서 이 약은 5시간동안 국소적으로 적용하였을 때 중등도의 메트헤모글로빈혈증이 나타났다. 8.6~17.2mg/kg의 리도카인은 영아에서 중증의 중독을 일으켰다.
- 3) 다른 전신적 독성 증상이 나타나는 경우에는 기타 여러 투여 경로에 의한 국소적 마취제의 흡수시 발생하는 증후와 유사한 증후가 예상된다. 국소마취제의 독성은 신경계의 자극으로 인한 증상들로 나타나며, 심한 경우 중추신경계억제 및 심혈관계 억제로 나타난다.
- 4) 심한 신경학적 증상(경련, 중추신경계 억제)이 나타났을 시에는 보조환기와 항경련치료와 같이 대증적인 치료를 하도록 한다.
- 5) 전신 흡수가 느리기 때문에 독성 증상이 나타난 환자는 몇 시간동안 관찰해야 한다.

11. 약동학적 정보

- 1) 리도카인과 프릴로카인의 전신흡수는 용량, 적용 부위, 적용 시간에 따라 달라진다. 그 외의 요인으로는 피부의 두께(신체 부위에 따라 다름), 기타 조건(예를 들어, 피부 질환), 면도가 있다. 다리 궤양에 적용 시 궤양의 특성이 흡수에 영향을 줄 수 있다.
 - 2) 피부에서, 성인의 허벅지에 이 약 60g/400cm²을 3시간 적용 시, 리도카인과 프릴로카인의 흡수 정도는 약 5% 였다. 최대 혈장 농도(평균 0.12 및 0.07 µg/mL)는 약 2-6시간 후에 도달했다.
- 얼굴에 이 약 10g/100cm²을 2시간 적용 시 전신흡수 정도는 약 10%였다. 최대 혈장 농도(평균 0.16 및 0.06 µg/mL)는 약 1.5-3시간 후에 도달했다.

고령자 및 젊은 환자에서 손상되지 않은 피부에 이 약을 적용했을 때 리도카인과 프릴로카인의 혈장 농도는 잠재적인 독성 수준보다 훨씬 낮았다.

12. 기타

프릴로카인의 대사체인 α -톨루이딘을 고용량 사용한 랫트 및 마우스에서의 발암성 시험에서, 비장과 방광에 암 발생 가능성이 증가했다. 이 결과를 사람에게 적용하기 어려우나 이 약의 고용량, 장시간 사용은 피한다.