

사용상의주의사항 (캡슐제)

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것.

이 약 또는 이 약의 구성성분에 과민반응의 병력이 있는 환자

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.

1) 펩타이드계 항생물질, 아미노글리코사이드계 항생물질에 과민반응의 병력이 있는 환자

2) 펩타이드계 항생물질, 아미노글리코사이드계 항생물질에 의한 난청 또는 다른 난청 환자(난청이 발현 또는 악화될 수 있다.)

3) 급성 요폐증상 등의 신장장애 환자(중증의 장관염 환자에서 흡수되어 축적할 수 있고, 이 약의 정맥주사에 같은 형태의 이상반응이 나타날 수 있으므로 주의한다.)

4) 고령자

5) 전정기관 및 와우각 손상 환자

3. 이상반응

1) 속 : 드물게 속이 나타날 수 있으므로 충분히 관찰하여 증상(혈압저하, 불쾌감, 구내이상감, 천명, 어지러움, 변의, 이명, 발한 등)이 나타난 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.

2) 혈액계 : 이 약 투여 시작 1주일 후 또는 총 투여량이 25g이상이 될 때 가역적인 호중구 감소가 발생한 사례가 30~40례 정도 보고된 바 있으며 투여 중지 후 곧 회복되었다. 드물게 혈소판 감소, 가역적인 무과립구증이 보고되었다.

3) 감각기계 : 이 약의 투여와 관련하여 청각상실예가 20~30건 정도 보고된 바 있는데 이들 중 대부분은 신장장애 환자, 청각상실의 병력이 있는 환자 다른 청각 독성 약물을 병용 투여하고 있는 환자였다. 드물게 이명이 보고되었다.

4) 신장 : 이 약을 정맥으로 대량투여받은 환자에게 드물게 혈청크레아티닌수치 또는 BUN의 상승으로 입증된 신부전이 보고된바 있다. 또한 아미노글리코사이드계 항생물질을 병용투여하고 있는 환자, 신장장애의 병력이 있는 환자에서 드물게 간질성신염이 나타났다는 보고가 있다. 이 약의 투여를 중지했을 경우 질소혈증이 소실되었다.

5) 기타 : 드물게 아나필락시, 약물로 인한 발열, 홍조, 구역, 식욕부진, 오한, 냉감, 호산구 증가, 범혈구 감소, 무과립구증, 혈소판 감소, 간질성 폐렴, 급성 신부전, 간기능 장애, 가슴 및 등의 근육연축, 상체의 발적, 발진, 두드러기, 가려움, 박탈피부염, 스티븐스-존슨증후군, 독성표피괴사용해, 호산구 증가와 전신 반응을 동반한 약물 발진(DRESS), 급성 전신 발진성 농포증(AGEP), 혈관염, 제8뇌신경장애, 위막성 대장염, 황달, AST, ALT, ALP 상승, 구내염, 설염, 천명, 호흡곤란, 저혈압이 보고되었으므로 충분히 관찰하여 이상반응이 나타난 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.

4. 일반적 주의

- 1) 이 약의 사용에 있어서 내성균의 발현 등을 방지하기 위하여 감수성을 확인하고 치료 상 필요한 최소 기간 만 투여하는 것이 바람직하다.
- 2) 클로스트리듐 다이피셀에 의한 활동성 위막성대장염치료를 위해 반복 경구투여한 일부 환자에서 임상적으로 중요한 혈중농도가 보고되었다.
- 3) 장점막의 염증성 질환이 있는 몇몇 환자들에게서는 이 약의 유의성 있는 전신적 흡수가 있을 수 있으므로 이 약의 비경구투여와 관련된 이상반응이 나타날 수 있다. 이런 위험은 신부전이 있으면 더욱 크다. 고령자에서 이 약의 전신 및 신장 클리어런스가 감소된다는 것을 명심해야 한다.
- 4) 이 약을 투여받은 환자들에게서 일시적이거나 영구적인 청각 독성이 나타났는데 이는 대부분 과량을 정맥으로 투여받은 환자, 이미 난청이 있는 환자, 아미노글리코사이드계 항생물질과 같은 청각 독성약물을 병용투여 받고 있는 환자에서 보고되었다. 청각독성의 위험을 최소화하기 위하여 연속적으로 청각기능 검사를 하는 것이 바람직하다.
- 5) 신장애 병력이 있는 환자 또는 아미노글리코사이드계 항생물질을 투여 받고 있는 환자의 경우에는 신기능에 대해 계속적인 모니터링을 반드시 실시해야 한다.
- 6) 이 약을 연용하는 경우 비감수성 세균의 과잉증식이 나타날 수 있다. 만일 균교대증이 발생하면 이 약의 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.

7) 중증 피부 반응

독성 표피 괴사 용해(TEN), 스티븐스-존슨 증후군(SJS), 호산구 증가 및 전신 증상을 동반한 약물 반응(DRESS), 급성 전신 발진성 농포증(AGEP), 선형 IgA 수포성 피부병(LABD)과 같은 심각한 피부과 반응이 보고되었다. 보고된 피부 징후 또는 증상에는 피부 발진(박리성 피부염 포함), 점막 병변 및 물집이 포함된다.

TEN, SJS, DRESS 또는 LABD의 징후 및 증상이 처음 나타날 때 이 약을 중단해야 한다.

8) 클로스트리듐 다이피셀 관련 설사(CDAD)

이 약을 포함한 거의 모든 항생제에서 CDAD가 보고되었으며, 그 정도는 경미한 설사에서부터 치명적인 대장염에 이르기까지 다양하였다. 항생제 치료는 결장의 정상 세균총을 변화시켜 Clostridium difficile의 과도한 증식을 일으킨다. Clostridium difficile은 CDAD를 유발할 수 있는 A독소 및 B독소를 발생시킨다. 이러한 감염은 항균치료에 불응하거나 결장 절제가 필요할 수 있으므로, Clostridium difficile 균주에 의해 과생성된 독소는 이환율 및 사망률을 증가시킨다. 항생제 투여 후 설사가 나타난 모든 환자는 CDAD를 의심해봐야 한다. CDAD는 항생제 투여 후 2개월 이상 지난 이후에도 보고되었으므로, 환자의 병력을 주의 깊게 확인해야 한다. CDAD가 의심되거나 확진된 경우에는 Clostridium difficile에 직접적으로 작용하지 않는 항생제는 투여를 중단해야 한다. 임상적 증상에 따라 적절한 수분 및 전해질 관리, 단백질 보충, Clostridium difficile에 대한 항생제 치료, 수술적 평가를 고려해야 한다.

5. 상호작용

1) 신경독성 또는 신독성을 가질 가능성이 있는 약물[암포테리신 B, 아미노글리코사이드계 항생물질, 바시트라신, 폴리믹신 B, 콜리스틴, 비오마이신, 백금함유 항악성종양제(시스플라틴, 네다플라틴 등)]과 병용투여 또는 연속적인 전신 및 국소투여 시 이상반응 등을 증강시킬 수 있으므로 신중히 투여한다.

2) INR(국제정상화비율)의 변화 : 이 약을 포함한 항생물질을 항응고제와 동시에 투여받은 환자에서 항응고활성의 증가가 보고되었다. 감염성질환(그리고 염증성 과정을 동반한), 환자의 연령과 일반적인 상태는 위험요소가 된다. 비록 이 약과 와파린의 상호작용이 임상시험을 통해 밝혀지지 않았지만 INR모니터링을 실시하여야 하고, 필요한 경우 경구용 항응고제의 용량을 적절히 조절한다. 항생물질의 일부 종류들, 특히 플루오로퀴놀론, 마크로라이드, 사이클린, 코트리목사졸, 일부 세팔로스포린의 경우는 더 심하다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 이 약에 대해서 동물 생식독성실험은 실시되지 않았다. 이 약이 생식능력에 영향을 미치는 지의 여부는 알려지지 않았다.

2) 대조 임상시험을 통하여 중증 포도구균 감염증을 가진 임부에게 이 약을 투여한 후 유아에 대한 잠재적 청각 독성 및 신독성을 평가했을 경우 태중 혈액에서 이 약이 검출되었으며 이 약에 의한 감각 신경성 청각상실 또는 신독성은 인지되지 않았다.

3) 임신말기 3개월에 이 약을 투여한 모체에서 태어난 한 명의 유아에게서 전도성 청각상실이 나타났으나 이 연구는 제한된 작용 환자수와 임신중기 및 말기에 이 약이 투여되었으므로 태아에 해를 미칠 지의 여부는 확실하지 않다.

4) 임신 중의 투여에 대한 안전성이 확립되어 있지 않으므로 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성에게는 치료 상의 유익성이 위험성을 상회한다고 판단되는 경우에만 투여한다.

5) 이 약은 모유 중으로 이행되므로 수유 시 반드시 주의해야 하고 잠재적 이상반응의 가능성이 있으므로 모체에 대한 이 약의 중요성을 고려하여 약물투여의 중단여부를 결정해야 한다.

7. 고령자에 대한 투여

일반적으로 고령자에서는 생리기능이 저하되므로 특히 신장장애가 중증(혈액투석중 등)이고 위막성대장염등의 중증 장관병변 환자에서는 흡수되어 배설이 지연되고 축적이 나타날 수 있으므로 신기능 등에 주의하여 신중히 투여한다.

8. 과량투여시의 처치

사구체 여과와 함께 보조요법을 실시하는 것이 바람직하다. 이 약은 투석에 의해서는 잘 제거 되지 않으며 폴리설폰 수지를 사용한 혈액여과 및 혈액관류는 이 약의 청소율을 증가시킨다는 보고가 있다. 환자에서 약물 에 반복 고용량, 약물간의 상호작용, 특이한 약물 동력학을 고려하여야 한다.

9. 기타

1) 이 약의 작용기전은 세균 세포벽의 합성저해이다. 또한 세균 세포막의 투과성 및 RNA의 생합성을 변화시킴으로서 작용한다.

2) 이 약은 in vitro 에서 그람음성균, 미코박테륨, 진균에 대해서 활성을 나타내지 않는다.

3) 국내(2001년)에서 반코마이신에 대해 엔테로кок쿠스 파이칼리스 1%, 엔테로кок쿠스 파이키움 16%의 내성이 보고되었다.

(주사제)

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것.

- 1) 이 약에 의해 속의 병력이 있는 환자
- 2) 이 약 또는 펩타이드계 항생물질, 아미노글리코사이드계 항생물질에 과민반응의 병력이 있는 환자

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.

- 1) 펩타이드계 항생물질, 아미노글리코사이드계 항생물질에 의한 난청 또는 다른 난청이 있는 환자에는 투여하지 않는 것을 원칙으로 하지만 부득이하게 투여할 경우에는 신중히 투여한다.

2) 급성 요폐증상 등의 신장장애 환자(배설이 지연되어 축적되므로 혈중농도를 모니터링하는 등 신중히 투여한다.)

3) 간장애 환자(간장애를 발현 또는 악화시킬 수 있다.)

4) 고령자

5) 미숙아, 신생아

6) 전정기관 및 와우각 손상 환자

3. 이상반응

1) 정신신경계 : 드물게 속, 아나필락시양 증상이 나타날 수 있으므로 충분히 관찰하고 이상반응이 나타나는 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.

2) 소화기계 : 드물게 묽은 변, 설사, 구역, 구토, 복통 등이 나타날 수 있다.

3) 혈액계 : 때때로 적혈구 감소, 백혈구 감소, 혈소판 감소, 호산구 증가가 나타날 수 있다. 가역적인 호중구 감소가 보고된 바 있으며 투여를 중지하였을 경우 즉시 회복되었다. 또한 인과관계는 확립되지 않았으나 드물게 가역성 무과립구증(과립구수 $500/\text{mm}^3$ 이하)이 보고되어 있다.

4) 중추신경계 : 드물게 어지러움, 이명, 청력저하 등 제8뇌신경장애가 나타날 수 있으므로 청력검사를 하는 등 충분히 관찰한다. 또한 이러한 증상이 나타날 경우에는 투여를 중지하는 것을 원칙으로 하나 부득이하게 투여를 계속할 경우에는 신중히 투여한다. 이 약 투여와 관련하여 신장장애 환자, 청각상실의 병력이 있는 환자, 다른 청각독성약물을 병용투여하고 있는 환자에서 청각상실이 보고되어 있다.

5) 간장 : 빌리루빈, AST, ALT, ALP의 상승, 드물게 LDH, γ -GTP, LAP상승 등이 나타날 수 있으므로 정기적으로 검사를 실시하는 등 충분히 관찰하고 이상반응이 나타나는 경우에는 투여를 중지하는 등 적절한 처치를 한다.

6) 신장 : BUN, 크레아티닌 상승 등의 신부전이 나타날 수 있으므로 정기적으로 검사를 하는 등 충분히 관찰하고 이상반응이 나타나는 경우에는 투여를 중지하는 것을 원칙으로 하나 부득이하게 투여를 계속할 경우에는 감량하는 등 신중히 투여한다. 또한 아미노글리코사이드계 항생물질을 병용투여하고 있는 환자, 신장장애의 병력이 있는 환자에게서 드물게 간질성 신염이 나타났다는 보고가 있다. 이 약의 투여를 중지했을 경우 질소혈증이 소실되었다.

7) 피부 : 박탈피부염, 수포성 피부염, 스티븐스-존슨증후군, 독성표피괴사증후군이 나타날 수 있다.

8) 과민반응 : 발진, 발적, 안면홍조, 저혈압, 천명, 호흡곤란, 두드러기, 가려움, 약물과민반응증후군(Drug rash with eosinophilia and systemic symptom(DRESS), 급성 전신 발진성 농포증(AGEP)을 포함한 중증 피부 이상 반응(SCAR) 또는 Drug-induced hypersensitivity syndrome(DIHS)) 등이 나타날 수 있으므로 이러한 증상이 나타날 경우에는 적절한 처치를 한다. 또한 급속한 주입으로 레드맨증후군(얼굴, 목, 몸통 부위의 홍반성출혈) 또는 홍부 및 배부의 통증, 근육연축이 나타날 수 있는데 이러한 증상은 20분 이내에 소실되거나 수시간 지속될 수 있다. 이 약을 고농도와 빠른 속도로 과량투여하였던 동물실험에서 저혈압 및 느린맥(서맥)이 나타났다. 이러한 이상반응들은 60분 이상 천천히 주입할 경우에는 드물게 나타나며 건강한 인체에 행한 연구에서 10mg/분 이하의 속도로 주입할 경우에는 주입과 관련된 이상반응은 전혀 나타나지 않았다.

9) 기타 : 때때로 발열, 맥관통, 정맥염 드물게 구역, 오한, 맥관염이 나타날 수 있다. 또한 드물게 이 약을 정맥주사한 환자에서 클로스트리듐 다이피셀에 의해 일어나는 위막성 대장염이 나타났다는 보고가 있다.

10) 국내 부작용 보고자료의 분석·평가에 따라 아래 이상반응을 추가한다.

- 피부: 반점구진 발진, 자색반(자반성 발진), 소포성 발진
- 간담도계: 황달
- 주사부위: 발진

11) 의약품 시판 후 이상사례 보고자료(1989-2018년12월)를 토대로 실마리정보 분석·평가 결과 새로 확인된 이상사례는 다음과 같다. 다만, 이로서 곧 해당성분과 다음의 이상사례 간에 인과관계가 입증된 것을 의미하는 것은 아니다.

- 비뇨생식기계-신세뇨관괴사(급성세뇨관괴사)

4. 일반적 주의

- 1) 이 약의 사용에 있어서 내성균의 발현 등을 방지하기 위하여 감수성을 확인하고 치료 상 필요한 최소 기간만 투여하는 것이 바람직하다.
- 2) 혈중농도의 지속적인 유지와 혈중의 고농도에 의해 독성이 증가될 수 있으므로 신장에 환자는 용량을 조절하는 등 신중히 투여한다. 또한 신장장애의 병력이 있는 환자 또는 아미노글리코사이드계 항생물질을 투여하고 있는 환자의 경우 신독성의 위험을 줄이기 위해 지속적으로 신기능에 대한 관찰과 적절한 투여계획에 따른 특별한 주의가 필요하다.
- 3) 클로스트리듐 다이피셀에 의해 나타난 위막성대장염치료를 위하여 반복경구투여할 경우에 7~10일 이내에 설사, 복통, 발열 등의 증상개선의 징후가 확실히 보이지 않을 때에는 투여를 중지한다.

- 4) 장기연용으로 인해 비감수성균이 과잉증식할 수 있다. 만일 균교대증이 발생하면 이 약의 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.
- 5) 청각독성의 위험을 줄이기 위하여 지속적으로 청력 검사를 하는 것이 바람직하다.
- 6) 이 약 투여 시 혈청검사, 요분석 및 간기능, 신기능 검사를 정기적으로 하고 장기투여 시 또는 호중구 감소를 유발시킬 수 있는 약물을 병용투여 시 정기적으로 백혈구수를 검사한다.

5. 상호작용

- 1) 마취제와 병용투여 시 흥반, 히스타민양 홍조, 저혈압, 천명, 호흡곤란, 두드러기, 가려움 등의 아나필락시양 반응이 증강될 수 있으나 마취 유도 전에 이 약을 60분간 투여함으로써 감소시킬 수 있다.
- 2) 신경독성 또는 신독성을 가질 가능성이 있는 약물[암포테리신 B, 아미노글리코사이드계 항생물질, 바시트라신, 폴리믹신 B, 피페라실린/타조박탐, 콜리스틴, 비오마이신, 백금 함유 항악성종양제(시스플라틴, 네다플라틴 등)]과 병용투여 또는 연속적인 전신 및 국소투여 시 이상반응 등을 증강시킬 수 있으므로 모니터링을 실시하여야 한다.
- 3) INR(국제정상화비율)의 변화 : 이 약을 포함한 항생물질을 항응고제와 동시에 투여받은 환자에서 항응고활성의 증가가 보고되었다. 감염성질환(그리고 염증성 과정을 동반한), 환자의 연령과 일반적인 상태는 위험요소가 된다. 비록 이 약과 와파린의 상호작용이 임상시험을 통해 밝혀지지 않았지만 INR모니터링을 실시하여야 하고, 필요한 경우 경구용 항응고제의 용량을 적절히 조절한다. 항생물질의 일부 종류들, 특히 플루오로퀴놀론, 마크로라이드, 사이클린, 코트리목사졸, 일부 세팔로스포린의 경우는 더 심하다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

- 1) 인체 용량의 5배를 투여한 랫트 및 3배를 투여한 토끼를 사용한 기형발생시험에서 이 약에 의한 태자독성은 나타나지 않았다.
- 2) 대조임상시험을 통해, 중증 포도구균감염증을 가진 임부에게 이 약을 투여한 후 유아에 대한 잠재적 청각독성 및 신독성을 평가했을 경우 탯줄 혈액에서 이 약이 검출되었으며 이 약에 의한 감각신경성 청각상실 또는 신독성은 인지되지 않았다.
- 3) 임신말기 3개월에 이 약을 투여한 모체에서 태어난 1명의 유아에게서 전도성 청각상실이 나타났으나 이 연구는 제한된 적용 환자수와 임신 중기 및 말기에 이 약이 투여되었으므로 이 약이 태아에 해를 미칠 지의 여부는 확실하지 않다.

4) 임신 중의 투여에 대한 안전성이 확립되어 있지 않으므로 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성에게는 치료 상의 유익성이 위험성을 상회한다고 판단되는 경우에만 투여하며 투여할 경우에도 태아독성의 위험을 줄이기 위하여 혈액 농도를 주의 깊게 관찰한다.

5) 이 약은 모유 중으로 이행하므로 수유부에 투여하는 것을 피하고 부득이 투여하는 경우에는 수유를 중지한다.

7. 소아에 대한 투여

신장의 발달단계에 있으므로 특히 미숙아, 신생아, 유아에 있어서 혈중 농도의 반감기가 연장되어 높은 혈중 농도가 장시간 지속될 수 있으므로 신중히 투여한다.

8. 고령자에 대한 투여

고령자는 신기능이 저하되어 있는 경우가 많으므로 투여 전 및 투여 중에 신기능 검사를 하고 신기능 저하의 정도에 따라 감량하는 등 신중히 투여한다.

9. 과량투여시의 처치

1) 증상 : 급성 신부전 등의 신장애, 난청 등의 제8뇌신경장애가 나타날 수 있다.

2) 처치 : 사구체 여과와 함께 보조요법을 실시하는 것이 바람직하다. 이 약은 투석에 의해서는 잘 제거되지 않으며 폴리설펜수지를 사용한 혈액여과 및 혈액관류는 이 약의 청소율을 증가시킨다는 보고가 있다. 정맥투여 시 평균 치사량은 319mg/Kg(랫트), 400mg/Kg(마우스)이다.

10. 적용상의 주의

1) 이 약은 조직을 자극하며 근육주사 또는 부주의에 의한 일혈에 의해 동통, 압통, 괴사 등을 일으킬 수 있으므로 반드시 정맥주사한다.

2) 고농도로 정맥주사할 경우 혈전성 정맥염이 나타날 수 있으나 충분히 희석시켜(2.5~5g/L)주입부위를 바꾸면서 천천히 주입하면 그 발생빈도와 정도를 줄일 수 있다.

3) 수 분이내의 Bolus주입에 의해 저혈압 및 드물게 심정지가 나타날 수 있다. 따라서 주입과 관련된 이상반응을 피하기 위하여 최소한 60분 이상 걸쳐서 투여해야 하며 주입을 중지하면 이러한 이상반응은 곧 소실된다.

4) 협막(요추내, 뇌실내)을 통한 투여에 대한 안전성 및 유효성은 아직 평가되지 않았다.

- 5) 이 약의 용액은 pH가 낮기 때문에 다른 물질과 혼합하였을 때 물리적 또는 화학적인 불안정함을 일으킬 수 있다. 알칼리성 용액과는 혼합해서 사용하지 않는다.
- 6) 이 약의 용액과 베타락탐계 항생물질은 물리적으로 배합될 수 없다. 이 약의 농도가 증가할수록 침전이 생길 가능성이 증가한다. 이러한 항생물질 투여사이에 적절하게 정맥관류할 것이 권장된다. 또한 이 약의 용액을 5mg/mL 이하의 농도로 희석시킬 것이 권장된다.
- 7) 이 약의 유리체내 주사가 허용된 투여경로는 아니나, 안구내염 환자에게 각각 다른 주사기와 주사바늘을 이용하여 이 약과 세프타지딴을 유리체내에 주사한 후에 침전이 발생했다는 보고가 있다. 침전물은 점진적으로 녹았으며 두 달이 지나자 유리체강이 완전히 투명해지면서 시력도 향상되었다. 영구적인 시력 상실을 포함한 출혈성 폐쇄성 망막 혈관염(HORV)은 백내장 수술 중 또는 수술 후에 반코마이신의 전방 내 또는 유리 체 내 사용 후 개별 사례에서 관찰되었다.
- 8) 주사를 통한 투여 전, 입자성 물질이나 변색이 있는 지의 여부를 육안으로 검사해야 한다.

11. 기타

- 1) 발암성을 증가시킨 장기간의 동물실험은 행해진 바 없지만 표준화 된 실험실적 실험에서는 이 약에 의한 변이원성의 가능성은 확인되지 않았다. 명확한 생식력연구는 행해진 바 없다.
- 2) 이 약의 작용기전은 세균 세포벽의 합성저해이다. 또한 세균 세포막의 투과성 및 RNA의 생합성을 변화시킴으로서 작용한다.
- 3) 이 약은 in vitro 에서 그람음성균, 미코박테륨, 진균에 대해서 활성을 나타내지 않는다.
- 4) 외국에서 타이코플라닌과 교차반응이 나타났다는 보고가 있다.
- 5) 국내(2001년)에서 반코마이신에 대해 엔테로кок쿠스 파이칼리스 1%, 엔테로кок쿠스 파이키움 16%의 내성이 보고되었다.