

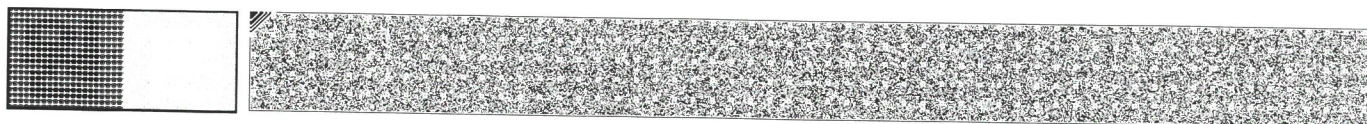


제 5045 호		접수번호 : 20140033734	
☒ 의약품 ☒ 제조판매		품목허가증	
☐ 의약외품 ☐ 수입			
업종 : 의약품		업허가번호(업신고번호, 수입자번호) : 1357 / (구) 162	
제품명	튜브스투정150/300밀리그램	분류번호	항결핵제 (06220)
원료약품(원자재)및 분량	별첨	의약품분류	전문의약품
성상(형상 및 구조)	타원형의 양쪽이 볼록한 갈색의 필름코팅정		
제조방법	별첨		
효능·효과	별첨		
용법·용량	별첨		
사용상의 주의사항	별첨		
포장단위	자사포장단위		
저장방법 및 사용(유효)기간	기밀용기, 실온(1~30℃) 보관 제조일로부터 6개월		
기준 및 시험방법	별첨		
제조사	자사제조, 주 비씨월드제약, 대한민국, 경기도 여주시 가남읍 여주남로872-23		
허가조건	유효기간 2019-07-23		

「약사법」 제31조 및 제42조에 따라 위와 같이 허가합니다.

2014년 07월 24일

식품의약품안전처



◆본 증명서는 인터넷으로 발급되었으며, 민원24(minwon.go.kr)의 인터넷발급문서진위확인 메뉴를 통해 위·변조 여부를 확인할 수 있습니다.(발급일로부터 90일까지) 또한 문서하단의 바코드로도 진위확인(스캐너용 문서확인프로그램 설치)을 하실 수 있습니다.

< 변경 및 처분사항 등 >

2014. 10. 16 저장방법 및 유효기간(사용기간) 변경

2018. 02. 10 저장방법 및 유효기간(사용기간) 변경

2019. 08. 10 저장방법 및 유효기간(사용기간) 변경

2016.12.01. 포장단위 변경 (자사포장단위 → 60정(10정/PTP×6)) (식약처고시 제2015-105호, 2015.12.24.)

2017. 1. 26 사용상의 주의사항 (의약품안전평가과 -7114, 2016.12.26)

2017. 09. 14 사용상의 주의사항 (의약품안전평가과 -4752, 2017.8.14)

2018. 03. 14 사용상의 주의사항 (의약품안전평가과 -999, 2018.2.14)

2019. 07. 23 유효기간 갱신(신규 유효기간 2024-07-23)

2019. 11. 10 사용상의 주의사항 (의약품안전평가과 -6426, 2019.10.10)

2019. 10. 29. 사용상의 주의사항(활성탄 → 약용탄) (의약품정책과-9931, 2019.09.04)

2022.08.19 사용상의 주의사항 (의약품안전평가과 -2585, 2022.5.20)

사용상의주의사항

1. 경고

1) 리팜피신, 이소니아지드 각 개별 약물은 간 기능장애와 관련이 있다.

① rifampicin : 리팜피신은 간 기능장애를 유발하는 것으로 알려져 있다. 간질환이 있는 환자나 다른 간 독성 약과 리팜피신을 같이 복용하는 환자에게서 황달과 관련된 사망이 보고된 적이 있다. 이 약은 리팜피신과 이소니아지드를 둘 다 함유하므로 손상된 간 기능 환자들에게는 주의를 기울여야 하며 엄격한 의학적 관찰 하에 복용되어야 한다. 이러한 환자들에게는 주의깊은 간기능 검사, 특히 치료 전에 혈청 glutamic pyruvic transaminase(SGPT)와 혈청 glutamic oxaloacetic transaminase(SGOT) 모니터링이 먼저 수행되어야 하며 치료기간 동안에는 매 2-4주 간격으로 검사를 실시해야 한다. 만약 간세포 손상 증후가 보이면 약의 복용을 중지해야 한다. 일부의 경우, 세포 수준에서 간배설경로로 향한 빌리루빈과 리팜피신 간의 경쟁작용으로 인해 이 약의 복용 초기에 고빌리루빈혈증이 일어날 수 있다. 빌리루빈이나 아미노기전이효소(transaminase) 농도가 약간 상승한다는 단독 기록만으로 치료의 중단을 결정하기 보다는, 수치의 경향에 주의하면서 반복 테스트한 후 환자의 임상 상태와 함께 고려하여 결정해야 한다. 리팜피신은 delta-아미노레불린산 합성효소를 유도하는 효소유도특징이 있다. 리팜피신의 복용이 포르피린증의 악화와 관련이 있다는 보고가 있다. 간헐적인 리팜피신 치료(주 2~3회 이하)로 발생하는 면역반응의 가능성 때문에 환자를 면밀히 모니터링을 해야 한다. 이러한 반응이 발생할 수 있기 때문에 환자는 투여 요법의 중단에 대해 주의해야 한다. 리팜피신은 부신 호르몬, 갑상선 호르몬, 비타민D 등의 내인성 기질의 신진 대사를 향상시킬 수 있는 효소 유도 속성이 있다. 리팜피신 투여로 인한 포르피린증 악화와 관련된 보고가 있다.

② Isoniazid : 이소니아지드 투여 시 중증 내지 치명적인 간염증세가 나타날 수 있으며 이 약물을 몇 개월 투여하는 동안 간질환이 발전될 수 있고 이는 환자의 연령과 관련되어 있다. 따라서 매월 정기적인 모니터링을 해야 한다. 보통 효소 수치가 정상이어도 진전된 간기능 장애가 일어날 수 있다. 환자는 간염증 증상 즉, 피곤함, 나른함, 불쾌감, 식욕감퇴, 오심, 구토등의 증상이 나타나면 이를 즉시 알려야한다. 이러한 증상이 감지될 경우 이소니아지드 투여는 즉시 중단되어야 한다. 실험실적 비정상 수치가 정상화되고 증상들이 사라진 후에만 재투여 된다. 또한 매우 작은 양으로 재투여가 시작되어야 하면 점차적으로 증량시켜야 한다. 간질환 관련된 증상이 재발할 경우 즉시 투여 중지되어야 한다.

이소니아지드 치료에 있어 비타민 B6, 영양보충이 필요한 노인이나 영양실조에 걸린 환자의 치료에서 관리가 수행되어야 한다.

안과 검사(검안경 검사)는 치료를 시작하기 전에 수행되어야 하며, 시각적 증상이 나타나지 않더라도 그 후 정기적으로 실시해야 한다.

2) 이 약을 투여하는 환자에서 호산구증가와 전신증상을 동반한 약물 반응(DRESS증후군), 스티븐스-존슨 증후군(SJS), 독성표피괴사증(TEN), 급성전신성발진성농포증(AGEP)과 같은 중증피부이상반응(SCAR)을 포함하는 전신성 과민반응이 발생할 수 있다. 과민반응의 증상 및 징후로는 발열, 발진, 두드러기, 혈관부종, 저혈압, 급성 기관지연축, 결막염, 혈소판감소증, 호중구감소증, 간 전이효소 상승 또는 독감유사증후군(flu-like syndrome)(쇠약, 피로, 근육통증, 오심, 구토, 두통, 오한, 통증, 가려움, 땀, 현기증, 숨가쁨, 가슴통증, 기침, 실신, 심계항진)이 포함된다.

이러한 반응은 중증일 수 있으며 DRESS증후군은 치명적일 수 있다.

발열, 림프절병증, 또는 실험실 검사 이상(호산구증가증, 간 이상)과 같은 과민반응이 나타날 수 있고 발진은 뚜렷하게 나타나지 않을 수 있다.

이 약을 투여한 환자의 과민반응 증상 및 징후를 모니터링 해야 한다. 해당 징후 및 증상이 발생할 시, 이 약의 투여를 중단하고 보조요법을 시행해야한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 리팜피신, 이소니아지드 성분에 과민증의 병력이 있는 환자
- 2) 심각한(중증) 간장애가 있는 환자(급성 간질환, 황달, 담도 폐쇄증 등)
- 3) 중증과민반응(이소니아지드에 의해 발생했던 약물유발간염, 이소니아지드 관련 간손상, 약물열, 오한, 관절염과 같은 이소니아지드에 의한 중증이상반응, 급성간질환병력)을 보이는 환자
- 4) 사쿠나비르/리토나비어(상호 작용 참조)와 함께 사용하지 말 것
- 5) 프라지판텔의 치료적 유효 혈중농도에 도달하지 못할 수도 있으므로 프라지판텔 투여 환자에게 이 약은 금지됨. 프라지판텔로 즉각 치료가 필요한 이 약 투여 환자에 대해 대체 약제가 고려되어야 한다. 그러나 프라지판텔 치료가 필요한 경우 이 약은 프라지판텔 투여 4주 전에 중단되어야 한다. 그 후 이 약 치료는 프라지판텔 치료 완료 1일 후에 개시될 수 있다.

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 1) 당뇨 환자 또는 당뇨병 병력이 있는 환자
- 2) 신장애 환자 또는 신장애의 의심이 있는 환자
- 3) 정신장애의 기왕력 환자 또는 알콜 중독증 환자
- 4) 전간 등의 경련성 환자 또는 이들의 기왕력이 있는 환자

5) 혈액장애, 출혈 경향이 있는 환자

4. 이상반응

각각의 성분에 대하여 보고된 이상반응

1) Rifampicin

- ① 위장관계: 가슴앓이, 상복부 통증, 식욕감퇴, 메스꺼움, 구토, 황달, 헛배부름, 심한 복통, 설사가 몇몇 환자들에게서 보고되었다. 그러므로, 항생제의 사용으로 설사를 동반하는 환자의 경우 이러한 진단을 고려하는 것이 중요하다. 드물게, 간염 또는 간 질환과 관련한 쇼크 및 비정상적인 간기능 증상이 보고되었다. 치아 변색은 영구적일 수 있다.
- ② 혈액: 고용량의 간헐적 치료에서 혈소판감소증이 주로 발병하였으나, 복용을 중단한 후 회복되었다. 잘 통제된 치료기간 동안에는 거의 나타나지 않았다. 이러한 효과는 자반병이 발생하자마자 약물을 중단하면 가역적이지만 자반병이 나타난 이후 리팜핀 복용을 계속하거나 재복용했던 경우 대뇌 출혈과 사망이 보고된 바 있다. 파종성혈관내 응고와 과립구감소증이 드물게 나타나며 백혈구감소와 용혈성빈혈 그리고 적혈구 감소증, 비타민 K 의존성 응고 장애(프로트롬빈 시간의 비정상적인 연장이나 비타민 K 의존성 응고 인자 감소)이 나타난다.
- ③ 중추신경계: 두통, 발열, 졸음, 피로, 기능장애, 현기증, 집중력 장애, 정신 착란, 행동 변화, 근육 약화, 팔다리 통증, 일반적 마비증상이 보고되었다. 드물게 근질환도 관찰되었다. 정신병과 근육통이 드물게 보고되었다.
- ④ 시각: 시각 장애가 보고되었다.
- ⑤ 내분비계: 월경 장애가 보고되었다.
- ⑥ 신장: BUN과 혈청 요산의 증가가 관찰되었다. 드물게 용혈, 헤모글로빈뇨, 혈뇨, 간질성 신장염, 신부전증, 급성 신부전증이 보고되었다. 이는 일반적으로 약에 대한 과민반응으로 평가된다. 이러한 증상들은 간헐적으로 치료하거나, 일일복용을 계획적이든 우발적이든 중단한 뒤 다시 치료를 실시할 때 발생할 수 있으며, 리팜핀 복용을 중단하고 적절한 치료를 시행하면 회복될 수 있다.
- ⑦ 피부: 피부 반응은 경미하고 자가 제거력이 있으며 과민반응은 나타나지 않는다. 대체로 발진을 수반하거나 또는 수반하지 않는 홍조 및 가려움증을 보인다. 과민증에 기인한 더 심각한 피부이상반응이 보고되었으나, 일반적 증상은 아니다.

⑧ 과민반응 : 경우에 따라 가려움증, 두드러기, 발진, 수포, 호산구 증가증, 구강염, 설염, 결막염, DRESS증후군(호산구증가와 전신증상을 동반한 약물 반응), 급성전신성발진성농포증(AGEP)이 보고되었다.

⑨ 기타: 안면, 담 변색, 사지 부종 및 기이한 약물 반응(Paradoxical drug reaction)이 보고되었다. 간헐적으로 약을 복용할 때 나타나는 기타 이상반응으로는 감기증상(발열, 오한, 두통, 현기증, 골 통증), 짧은 호흡, 천식, 혈압감소 및 쇼크 등이 있다. 감기증상은 리팜핀을 환자가 비정기적으로 복용하거나, 단약한 후 재복용할 때 나타날 수 있다

2) Isoniazid

가장 빈발하는 이상반응은 신경계 및 간질환에 영향을 미치는 것들이다. ('1. 경고'항 참조.)

① 신경계 : 말초신경염은 가장 흔히 발생하는 독성작용이다. 이는 복용량과 관련되고 영양실조환자나 신경염의 소인을 가지는 환자(예, 알코올중독자, 당뇨병자)에서 자주 발생하며, 대개의 전조 증상으로 손과 발의 감각이상증이 나타난다.

정해진 복용량에서는 잘 발생하지 않는 신경독성 작용으로는 경련, 독성 뇌병증, 시신경염, 시신경위축, 기억력손상, 독성 정신병 등이 있다.

② 소화기계: 오심, 구토, 상복부통증, 췌장염

③ 간: 혈청 아미노기전이효소(SGOT, SGPT)의 상승, 고빌리루빈혈증, 빌리루빈뇨증, 황달 및 때때로 심각하거나 치명적인 간염증상. 일반적인 전구 증상으로 식욕부진, 오심, 구토, 피로, 불안, 무력감 등이 있다. 이소니아지드를 복용하는 환자의 10~20%에서 가볍고 일시적인 혈청 아미노기전이효소 수치의 상승이 나타난다. 대개의 이상반응은 치료 후 4~6개월 내에 일어나지만 치료기간 중 어느 때에든 발현할 수 있다. 대개의 경우 약물 복용을 중단할 필요 없이 효소 수치는 정상으로 돌아온다. 간혹, 증상의 수반과 함께 진행성 간 손상이 발생하기도 하며 이 때는 약물의 복용을 즉각 중단해야 한다. 진행성 간 손상의 발현도는 연령에 비례하여 증가한다. 20세 이하에서는 발현이 드물지만 50세 이상에서는 2.3%까지 증가한다.

④ 혈액: 무과립구증, 용혈성빈혈, 철적모구성 빈혈이나 재생불량성 빈혈, 혈소판 감소증, 호산구증가증 등.

⑤ 과민반응: 발열, (홍역모양, 반점구진성, 자반성 또는 박탈성)피부발진, 림프선병증, 맥관염, 독성표피괴사용해, 드레즈증후군

⑥ 대사와 내분비: 피리독신 결핍, 펠라그라, 고혈당증, 대사성 산증, 여성형 유방

⑦ 기타: 가벼운 관절통과 근육통이 종종 보고되었다. 발진, 두드러기, 소양증 등 과민반응도 보고되었다. 발열, 여드름, 감광성, 포르피린증, 배뇨곤란, 사이질신장염 등도 드물게 보고되었다.

5. 일반적인 주의

1) rifampicin

- ① 결핵의 치료를 위해 리팜피신은 대개 하루 단위로 복용한다. 일주일에 한 번이나 두 번 복용할 경우 리팜피신의 1회 복용량이 증가하므로(>600mg), ‘독감 증후군’(발열, 오한, 불쾌감), 조혈관련 반응(백혈구 감소증, 혈소판감소증, 급성 용혈성 빈혈), 피부, 위장관 및 간 반응, 빠른 호흡, 속과 신부전 등과 같은 이상반응의 발생률이 증가하게 된다.
- ② 경구 피임약의 신뢰도에 영향을 줄 수 있음을 환자에게 알리고, 대체 피임 수단을 고려하도록 한다.
- ③ 뇨, 땀, 타액, 누액, 담, 치아의 색이 붉게 변할 수 있으므로 환자에게 미리 알려야 한다. 소프트 콘택트 렌즈가 염색될 수 있다. 치아 변색은 영구적일 수 있다.
- ④ 이 약은 비타민 K 의존성 응고 장애와 출혈을 초래할 수 있다. 비타민 K 결핍의 위험성이 있는 환자(예: 만성간질환, 영양상태불량, 항생제나 항응고제 장기 사용)의 경우, 이 약을 투여하는 동안 응고 검사(프로트롬빈 시간과 다른 응고 검사)를 모니터링 해야 한다. 비정상적인 응고 검사 및/또는 출혈이 발생할 경우, 이 약의 투여를 중지하고 비타민 K 보충제 투여를 고려해야 한다.

국외 시판 후 보고에 의하면 고용량의 세파졸린과 리팜피신 병용 투여는 프로트롬빈 시간(Prothrombin time, PT)을 연장시킬 수 있으며, 중증 비타민 K 의존성 응고 장애로 이어질 수 있고 이것은 생명을 위협할 수도 있다. 출혈의 위험성이 높은 환자에게 세파졸린과 리팜피신을 병용투여하지 말아야 한다. 대체 치료법이 없을 경우, 프로트롬빈 시간과 다른 응고 검사를 면밀히 모니터링하고 권고대로 비타민 K를 투여해야 한다.

2) Isoniazid : 모든 약의 투여를 중지하고 과민반응의 초기 징후를 평가해야 한다. 다음의 경우에는 주의깊게 관찰해야 한다.

- ① 페니토인(디페닐히단토인)을 병용투여하고 있는 환자. 이소니아지드는 페니토인의 배설을 감소시키거나 그 효과를 증가시킬 수 있다. 페니토인의 독성화를 방지하기 위해 항경련제의 용량을 적당히 조절해야 한다.
- ② 알코올을 매일 섭취하는 사람. 알코올의 매일 섭취는 이소니아지드의 간독성 발생을 높일 수 있다.
- ③ 만성 간질환 및 중증의 신장애 환자

3) 실험실 검사 (Laboratory Tests)

치료 시작 전과 치료 기간 전반에 CBC(complete blood count), 간기능 수치, 혈중 노산치를 측정해야 한다. 아미노기전이효소(transaminase)와 빌리루빈 수치가 일시적으로 높아질 수 있으므로 이 약의 투여 전에 혈청화학검사에서 혈액 수치를 확인해야 한다.

4) 환자는 다음의 증상이 나타나면 즉시 의사에게 알리도록 해야 한다 : 발진, 열, 림프절부종, 식욕감퇴, 불안, 오심, 구토, 어두운 뇨, 피부와 눈의 황변, 기침, 숨가쁨, 천명, 관절의 통증이나 부종.

5) 이 약에서 기이한 약물 반응(Paradoxical drug reaction)(질환의 재발, 낮은 치료 순응도, 약물 내성, 치료의 부작용 또는 이차 감염/진단 없이 이전에 적절한 항미코박테리아 치료로 개선을 보인 환자에서 새로운 증상, 신체적 징후 및 방사성 징후에 대한 발현 또는 재발)이 시판 후 사례로 보고되었다(‘이상반응’항 참조). 기이한 약물 반응은 종종 일시적이며 치료에 대한 반응 실패로 오인해서는 안 된다. 만약 항미코박테리아를 치료하는 동안 증상 또는 징후의 악화가 발생하는 경우 감별 진단하여 기이한 약물 반응으로 고려, 관찰 또는 치료한다.

6. 상호작용

1) 음식물 상호작용

① 환자에게 식전 1시간 또는 식후 2시간에 이 약을 복용하도록 지도해야 하며, 다음의 증상이 나타나면 즉시 의사에게 알리도록 해야 한다 : 발열, 식욕감퇴, 불안, 오심, 구토, 어두운 뇨, 피부와 눈의 황변, 관절의 통증이나 부종.

② 이소니아지드는 단일아민산화효소 저해작용이 있으므로, 티라민 함유 음식(치즈, 적포도주)과 상호작용을 일으킬 수 있다. 디아민산화효소 또한 저해되어 음식물에 함유된 히스타민 (예를 들어 연어, 참치, 그 외 열대 물고기)의 작용 (예를 들어 두통, 발한, 심계항진, 홍조, 저혈압)을 증가시킬 수 있다. 이 약을 복용하는 환자는 티라민과 히스타민을 함유한 음식은 피해야 한다.

2) 약물상호작용(Drug Interaction)

(1) Rifampicin

① 이 약이 영향을 미치는 약물대사효소 및 전달체로는 Cytochromes P450(CYP) 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 3A4, UDP-글루루론산전이효소(UDP-glucuronosyl transferases, UGT), 황산전달효소(sulfotransferases), 카르복실에스테라제(carboxyesterases)와 P-당단백(P-glycoprotein, P-gp) 및 다제 내성-관련 단백질 2(multidrug resistance-associated protein 2, MRP2)을 포함한 전달체가 있다. 대부분의 약물은 이러한 효소 또는 전달체 경로 한 개 이상에 대한 기질이며 해당 경로는 이 약으로 동시에 유발될 수 있다. 따라서 이 약은 대사를 활성화하고, 병용 투여한 특정 약물의 작용을 감소시킬 수 있으며 많은 약물 및 약물 계열에서 임상적으로 중요한 약물상호작용을 지속시킬 가능성

이 있다. 최대 치료효과를 나타내는 혈중 수준을 유지하기 위해서는 이 효소들에 의해 대사되는 약물들은 리팜피신과 병용투여 시 용량 조절이 필요하다. 리팜피신은 - 다음 약물들의 대사를 촉진하는 것으로 보고되었다. : 항경련제(예, 페니토인), 항부정맥약 (예, 디소피라미드, 맥실레틴, 퀴니딘, 토카이니드), 항혈액응고제, 항진균제 (예, 플루코나졸, 이트라코나졸, 케토코나졸), 바르비탈계 약물, 베타 차단제, 칼슘채널 길항제(예, 딜티아젬, 니페디핀, 베라파밀), 클로람페니콜, 시프로플록사신, 코르티코스테로이드제, 사이클로스포린, 강심배당체, 클로피브레이트, 경구용 피임약, 답손, 디아제팜, 할로페리돌, 경구용 혈당강하제 (설폰닐우레아계), 메타돈, 마약성 진통제, 노르트립틸린, 프로게스틴, 테오필린. 이러한 약물들은 이 약과 병용투여시 용량 조절이 필요하다.

② 리팜피신은 쿠마린계 항응고제의 필요량을 증가시키는 것으로 관찰되었다. 항혈액응고제와 이 약을 병용투여하는 환자는 항혈액응고제의 필요량을 맞추거나 유지하기 위해 매일 또는 필요시마다 프로트롬빈 시간을 측정하는 것이 좋다.

③ 케토코나졸과 리팜핀의 병용은 두 약물 모두의 혈장내 농도를 감소시키는 결과를 나타낸다. 리팜피신과 에날라프릴의 병용은 에날라프릴의 활성 대사체인 에날라프릴랏의 농도를 감소시킨다. 이 약을 케토코나졸이나 에날라프릴과 병용투여할 때 환자의 임상적 증후에 따라 용량을 조절해야 한다.

④ 제산제와 병용하면 리팜피신의 흡수가 낮아질 수 있다. 이 약은 리팜피신을 함유하고 있으므로 이 약의 1일 용량은 제산제 복용 최소한 1시간 전에 투약해야 한다. 프로베네시드와 코트리목사졸은 리팜피신의 혈중 농도를 감소시키는 것으로 보고되었다.

⑤ 리팜피신을 할로탄이나 이소니아지드와 병용하면 간독성 가능성이 커진다. 이 약은 리팜피신과 이소니아지드를 함유하고 있으므로 이 약과 할로탄의 병용은 피해야 한다. 이 약과 같이 리팜피신과 이소니아지드를 함께 복용하는 환자는 간독성을 면밀히 관찰해야 한다. (‘1. 경고’항 참조.)

⑥ 설파살라진과 이 약의 병용투여시 설파피리딘의 혈장 농도가 감소할 수 있다. 이러한 사실은 설파살라진을 설파피리딘과 메살라민으로 환원시키는 장내세균의 변화에 의한 결과이다.

⑦ 아토바쿠온을 이 약과 병용하면 아토바쿠온 농도는 감소하고, 이 약의 농도는 증가하며 독성 위험성을 증가시킬 수 있다. 이 약과 아토바쿠온의 병용 투여는 권고되지 않는다.

(2) Isoniazid

① 효소 저해 : 이소니아지드는 cytochrome P-450 효소를 저해하는 것으로 알려졌다. 이 대사경로를 통해 생체 내 변화되는 약물은 이소니아지드와 병용투여하게 되면 배설이 감소될 수 있다. 따라서 이 효소에 의해 대사되는 약물은 이 약과 병용을 시작하거나 중단할 때, 치료적 혈중 수준을 최적화하기 위해 용량 조절이 필요하다.

- 다음 약물들의 대사를 저해하는 것으로 보고되었다. : 항경련제 (예, 카바마제핀, 페니토인, 프리미돈, 발프로산), 벤조디아제핀계 약물 (예, 디아제팜), 할로페리돌, 케토코나졸, 테오필린, 와파린. 이 약은 이소니아지드를 포함하므로 이러한 약물들은 이 약과 병용투여 시 용량을 조절할 필요가 있다. 리팜피신과 이소니아지드의 이러한 약물들의 대사에 대한 경쟁효과는 알려지지 않았다.

③ 제산제와의 병용은 이소니아지드의 흡수를 낮출 수 있다. 음식물을 함께 복용하는 것도 이소니아지드의 흡수를 낮출 수 있다. 이 약은 이소니아지드를 함유하고 있으므로 1일 용량은 제산제 복용 또는 음식물 섭취 최소한 1시간 전 공복에 투약되어야 한다.

④ 코르티코스테로이드(예, 프레드니솔론)는 아세틸화 속도의 증가나 또는 이와 함께 신장 배설률을 증가시켜 이소니아지드의 혈청 중 농도를 감소시킬 수 있다. 파라-아미노살리실산은 아세틸화 효소의 경쟁으로 이소니아지드의 혈장 중 농도와 소실 반감기를 증가시킬 수 있다.

⑤ 약물동력학적 상호작용(Pharmacodynamic Interactions) : 매일하는 알코올 섭취는 이소니아지드에 의한 간염의 높은 유발률과 관련이 있을 수 있다. 이소니아지드는 리팜피신과 함께 복용 시 두 약물 모두의 간독성을 증가시키는 것으로 보고되었다. 이 약과 같이 리팜피신과 이소니아지드 두 약물을 모두 복용하는 환자의 경우, 간독성을 면밀히 관찰해야 한다.

⑥ 메페리딘, 시클로세린, 디설피람의 중추신경계 영향 - 메페리딘(졸음), 시클로세린(현기, 졸음), 디설피람(급성 행동 및 조절 변화)-은 이 약과 병용시 이 약이 이소니아지드를 함유하고 있으므로 증가될 수 있다. 이 약은 이소니아지드를 함유하므로 레보도파 병용시 카테콜아민 자극 과다(흥분, 홍조, 심계항진) 또는 레보도파의 효과 감소가 나타날 수 있다.

⑦ 경구혈당 강하제의 당 조절력을 떨어뜨릴 수 있고 과혈당을 유발할 수 있다.

⑧ 이소니아지드의 빠른 아세틸화는 히드라진의 높은 농도를 유발하게 하여 엔플루란의 탈플루오르화를 촉진하며, 엔플루란과 본 제제를 함께 투여받는 환자는 신기능이 모니터링되어야 한다.

7. 임부, 수유부에 대한 투여

1) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 부인

임신 카테고리 C. 이 약과 관련한 동물 출산 연구는 이루어 지지 않았다. 또한, 임신부가 이 약을 복용하였을 때 심각한 위험을 일으킬 수 있다는 점은 알려진 바가 없다. 이 약을 반드시 복용할 필요가 있는 임신부에게만 투여한다.

① Rifampicin : 리팜피신이 태반장벽을 통과하고, 제대혈에서 발견되었다는 보고가 있음에도 불구하고, 단독 또는 다른 결핵치료제와의 병용투여 후 태아에 대한 위험은 알려지지 않았다. 설치류의 경우, 임신기간 동안 리팜피신 150-250mg/kg/day를 경구 복용한 경우 자식에게서 선천성 장애, 일차적 척

추피열, 구개 파열이 보고되었다. 가임 여성의 기형아 출산 가능성은 반드시 이 약의 이익과 비교하여 신중히 검토되어야 한다.

임산부가 출산 직전 몇 주간 복용하였을 때, 리팜피신은 임부 및 태아에게 출생 후 출혈을 일으킬 수 있다. 이와 같은 경우, 비타민 K의 처방이 함께 적용될 수 있다.

② Isoniazid : 이소니아지드와 관련한 선천성 기형이 포유류(마우스, 랫드, 토끼)의 생식연구에서 나타나지 않았음에도 불구하고, 임신기간 동안 경구 복용하였을 때 랫드와 토끼 모두에게서 태아를 사망시킬 수 있음이 보고되었다. 이 약은 이소니아지드를 포함하고 있으므로 치료적으로 필요성이 있는 경우에 한해서만 임산부에게 처방해야 한다. 예방적 치료는 태아에 위험을 줄 수 있는 가능성과 치료 이익을 비교하여 고려해야 한다. 첫 출산모에게는 결핵 위험이 증가될 수 있으므로 예방적 치료는 일반적으로 출산 후에 시작해야 한다.

2) 수유부

리팜피신, 이소니아지드는 모유내로 흡수된다고 알려져 있으므로, 산모에 대한 약물 필요의 중요도를 신중히 고려하여 수유를 중단할 것인지 또는 이 약의 복용을 중단할 것인지에 대해 결정하여야 한다.

8. 소아에 대한 투여

15세 이하의 소아 환자에 대한 안전성과 유효성은 입증되지 않았다.

9. 노인에 대한 투여

이 약의 임상연구는 65세 이상의 환자에 대해 충분한 연구가 실시되지는 않았다. 따라서 연령이 많은 환자가 리팜피신을 사용할 경우 주의를 요해야 한다. ('1. 경고'항 참조.)

10. 임상 검사 치에의 영향

1) Rifampicin

리팜피신은 치료 용량에서 혈청 엽산과 비타민 B12의 표준미생물학적 분석법을 저해하는 것으로 알려졌다. 따라서 다른 분석방법을 고려해야 한다. 간기능시험에서 일시적인 장애(예, 혈청 빌리루빈 상승, 브롬셀팔레인 [BSP] 분비 장애), 담낭에 투여한 조영제의 배출 감소가 관찰되었다. 따라서 이러한 검사는 이 약의 아침 투여 이전에 수행해야 한다.

2) 리팜피신과 이소니아지드는 비타민D의 대사를 변경하는 것으로 보고되었다. 종종 혈청 칼슘 및 인산염의 감소와 갑상선 호르몬 증가로 인해 25-hydroxy vitamin D 와 1, 25-dihydroxy vitamin D의 순환 용량 감소가 수반된다.

11. 과량 투여시의 처치

1) 과다복용 예

① rifampicin : 최소 급성 치사 독성 복용 용량은 알려져있지 않다. 성인의 치명적인 급성 과다 복용은 14~60g까지 보고되고 있다. 알코올 남용과 관련된 치명적인 보고가 있다. 1~4세 소아 환자에서 100 mg / kg 복용하였을 때 비치명적 과다복용 사례가 보고된 적이 있다.

② isoniazid : 총 이소니아지드의 총 투여량을 과다복용 후 처치하지 않거나 부적절하게 치료한 경우 치명적일 수 있으나 약물복용 후 즉시 치료받은 대부분의 환자에서는 좋은 반응이 보고되었다. 1.5g 이상의 과다 복용은 성인에게 독성을 나타낼 수 있다. 35~40mg/kg의 복용량에서는 발작을 나타냈다. 80~150mg/kg 섭취 심각한 독성을 보였으며, 이 때 처치하지 않을 경우 심각한 치사율을 보였다.

2) 과다복용시 증상

① rifampicin : 리팜피신 과다복용 후 짧은 시간 내에 오심, 구토, 기면 등의 증상이 나타날 수 있다. 중증 간 질환이 있을 경우 의식불명 증상이 일어날 수 있다. 피부, 소변, 땀, 침, 눈물, 대변, 치아의 적갈색 또는 오렌지 변색 증상이 일어나며 그 증상의 정도는 복용량에 비례한다. 심각한 과다복용 후 수 시간 내에 압통을 동반한 간비대증이 발생할 수 있다. 빌리루빈 수치가 증가하고 황달이 급속히 발병할 수 있다. 기존 간 질환 환자에게서 보다 많은 간독성 연관성이 나타났다. 기타 다른 신체기관 결과는 정상으로 나타났다. 조혈계, 적혈구 수치, 산-염기 균형 등에 대한 직접적 연관성은 없는 것으로 보인다.

② isoniazid : 이소니아지드 과량복용시 증상은 30분~3시간 이내에 나타난다. 오심, 구토, 현기증, 발음이상, 시각이상, 환각(밝은 색상과 이상한 디자인 등을 포함) 등의 징후가 나타난다. 초과복용량이 증가할수록, 호흡기 통증과 혼미상태에서 혼수상태로 급격히 발전하는 중추신경계 증상이 난치성 발작과 함께 나타날 것으로 예상된다. 중증의 대사성 산증, 아세톤뇨증, 고혈당증의 증상이 실험을 통해 발견되는 전형적인 증상들이다.

3) 과량복용시 처치

이 약의 과량복용, 기도를 확보하고 호흡이 통할 수 있도록 적절한 조치를 취한다. 가스, 전해질, BUN, 포도당 등의 즉각적 측정을 위해 혈액 샘플을 채취한다. 만약의 혈액투석 경우를 대비해 혈액형 및 교차검사를 완료해 놓는다. 과다복용 2~3시간 내로 위세척 할 것을 권장하나 발작이 멎을 때까지는 시도하지 않는다. 발작이 있을 경우, 디아제팜 또는 짧게 작용하는 바르비탈산염을 피리독신과 함께 정맥투여한다(보통, 1mg 이소니아지드 당 1mg 비율로 투여). 위세척을 통해 내용물 제거 후, 약용탄을 위에 주입하는 것이 잔류 약물의 흡수에 도움을 줄 수 있다. 중증의 오심과 구토를 치료하기 위해 진토제가 필요할 수도 있다.

대사성 산증의 신속한 제어가 과량복용 처치시의 기본적 사항이다. 한번에 중탄산나트륨을 정맥 투여하고, 시험적 수치에 따라서 (즉, serum sodium, pH 등) 계속하여 필요한 만큼 투여한다. 초기에 강제 삼투압 이뇨를 시작하고, 약물의 신장 해독 촉진과 재발 방지를 위해 임상적 개선이 있는 후에도 수 시간을 지속한다. 수분의 섭취와 배출을 모니터링 한다. 중증도 증상의 경우 혈액투석을 추천하되 여의치 않으면, 강제 이뇨와 함께 복막투석을 하는 것이 대안이 될 수 있다. 혈액 가스 및 기타 필요한 검사에 따른 조치와 함께, 세심한 호흡계 처치, 기타 필요한 응급조치를 취하여 무산소증, 저혈압, 폐렴 등을 예방한다.

12. 기타

이 약의 사람에 대한 잠재적인 돌연변이에 대해 알려진 장기적인 데이터가 없다. 박테리아, 초파리, 마우스에서 돌연변이의 증거는 없다. 하지만 전체혈액세포 배양에 리팜피신을 처리했을 때 염색 분체 절단이 증가하였다.

1) Rifampicin :

① 장기간 임상시험 결과, 발암성, 돌연변이 유발성 및 생식능 감소와 관련하여 알려진 바가 없다. 남성에게서 간암 발암률 증가가 몇몇 보고되어 왔으나, 이 약에 대한 관련성은 확인되지 않았다. 암컷 마우스 (간암의 자발적 발병에 특히 민감하다고 알려진 계통)에 사람의 평균 투여량의 2-10배 리팜피신을 60주간 투여한 후 46주간 확인했을 때 간암 발병이 관찰되었다. 유사한 실험환경에서 동일 계통 및 다른 계통의 수컷 또는 랫드의 발암성과 관련한 증거는 전혀 없었다.

② 리팜피신은 래빗, 마우스, 랫드, 기니피그, 인체 세포 내 림프구 및 사람에게 잠재적인 면역억제력이 있는 것으로 보고되고 있다. 또한 세포 내 항암활성도 보고되었다.

③ *Drosophila melanogaster*, 박테리아 또는 마우스에서 돌연변이에 대한 증거는 없었다. 전체 혈구를 리팜피신과 함께 처리하여 배양하였을 때 염색분체 손상이 증가하는 것이 확인되었다.

2) Isoniazid : 이소니아지드는 다수의 마우스 계통에서 폐암을 유도하는 것으로 보고되어 있다.

사용상의 주의사항

‘4. 이상반응’ 항

1) Rifampicin

⑨ 기타: 안면, 담 변색, 사지 부종 및 기이한 약물 반응(Paradoxical drug reaction)이 보고되었다. 간헐적으로 약을 복용할 때 나타나는 기타 이상반응으로는 감기증상(발열, 오한, 두통, 현기증, 골 통증), 짧은 호흡, 천식, 혈압감소 및 쇼크 등이 있다. 감기증상은 리팜핀을 환자가 비정기적으로 복용하거나, 단약한 후 재복용할 때 나타날 수 있다.

‘5. 일반적인 주의’ 항

5) 이 약에서 기이한 약물 반응(Paradoxical drug reaction)(질환의 재발, 낮은 치료 순응도, 약물 내성, 치료의 부작용 또는 이차 감염/진단 없이 이전에 적절한 항미코박테리아 치료로 개선을 보인 환자에서 새로운 증상, 신체적 징후 및 방사성 징후에 대한 발현 또는 재발)이 시판 후 사례로 보고되었다(‘이상반응’항 참조). 기이한 약물 반응은 종종 일시적이며 치료에 대한 반응 실패로 오인해서는 안 된다. 만약 항미코박테리아를 치료하는 동안 증상 또는 징후의 악화가 발생하는 경우 감별 진단하여 기이한 약물 반응으로 고려, 관찰 또는 치료한다.

리팜피신·이소니아지드 복합제(경구제) 허가사항 변경대비표

항목	기 허가사항	변경명령(안)
4. 이상반응	각각의 성분에 대하여 보고된 이상반응 1) Rifampicin ①~⑧ (생략) ⑨ 기타: 안면, 담 변색 및 사지 부종 <u><추가></u>이 보고되었다. 간헐적으로 약을 복용할 때 나타나는 기타 이상반응으로는 감기증상(발열, 오한, 두통, 현기증, 골 통증), 짧은 호흡, 천식, 혈압감소 및 쇼크 등이 있다. 감기증상은 리팜핀을 환자가 비정기적으로 복용하거나, 단약한 후 재복용할 때 나타날 수 있다. 2) Isoniazid (생략)	각각의 성분에 대하여 보고된 이상반응 1) Rifampicin ①~⑧ (기 허가사항과 동일) ⑨ 기타: 안면, 담 변색, 사지 부종 및 <u>기이한 약물 반응(Paradoxical drug reaction)</u>이 보고되었다. 간헐적으로 약을 복용할 때 나타나는 기타 이상반응으로는 감기증상(발열, 오한, 두통, 현기증, 골 통증), 짧은 호흡, 천식, 혈압감소 및 쇼크 등이 있다. 감기증상은 리팜핀을 환자가 비정기적으로 복용하거나, 단약한 후 재복용할 때 나타날 수 있다. 2) Isoniazid (기 허가사항과 동일)
5. 일반적인 주의	1)~4) (생략) <u><신설></u>	1)~4) (기 허가사항과 동일) 5) 이 약에서 기이한 약물 반응(Paradoxical drug reaction)(질환의 재발, 낮은 치료 순응도, 약물 내성, 치료

		의 부작용 또는 이차 감염/진단 없이 이전에 적절한 항미코박테리아 치료로 개선을 보인 환자에서 새로운 증상, 신체적 징후 및 방사성 징후에 대한 발현 또는 재발)이 시판 후 사례로 보고되었다(‘이상반응’항 참조). 기이한 약물 반응은 종종 일시적이며 치료에 대한 반응 실패로 오인해서는 안 된다. 만약 항미코박테리아를 치료하는 동안 증상 또는 징후의 악화가 발생하는 경우 감별 진단하여 기이한 약물 반응으로 고려, 관찰 또는 치료한다.
--	--	--