전문의약품
분류번호 613

튜비스®정

이소니아지드/리팜피신
피라진아미드/에탐부톨염산염

【원료약품 및 그 분량】 1정 중

유효성분 : 리팜피신(USP)························150.0mg
유효성분 : 이소니아지드(USP)····················75.0mg
유효성분 : 피라진아미드(USP) ················400.0mg
유효성분 : 에탐부톨염산염(USP) ············ 275.0mg
첨가제(타르색소) : 청색2호(인디고카르민), 황색5호(선셋옐로우 FCF), 황색203호(퀴놀린옐로우 WS)
첨가제(동물유래) : 스테아르산마그네슘(소 또는 양, 지방)
기타 첨가제 : 경질무수규산, 라우릴황산나트륨, 미결정셀룰로오스, 스테아르산, 오파드라이 오렌지, 오파드라이 흰색, 옥수수전분, 저치환도히드록시프로필셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스칼슘, 크로스포비돈, 탤크, 포비돈

【성상】 타원형의 양쪽이 볼록한 오렌지색의 필름코팅정

【효능 · 효과】 성인 및 8세 이상 소아의 결핵 치료

【용법 · 용량】

이 약은 주성분의 배합비율이 고정되어 있는 약제로서, 리팜피신 150 mg, 이소니아지드 75 mg, 피라진아미드 400 mg 및 에탐부톨 275 mg의 배합 비율이 개별 환자의 치료에 적합할 경우에만 사용하여야 한다.

1일 1회 식전 1시간에 아래와 같은 용량으로 투여한다.

필름정 수량	환자 체중(kg)
2 필름정	30-37*
3 필름정	38-54
4 필름정	55-70
5 필름정	≥71**

* 튜비스정은 체중 30kg 이하의 환자들에게는 부적합하다.

** 일반적으로, 고정된 용량의 배합제제로서 리팜피신이 함유된 필름정을 복용하는 대부분의 환자들은 1일 3정 또는 4정을 복용한다. 성인 결핵환자의 소수만이 체중 70kg 이상의 그룹으로 분류된다. 이들은 리팜피신과 이소니아지드의 일반적인 1일 용량, 즉 600mg 및 300 mg을 초과하는 용량이 필요할 수도 있다. 이러한 초과 용량에 대한 경험은 제한되어 있기 때문에, 최대 1일 용량을 초과하는 것이 필요한 것으로 보이는 경우에는 투여시 환자들을 유의하여 관찰하여야 한다.

【사용상의 주의사항】

1. 경고

1) 치료 중단 이후 치료의 재개 : 환자의 순응도를 포함한 그 어떠한 이유로 인해 복용을 일시적으로 중단한 경우, 리팜피신의 투약정도를 낮게 재조절 해야 하므로 리팜피신과 이소니아지드, 피라진아미드 및 에탐부톨염산염의 4가지 성분은 치료 재개 시에 각각 별도로 처방되어야 한다.

2) 중증의 급성 과민증의 발생 시 이 약의 사용을 즉각 중단해야 한다. 이러한 증상이 나타난 환자는 이 약으로 다시 치료 받아서는 안 된다.

3) 이 약을 투여하는 환자에서 호산구증가와 전신증상을 동반한 약물 반응(DRESS증후군)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, 가슴 통증, 기침, 실신, 심계항진)이 포함된다.

이러한 반응은 중증일 수 있으며 DRESS증후군은 치명적일 수 있다.

발열, 림프절병증, 또는 실험실 검사 이상(호산구증가증, 간이상)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 시행해야 한다.

4) 리팜피신, 이소니아지드, 피라진아미드, 에탐부톨염산염 중 어느 한 가지만으로도 간기능 장애, 간염 및 중증의 간 손상을 유발할 수 있으며, 사망에까지 이를 수도 있다. 네가지 성분의 동시 사용은 이러한 증상의 발생 빈도를 높일 수 있다. 따라서 환자에게 유의사항을 알려주어야 하며, 엄격한 의학적 관찰이 꼭 필요하다. 간기능(특히 혈청 glutamic pyruvic transaminase(SGPT)와 혈청 glutamic oxaloacetic transaminase(SGOT))은 치료 시작 전 및 치료를 시작한 이후 2-4주마다 검사하여야 한다. 간세포 손상의 증상이 나타나는 경우, 약의 복용을 중단하여야 한다. 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. 그리고 어떠한 경우에도 간염의 초기 증상(예: 피로감, 무력감, 불쾌감, 식욕 상실, 오심 및 구토) 및 황달이나 대변의 색 변화와 같은 후기 증상에 유의하여야 하며, 이러한 증상이 나타나는 경우 즉각 의사의 진료를 받도록 당부하여야 한다.

5) 이 약은 피라진아미드를 함유하므로, 이 약으로 치료를 시작하는 환자는 기본 혈청 뇨산 기준치와 간기능을 측정해야 한다. 간질환 병력이 있는 환자나 간염과 관계있는 약물로 인해 위험이 증가할 수 있는 환자(예: 알콜중독자)에는 관심을 기울여야 한다. 피라진아미드를 함유하고 있으므로 이 약의 복용시 급성 통풍성 관절염과 관련된 고뇨산혈증이 발생하거나 간세포 손상의 징후가 보이면 복용을 중단해야 한다. 급성 통풍성 관절염이 간기능 저하 없이 발생하면 피라진아미드를 포함하지 않은 처방으로 변경해야 한다.

6) 체중이 30 kg 미만 또는 8세 미만의 소아환자에게는 권장되지 않는다.

7) 이 약은 리팜피신, 이소니아지드, 피라진아미드 및 에탐부톨염산염의 배합비율이 고정되어 있으므로 해당 성분 중 용량 조절이 필요한 경우 각각 별도로 처방되어야 한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 리팜피신 이소니아지드, 피라진아미드, 에탐부톨염산염이나 다른 성분에 과민증의 병력이 있는 환자
2) 중증의 간장애 환자 및 급성 간염의 기왕력(급성 간질환, 황달, 말초신경염, 통풍, 포르피린증, 지속성 안질환 및 시신경 손상. 크레아티닌 클리어런스가 30 ml/min 미만)이 있는 환자
3) 보리코나졸, 프로테아제 억제인자, 할로탄과의 병용
4) 이소니아지드의 아세틸화 속도가 빠르거나 느린 환자는 이소니아지드의 용량 조절을 보다 용이하게 하기 위해 4가지 성분을 별도로 처방받아야 한다.
5) 중증 신장애 환자(크레아티닌청소율〈30ml/min)
6) 포르피린증 환자
7) 고요산혈증환자, 급성 통풍 환자
8) 임부
9) 중증과민반응(이소니아지드에 의해 발생했던 약물유발간염, 이소니아지드 관련 간손상, 약물열, 오한, 관절염과 같은 이소니아지드에 의한 중증 이상반응, 급성간질환병력)을 보이는 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여 할 것

1) 아래의 위험 인자를 가진 환자의 경우
① 간 질환 환자
② 간 기능장애를 유발하는 약제를 병용하는 경우
③ 고령자
④ 만성 알코올 섭취 또는 알코올 과다 섭취 환자
⑤ 영양실조환자
⑥ 흑인 여성 또는 남미 여성
2) 당뇨병 환자(당뇨병 관리가 어려워질 수 있다.)
3) 신장애(크레아티닌 클리어런스 30-60 ml/min)
4) 이 약은 황색5호(선셋옐로우 FCF, Sunset Yellow FCF)를 함유하고 있으므로 이 성분에 과민하거나 알레르기 병력이 있는 환자에는 신중히 투여 한다.

4. 이상반응

- 빈도 정의

매우 잦음: ≥1/10, 잦음: ≥1/100 / 〈1/10, 가끔: ≥1/1,000 / 〈1/100, 드묾: ≥1/10,000 / 〈1/1,000, 매우 드묾: 〈1/10,000.

1) 리팜피신의 원하지 않는 부작용

*** 매일 규칙적인 치료 또는 간헐적인 치료 동안에 나타날 수 있는 리팜피신의 원하지 않은 부작용**

- 혈관 및 림프계
드묾 : 일과성 백혈구 감소증, 호산구 증가증, 혈소판 감소증 및 혈소판 감소성 자반증이 매일 규칙적인 치료 시보다 간헐적인 치료 시에 더 빈번하게 나타날 수 있지만, 이러한 발병은 매우 드물다. 개별적으로는 무과립구증이 보고되었다. 혈소판 감소성 자반증의 발병에도 불구하고 치료를 계속할 경우, 중증의 합병증(뇌출혈, 사망), 용혈, 급성 용혈성 빈혈, 파종성 혈관 내 응고장애로 이어질 수 있다.

- 내분비 이상
드묾 : 월경 장애(극단적인 경우 무월경); 애디슨 환자의 경우 공황 유발
칼슘 수치 및 인산염 수치는 낮아질 수 있으며, 파라토르몬의 분비가 증가한다.

- 신경계
잦음 : 피로, 경면, 두통, 혼몽, 현기증.
드묾 : 실조증, 정신적 착란, 근육 약화, 시각 장애.

- 눈
잦음 : 안구 충혈., 드묾: 삼출성 결막염.

- 위장관계 이상
잦음 : 식욕 부진, 오심, 복통, 헛배부름.
드묾 : 구토 또는 설사, 개별적으로 미란성 위염 및 위막성 대장염의 발병.

- 간 및 담낭
잦음 : 무증상성 간효소 증가.
드묾 : 생명을 위협하는 간 반응(예: 급성 전신 감염)을 포함한 간염 또는 황달, 매우 드물게는 (〈0.01%) 사망에 이른다. (이소니아지드 또는 피라진아미드와 같이 리팜피신과 배합되는 약제의 간 독성 효과 또한 고려하여야 한다), 포르피린증의 발병.

- 피부
잦음 : 열감, 피부 발진을 수반 또는 비수반한 소양증, 심마진.
드묾 : 예를 들어 박리성 피부염, 라이엘 증후군, 유천포창 반응 등의 중증의 피부 반응.

- 신장 및 요로
드묾 : BUN(혈중 요소 질소)의 증가 및 혈청 요산 수치의 증가가 보고되었다. 혈색소뇨증, 혈뇨, 간질성 신염, 신부전 및 급성 신장 기능장애가 확인되었다.

- 과민반응
빈도불명 : DRESS증후군(호산구증가와 전신증상을 동반한 약물 반응)

- 기타
잦음 : 체액 및 소변, 객담, 눈물, 대변, 타액, 치아 및 땀이 붉게 변한다. 소프트 콘택트렌즈의 경우에는 영구 변색이 있을 수 있다. 치아 변색은 영구적일 수 있다.

간헐적인 치료 또는 일시적인 중단 후 치료 재개 시 나타날 수 있는 리팜피신의 원하지 않은 부작용

리팜피신을 날마다 복용하지 않는 환자 또는 리팜피신을 이용한 치료를 일시적으로 중단하였다가 다시 시작하는 환자의 경우에는 아마도 면역 병리학적인 이유에서 유행성 감기와 유사한 증상이 나타날 수 있다. 이러한 증상으로는 고열, 오한, 두통, 현기증 및 골격근의 통증이 있다. 드물게는 이러한 "플루 유사 증후군"에 따라 혈소판 감소증, 자반증, 호흡 장애, 천식과 유사한 발작, 용혈성 빈혈, 쇼크 및 급성 신장 기능이상이 나타날 수 있다. 이러한 중증의 합병증은 "플루 유사 증후군"의 사전 증상 없이 갑자기 나타날 수도 있으며, 특히 일시적인 치료 중단 후에 다시 치료를 시작할 경우 또는 일주일에 1회만 고용량으로(≥25 mg/kg) 리팜피신을 처방할 경우에 주로 나타난다.

2) 이소니아지드의 원하지 않은 부작용

- 혈관 및 림프계
드묾 : 무과립구증, 호산구 증가증, 혈소판 감소증, (철적모구성) 빈혈, 임파선염.

- 면역계
잦음 : 약제에 의한 고열과 같은 알러지성 및 기타 반응.
드묾 : 류마티스 증후군과 같은 알러지성 반응, 홍반성 낭창과 유사한 증상, 혈관염.

- 내분비 이상
드묾 : 여유증(여성형 유방증).

- 신진대사 및 영양 장애
드묾 : 펠라그라, 고혈당증 및 대사성 산증.

- 정신 이상
드묾 : 정신병.

- 신경계
잦음 : 흔히 발 및 손의 지각이상에서부터 시작되는 말초신경염(용량에 따라 다르며, 영양결핍 환자와 알코올 중독자 및 당뇨병 환자에게서 자주 발병).
드묾 : 경련, 현기증, 혼몽, 두통, 독성 뇌증. 고용량 적용 시 뇌전증 환자의 발작 빈도를 높일 수 있다.

- 눈
드묾 : 시신경 손상.

- 위장관계 이상
잦음 : 오심, 구토, 상복부 통증, 구강 건조증, 속쓰림.
빈도불명 : 췌장염

- 간 및 담낭
잦음 : 간 기능 이상(일반적으로 혈청-트랜스아미나제 수치의 경미한 인상 및 일시적 인상). 가장 잦은 전구 증상으로는 식욕 부진, 오심, 구토, 피로감, 불쾌감 및 현기증이 있다. 진행성 간 손상의 빈도는 연령이 높아지면서 함께 증가한다. 이러한 간 손상은 20세 미만 환자의 경우에는 드물지만, 50세 이상 환자의 경우에는 발병 빈도가 3%까지 이른다.
드묾 : 간염, 중증 간염, 경우에 따라서는 사망에까지 이른다.

- 신장 및 요로
드묾 : 배뇨 장애.

- 과민반응
빈도불명 : 독성표피괴사용해, 드레스증후군

3) 피라진아미드의 원하지 않은 부작용

- 혈관 및 림프계
드묾 : 혈소판 감소증, 철적모구성 빈혈, 원하지 않은 혈액응고에의 영향.

- 면역계
잦음 : 경미한 관절염 및 근육통과 같은 알러지성 및 기타 반응.
드묾 : 피부발진과 같은 알러지성 및 기타 반응, 광민감증, 심마진, 소양증, 고열 및 포르피린증.
매우 드묾 : 혈관 부종.

- 위장관계 이상
잦음 : 오심, 구토, 식욕 부진.
드묾 : 소화성 궤양의 악화.

- 간 및 담낭
잦음 : 치료 초기 단계에서 혈청-트란스아미나제 수치의 완만한 인상 및 일시적 인상.
드묾 : 간염, 중증 간 독성이 용량에 따라 나타난다. 간 비대, 황달 및 사망으로까지 이어지는 급성 황색 간 위축.

- 신장 및 요로
잦음 : 고뇨산혈증 (흔히 무증상성), 치료가 필요한 통풍.
드묾 : 간질성 신염, 배뇨통.

4) 에탐부톨염산염의 원하지 않은 부작용

- 혈관 및 림프계
드묾 : 백혈구 감소증, 호중구 감소증, 혈소판 감소증.

- 면역계
잦음 : 과민증(피부 발진, 고열, 관절통), 아나필락시/아나필락토이드 반응.

- 신경계
가끔 : 현기증, 방향감 상실, 착란, 환각, 두통, 일반적인 불쾌감.
드묾 : 말초신경염(난청감, 벌레 기어가는 느낌, 손 또는 다리의 작열감 및 쇠약감).

- 눈
드묾 : 용량에 따른 구후시신경염(흐릿하게 보임, 안통, 적녹 색맹, 시력 상실), 시야 상실, 암점, 선천성 눈 이상, 실명.

- 위장관계 이상
가끔 : 복통, 식욕 상실, 오심 및 구토.

- 간 및 담낭
잦음 : 아스파르트산아미노기전달효소 및 알라닌아미노기전달효소의 증가, 간 독성, 매우 드물게는 사망으로까지 이어질 수 있다.

- 피부
가끔 : 소양증.
매우 드묾 : 스티븐스 존슨 증후군, 독성 표피 박리증.

- 신장 및 요로
가끔 : 급성 통풍성 관절염으로 이어질 수 있는 고뇨산혈증(오한; 통증성 및 부종성 관절, 특히 엄지발가락, 복사뼈 및 무릎에서 관절 위 피부가 긴장되면서 뜨겁게 느껴진다).

5. 일반적인 주의 사항

1) 운전 능력 및 기계 작동에 미치는 영향
10mg/kg 이상의 이소니아지드 용량은 신경계 부작용을 유발할 수 있으며, 에탐부톨염산염으로 인하여 착란, 방향감 상실, 환각, 현기증, 불쾌감, 시각 장애(흐릿하게 보임, 적녹 색맹, 시력 상실) 등을 일으킬 수 있으므로 운전 또는 기기 조작 시 주의하도록 한다.

2) 이 약의 사용에 있어서 내성균의 발현 등을 방지하기 위하여 감수성을 확인하고 치료상의 필요한 최소 기간만 투여하는 것이 바람직하다.

3) 투여에 의해 중증 간장애가 나타날 수 있으므로 정기적인 검사를 하는 등 충분히 관찰하고 이상이 확인되는 경우에는 즉시 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.

4) 리팜피신
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(백혈구감소증, 혈소판감소증, 급성 용혈성 빈혈), 피부, 위장관 및 간 반응, 빠른 호흡, 쇼크와 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, 치아의 색이 붉게 변할 수 있으므로 환자에게 미리 알려야 한다. 소프트 콘텍트 렌즈가 염색될 수 있다. 치아 변색은 영구적일 수 있다.

5) 이소니아지드 : 모든 약의 투여를 중지하고 과민반응의 초기 징후를 평가해야 한다. 다음의 경우에는 주의 깊게 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

6) 피라진아미드 : 피라진아미드는 요산염의 신배설을 저해하여 자각증상이 없는 고뇨산혈증을 유발할 수 있다. 급성 통풍성 관절염에 의한 고뇨산혈증 수반 시 복용을 중지해야 한다.

7) 에탐부톨염산염
① 때때로 시력장애가 나타날 수 있으므로 투여 중에는 환자를 항상 관찰하고 복약지도를 충분히 하여 시력장애의 징후가 발견되는 경우에는 즉시 투여를 중지한다. 시력장애는 주로 시신경염에 의한다고 하며 초기증상으로는 흐려 보임, 주시하는 대상물이 갑자기 보기 힘들어지며 검게 보이고, 색조가 바뀌어 보이는 등의 호소가 많다. 일반적으로 시력장애는 조기에 발견하여 신속히 투여를 중지한다면 비교적 단기간 내에 회복되지만, 발견이 늦어져 중증 시력장애인 경우는 회복이 늦어지거나 회복되지 않았다는 보고가 있다. 이 약에 의한 시력장애의 예를 추적 조사한 보고에 따르면 고령자에서 체중에 따른 투여량이 많은 환자, 신기능이 저하된 환자 또는 당뇨병 환자에서 이상반응이 발현되기 쉬운 경향이 있다고 한다.
② 시력장애는 한쪽 눈씩 일정한 거리에서 매일 아침 읽는 것으로 조기발견이 가능하다.
③ 투여개시 전에 반드시 시력검사 및 외안검사를 실시한다. 투여 중에는 정기적으로 안과검사를 실시하고 이상이 발견된 경우에는 즉시 투여를 중지하고 정밀검사를 실시한다. 간단한 안과검사로는 다음과 같은 방법이 있다.
- 시력검사표를 이용한 시력검사
- 손가락을 이용한 시야협착검사
- 중심암점계를 이용한 검사
- 안저검사
- 색맹표를 이용한 검사

백내장, 재발성 안염, 시신경 염증 및 당뇨성 망막변증과 같은 기본적인 안질환이 있는 환자들의 경우에는 시력 손상의 변화 요인을 판단하기가 어렵다. 따라서 이러한 변화가 기본적인 질환들과 상관관계가 있을 수 있다는 점에 유의하여야 한다.
④ 고령자에 투여하는 경우에는 시력검사를 특히 신중히 한다.
⑤ 약물축적에 따른 신기능 저하가 나타나는 경우에는 신손상 정도에 따라 투여간격을 연장한다.

8) 실험실 검사 (Laboratory Tests)
치료 시작 전과 치료 기간 전반에 CBC(complete blood count), 간기능 수치, 혈중 뇨산치를 측정해야 한다. 아미노기전이효소(transaminase)와 빌리루빈 수치가 일시적으로 높아질 수 있으므로 이 약의 투여 전에 baseline clinical chemistries에서의 혈액 수치를 확인해야 한다. 리팜피신으로 인해 부신호르몬 및 티록신 호르몬과 같은 내생 물질 및 비타민 D의 신진대사가 증가할 수 있다.치료 용량에서 혈청 엽산과 비타민 B12의 표준미생물학적 분석법을 저해하는 것으로 알려졌다. 따라서 다른 분석방법을 고려해야 한다. 간 기능 시험에서 일시적인 장애(예, 혈청 빌리루빈 상승, 브롬설팔레인 [BSP] 분비 장애), 담낭에 투여한 조영제의 배출 감소가 관찰되었다. 따라서 이러한 검사는 이 약의 아침 투여 이전에 수행해야 한다. 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. 피라진아미드의 ACETEST® 와 KETOSTIX®, 빌리루빈, 요산, 티록신 및 프로트롬빈 시간의 측정에 영향을 준다.

9) 환자에게 식전 1시간 또는 식후 2시간에 후에 복용하도록 지도해야 하며, 다음의 증상이 나타나면 즉시 의사에게 알리도록 해야 한다 : 발열 또는 수포를 동반한 발진, 피부박리를 동반하거나 동반하지 않는 발진, 발열 또는 림프절부종, 식욕감퇴, 불안, 오심, 구토, 어두운 뇨, 피부와 눈의 황변, 기침, 숨가쁨, 천명, 관절의 통증이나 부종.

10) 이소니아지드의 다량 복용 시 피리독신 결핍이 초래될 수 있기에 영양결핍 환자, 청소년 및 신경병증의 경향이 있는 환자(예: 당뇨병 시에)의 경우 피리독신 투여를 고려할 수 있다.

11) 혈액
혈소판 감소증(자반증 동반 또는 비동반)은 자반증이 나타나는 즉시 치료를 중단할 경우 증상이 사라진다. 그렇지 않을 경우, 사망으로까지 이어질 수 있는 뇌출혈을 예상해야 한다.

12) 뇌전증(간질)
이소니아지드 및 에탐부톨염산염의 신경독성 효능으로 인해, 경련성 장애에 시달리는 환자들은 치료를 받는 동안에 각별한 관찰을 받아야 한다.

13) 피임 : 임신의 가능성을 예방하기 위해, 추가적인 비호르몬계 임신 대책을 적용해야 한다.

14) 알코올 : 알코올에 의한 혈소판 감소증, 자반증, 용혈성 빈혈, 호흡장애 및 천식과 유사한 발작, 쇼크 또는 신부전 등과 같은 중증의 급성 과민반응이 나타날 경우, 이 약의 사용을 즉각 중단해야 한다.

6. 상호작용

1) 리팜피신

① 효소 유도 : 리팜피신은 cytochrome P-450 효소를 유도한다고 알려져 있다. 이 약은 리팜피신을 함유하고 있으므로 이 대사경로를 통해 생체내 변화되는 약물과 병용투여시 배설이 증가될 수 있다. 최대 치료효과를 나타내는 혈중 수준을 유지하기 위해서는 이 효소들에 의해 대사되는 약물들은 리팜피신과 병용투여시 용량 조절이 필요하다. 리팜피신은 - 다음 약물들의 대사를 촉진하는 것으로 보고되었다. : 항경련제(예, 페니토인), 항부정맥약 (예, 디소피라미드, 멕실레틴, 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 (설포닐우레아계), 메타돈, 마약성 진통제, 노르트립틸린, 프로게스틴, 테오필린. 이러한 약들은 이 약과 병용투여시 용량 조절이 필요하다.
② 리팜피신은 쿠마린계 항응고제의 필요량을 증가시키는 것으로 관찰되었다. 항혈액응고제와 이 약을 병용 투여하는 환자는 항혈액응고제의 필요량을 맞추거나 유지하기 위해 매일 또는 필요시마다 프로트롬빈 시간을 측정하는 것이 좋다.
③ 케토코나졸과 리팜피신의 병용은 두 약물 모두의 혈장내 농도를 감소시키는 결과를 나타낸다. 리팜피신과 에날라프릴의 병용은 에날라프릴의 활성 대사체인 에날라프릴랏의 농도를 감소시킨다. 이 약을 케토코나졸이나 에날라프릴과 병용 투여할 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 혈중농도를 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.
⑥ 설파살라진과 이 약의 병용 투여시 설파피리딘의 혈장 농도가 감소할 수 있다. 이러한 사실은 설파살라진을 설파피리딘과 메살라민으로 환원시키는 장내세균의 변화에 의한 결과이다.

2) 이소니아지드

① 효소 저해 : 이소니아지드는 cytochrome P-450 효소를 저해하는 것으로 알려졌다. 이 대사경로를 통해 생체내 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.
② 다음 약물들의 대사를 저해하는 것으로 보고되었다. : 항경련제 (예, 카바마제핀, 페니토인, 프리미돈, 발프론산), 벤조디아제핀계 약물 (예, 디아제팜), 할로페리돌, 케토코나졸, 테오필린, 와파린 등의 약은 이소니아지드를 함유하는 본 약과의 병용 투여시 용량을 조절할 필요가 있다. 리팜피신과 이소니아지드의 이러한 약물들의 대사에 대한 경쟁효과는 알려지지 않았다.
③ 제산제와의 병용은 이소니아지드 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 renal clearance를 증가시켜 이소니아지드의 혈청 중 농도를 감소시킬 수 있다. 파라-아미노살리실산은 아세틸화 효소의 경쟁으로 이소니아지드 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 복용시 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)과 튜비스정 병용 투여 시, 이소니아지드를 함유하므로 레보도파 병용시 카테콜아민 자극 과다(흥분, 홍조, 심계항진) 또는 레보도파의 효과 감소가 나타날 수 있다.
⑦ 경구혈당 강하제의 당 조절력을 떨어지게 할 수 있고 과혈당을 유발할 수 있다.
⑧ 이소니아지드는 빠른 아세틸화는 hydrazine 의 높은 농도를 유발하게 하여 enflurane의 deflorination을 촉진하며, enflurane과 본 제제를 함께 투여 받는 환자는 신기능이 모니터링 되어야 한다.

3) 피라진아미드

① 이 약은 알로푸리놀, 콜키신, 프로베네시드, 설핀피라존의 작용을 약화시키고 혈중 요산치를 증가시킬 수 있으므로 병용투여 시 주의한다.
② 이 약은 사이클로스포린의 혈중농도를 감소시켜 부적절한 면역억제가 나타날 수 있으므로 병용투여 시 주의한다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부
이 약은 임신 중에 투여해서는 안된다.

2) 수유
리팜피신, 이소니아지드, 피라진아미드 및 에탐부톨염산염은 모유로 전달된다고 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

1) 만 8세이하 또는 30kg이하 소아에는 투여하지 않는다.

9. 고령자에 대한 투여

1) 일반적으로 고령자는 생리기능이 저하되어 있는 경우가 많아 이상반응이 발현되기 쉬우므로 환자의 상태를 관찰하면서 신중히 투여한다.
2) 고령자에게는 시력장애가 나타나기 쉬우므로 정기적으로 안과검사를 실시하고 환자의 상태를 충분히 관찰하면서 신중히 투여한다.

10. 과량투여시의 처치

1) 과다복용시 증상

① 리팜피신 : 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 수시간 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 연관은 없는 것으로 보인다. 리팜피신 12g까지는 치명적 과다복용 사례는 보고되지 않았다. 26세 남자가 리팜피신 60g을 자가 복용 후 사망한 것이 유일하게 알려진 치명적 과다복용 사례이다.
② 이소니아지드 : 이소니아지드 과량 복용시 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. 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 나타날 수 있다. 35~40mg/kg의 복용량에서는 발작을 나타냈다. 80~150mg/kg 섭취시 심각한 독성을 보였으며, 이 때 처치하지 않을 경우 심각한 치사율을 보였다.
③ 피라진아미드 : 피라진아미드 과량복용시 한 례에서만 간기능 이상 증세가 발견되었다. 이 증상은 약물 투여 중단 후 자연적으로 정상으로 회복되었다. 피라진아미드 과다복용 사례는 매우 극소수에 국한된다.
④ 에탐부톨염산염
식욕 상실, 위장관계 이상, 고열, 두통, 현기증, 착란, 환각의 증상을 보이며, 높은 에탐부톨-플라즈마 농도는 혈액투석 또는 복막투석으로 낮출 수 있다.

2) 과다복용시 처치

이 약의 과량복용시, 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. 과다복용시 2~3시간 내로 위세척할 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, 활성탄을 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 있은 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.

【저장방법】 기밀용기, 실온보관

【유효기간】 제조일로부터 24개월

【포장단위】 120정(12정/PTPx10)

※ 올바른 사용법을 모르거나 의문사항이 있는 경우 반드시 의사 • 약사와 상담 후 사용하십시오.
※ 본 제품에 관련된 문의는 소비자상담전화 : 02)2182-0400으로 연락하시기 바랍니다.
※ 만약 구입시 사용(유효)기간이 경과되었거나 변질, 변패 또는 오염되었거나 손상된 제품인 경우 복용(사용)하지 마시고 구입처에서 교환하시기 바랍니다.
※ 본 첨부문서의 변경된 최신내용은 당사 소비자상담실 또는 식품의약품안전처 온라인의약도서관 (http://drug.mfds.go.kr) 에서 확인하실 수 있습니다.

의약품은 어린이의 손에 닿지 않는 곳에 보관하십시오.

180220-I-R(6)
설명서 최종 개정년월일 2018년 02월 20일

제조 • 판매원 : bcwp 주| 비씨월드제약
서울시 강남구 개포로22길 78 경빌딩
공장:경기도 여주시 가남읍 여주남로 872-23
소비자상담실 : 02)2182-0400
www.bcwp.co.kr

보건복지부 · 혁신형제약기업 K-Inno Pharm KOREA INNOVATIVE PHARMACEUTICAL COMPANY