

사용상의주의사항

1. 경고

1) 건염, 건파열, 말초신경병증, 중추신경계 효과, 중증 근무력증 악화를 포함한 중대한 이상반응

· 이 약을 포함한 플루오로퀴놀론계 약물은 다음과 같은 증상과 함께 나타나는 장애와 잠재적으로 비가역적인 중대한 이상반응과 관련이 있다.

- 건염 및 건파열

- 말초신경병증

- 중추신경계 효과

· 만약 이와 같은 중대한 이상반응이 나타나는 환자는 이 약을 즉시 중단하고 이 약을 포함한 플루오로퀴놀론계 약물을 투여하지 않는다.

이 약을 포함한 플루오로퀴놀론계 약물은 중증근무력증 환자의 경우 근위약이 더 심해질 수 있다. 중증근무력증의 병력이 있는 환자에게 투여하지 않는다.

· 이 약을 포함한 플루오로퀴놀론계 약물은 중대한 이상반응과 관련이 있으므로 개별 약물마다 허가된 효능·효과 중 다음과 같은 적응증에 대해 다른 치료 방법이 없는 환자에게 사용한다.

- 급성세균성비부비동염(Acute bacterial rhinosinusitis)

- 만성기관지염 및 만성폐쇄성폐질환의 급성 세균성 악화(Acute bacterial exacerbation of chronic bronchitis and of chronic obstructive pulmonary disease)

- 단순요로감염(Uncomplicated urinary tract infections)

- 급성중이염(Acute otitis media)

2) 레보플록사신 주사제 250 mg은 최소 30분, 500 mg은 최소 60분에 걸쳐 정맥주사하여야 한다. 오픈플록사신의 경우 주입 중 빈맥과 일시적인 혈압강하가 발생할 수도 있다는 것이 알려져 있다. 드물게 혈압의 급강하로 인해 순환기성 허탈이 발생할 수도 있다. 이 약의 주입 시 뚜렷한 혈압강하가 발생한다면, 이 약(오픈플록사신의 L-이성질체)의 주입은 즉시 중지하여야 한다.

3) 이 약을 포함한 퀴놀론계 항균제를 투여받은 환자 중에서 외과적 수술이 필요하거나 또는 장애기간의 연장을 유발하는 어깨 · 손 · 아킬레스건 등의 건파열이 보고되었다. 시판후 조사에서는 이러한 위험성은 고령자, 신장장애 환자, 고형장기이식 환자, 레보플록사신 1일 투여량이 1000mg인 환자이거나 코르티코스테로이드

와 병용 시 더 증가한다. 따라서 코르티코스테로이드와 병용투여는 피해야 한다. 환자가 통증, 염증, 건파열을 경험하면 이 약의 투여를 중지해야 하며, 코르티코스테로이드를 사용해서는 안된다. 그리고 건염 또는 건파열이 아님을 확실히 진단받을 때까지 휴식을 취하고 운동을 삼가야 한다. 건염과 건파열(특히 아킬레스건)은 때때로 양쪽에 나타나고, 이 약 투여 후 처음 48시간 이내에 나타날 수 있다. 또한 이 약을 중단한 후 몇 달까지도 나타날 수 있다.

4) 퀴놀론계 항균제는 신경근육차단 작용이 있어 중증 근무력환자의 경우 증상이 더 심해 질 수 있다. 시판 후 조사에서는 퀴놀론계 항균제를 복용한 중증근무력 환자에서 사망과 호흡 보조기가 필요한 경우를 포함한 심각한 이상반응이 보고되었다. (‘3. 신중투여’ 참조)

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것.

- 1) 이 약 및 퀴놀론계 항균제에 과민반응의 병력이 있는 환자
- 2) 뇌전증 환자(경련의 위험이 있다.)
- 3) 이 약 및 퀴놀론계 항균제로 인한 건염, 건파열의 병력이 있는 환자
- 4) 소아 및 18세 이하의 성장 중인 청소년
- 5) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성 및 수유부

3. 다음 환자에게는 신중히 투여할 것

- 1) 경련성 질환의 병력이 있는 환자(경련의 위험이 있다.)
- 2) 펜부펜, 플루르비프로펜과 같은 페닐초산계 또는 프로피온산계 비스테로이드소염제 및 테오필린을 투여 중인 환자(경련의 위험이 있다.)
- 3) 중증 뇌동맥경화증 등의 중추신경계 질환이 있거나 의심되는 환자
- 4) 글루코오스-6-인산 탈수소효소(G-6-PD) 결핍 환자(드물게 용혈반응이 나타날 수 있다.)
- 5) 중증 신장장애 환자
- 6) 인슐린 또는 경구용 혈당강하제와 이 약을 동시에 투여받는 당뇨병 환자
- 7) 중증근무력증 환자 (증상이 더 심해질 수 있다.)
- 8) 대동맥류 또는 대동맥 박리가 있거나 또는 대동맥류 또는 대동맥 박리의 과거력이 있는 환자, 대동맥류 또는 대동맥 박리의 가족력이나 위험 인자 (예. 말판증후군 등)가 있는 환자

9) 심장판막 역류/부전이 있거나 또는 심장판막 역류/부전의 과거력이 있는 환자, 심장판막 역류/부전의 가족력이나 위험 인자(예. 감염성 심내막염 등)가 있는 환자

4. 이상반응

아래에 나타난 정보는 5,000명 이상의 환자에서 임상연구 및 시판후 경험으로부터 얻어진 기초자료에 근거한 것이다.

※ 매우 자주 : 10% 이상, 자주 : 1~10%, 때때로 : 0.1~1%, 드물게 : 0.01~0.1%, 매우 드물게 : 0.01% 미만, 단독사례(isolated cases)

1) 과민반응 : 때때로 치명적인 과민반응과 아나필락시 반응이 초회 투여에서도 나타날 수 있음이 보고되었다. 일부 반응은 심장혈관 허탈, 저혈압 쇼크, 발작, 의식 상실, 저림, 맥관부종(혀, 후두, 목구멍, 안면 부종 등), 기도폐쇄(기관지 연축, 숨참, 급성 호흡곤란 등), 호흡곤란, 두드러기, 가려움, 기타 심각한 피부반응과 동반되어 나타날 수 있다. 피부발진이나 기타 과민반응 징후가 나타나면 즉시 이 약의 투여를 중단해야 한다.

(1) 때때로 : 가려움, 발진

(2) 드물게 : 두드러기, 기관지경련, 호흡곤란

(3) 매우 드물게 : 맥관부종, 저혈압, 아나필락시양 속, 광과민반응

(4) 단독 사례 : 피부점막안증후군(스티븐스-존슨증후군)과 같은 심한 수포성 발진, 중독성표피괴사용해(리엘증후군)와 같은 외부발한성 다형홍반, 호산구증 및 전신성 증상을 동반한 약물반응(DRESS)

2) 소화기계, 내분비계

(1) 자주 : 구역, 설사

(2) 때때로 : 식욕부진, 구토, 복통, 소화불량, 복부팽만감, 변비

(3) 드물게 : 혈변(매우 드문 사례에서는 위막성대장염을 포함한 소장결장염의 지표가 될 수도 있다.), 항이노호르몬 분비이상 증후군(SIADH)

(4) 매우 드물게 : 특히 당뇨 환자의 저혈당증

3) 정신신경계

(1) 때때로 : 두통, 어지러움, 졸림, 불면증, 신경증

(2) 드물게 : 감각이상, 떨림, 불안, 흥분, 착란, 경련

(3) 매우 드물게 : 지각 감퇴, 시각 및 청각장애, 미각 및 후각장애, 환각

(4) 퀴놀론계 항균제는 두개내 압력과 중추신경계 자극을 증가시켜 떨림, 안절부절증, 불안, 빛쏠림 현상, 착란, 환각, 집착증, 우울증, 악몽, 불면증, 수면질환, 지남력상실, 주의력장애, 기억력장애, 드물게 자살관념 또는 자살을 일으킬 수 있다. 이 약을 투여받은 환자에서 이와같은 반응이 나타나면 투여를 중단하고 적절한 처치를 한다.

4) 순환기계

(1) 드물게 : 빈맥, 저혈압

(2) 매우 드물게 : 속(아나필락시 양)

(3) 단독 사례 : QT 간격 연장

(4) 시판후 조사에서 Torsades de pointes가 드물게 보고되었으므로 저칼륨증, 유의한 서맥, 심근병증과 같은 Torsades de pointes에 대한 위험인자가 존재하는 환자는 투여를 금한다.

5) 근골격계

(1) 드물게 : 관절통, 근육통, 건염(예를 들면 아킬레스 건염 등)을 포함한 건질환

(2) 매우 드물게 : 건파열(예를 들면 아킬레스 건파열 등)은 투여 후 48시간 이내에 발생할 수 있으며, 좌우 건 모두에서 발생할 수 있다. 근무력이 나타날 수 있는데, 이것은 중증근무력증 환자에게 더 중요한 문제이다.

(3) 단독사례 : 횡문근융해

6) 간장, 신장

(1) 자주 : 간효소치(AST/ALT) 상승

(2) 때때로 : 빌리루빈 상승, 혈청크레아티닌 상승

(3) 매우 드물게 : 간염과 같은 간반응, 급성신부전(예를 들면 간질성 신장염에 기인한)

7) 혈액

(1) 자주 : 호산구 증가, 백혈구 감소

(2) 드물게 : 호중구 감소, 혈소판감소증

(3) 매우 드물게 : 무과립구증

(4) 단독사례 : 용혈성 빈혈, 범혈구감소증

8) 기타

(1) 자주 : 주사부위 발적 및 통증, 주사부위 감염, 정맥염

(2) 때때로 : 무력감, 진균 과도증식 및 다른 내성 미생물의 증식, 질염, 칸디다증, 진균감염, 복수

(3) 매우 드물게 : 알레르기성 폐렴, 발열

9) 퀴놀론계 항균제 투여와 관련된 다른 이상반응은 아래의 사항을 포함한다.

(1) 추체외로계 증상 및 다른 근육협조장애질환

(2) 과민성 혈관염

(3) 포르피린증 환자에서 포르피린증 발병

(4) 말초신경병증 : 이 약을 포함한 플루오로퀴놀론계 제제를 투여받은 환자에서 감각신경 또는 감각운동 축색의 다발신경병증의 결과로 감각이상, 감각저하, 감각장애 및 쇠약 등이 보고되었다. 증상은 이 약의 치료 시작 후 빠르게 나타날 수 있고 비가역적일 수 있다. 통증, 작열감, 저림, 무감각 등의 신경병증의 증상이 나타나면 비가역적인 손상을 막기 위해 이 약의 투여를 중단해야 한다.

10) 국내에서 6년 동안 667명을 대상으로 실시한 시판후 조사 결과 이상반응의 발현빈도율은 인과관계와 상관없이 3.4%(23례/667례)로 보고되었고, 이 중 이 약과 인과관계가 있는 것으로 조사된 것은 2.2% (15례/667례)였다. 중복 처리하여 AST 증가가 1.8%(12례)로 가장 많았고, ALT 증가 1.6%(11례), 혈소판 감소 0.4%(3례) 등의 순이었다. 이 중 시판전 임상시험에서 나타나지 않았던 새로운 이상반응으로 백혈구 증가와 부종이 각각 1례씩 보고되었다.

11) 대동맥류 또는 대동맥 박리, 심장판막 역류/부전 : 대동맥류 또는 대동맥 박리, 심장판막 역류/부전이 발생할 수 있다. 이상이 발견되면 적절한 조치를 취해야 한다.

5. 일반적 주의

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

2) 이 약에 의한 광과민반응은 매우 드물게 나타는 반응이지만, 광과민반응을 방지하기 위해 환자는 스스로 불필요하게 강한 햇빛이나 인공적인 자외선(예를 들면 태양광선 램프, 일광욕실 등)에 노출시키지 않도록 해야 하며, 발진 등의 광과민반응이 의심되는 증상이 발생할 시 투여를 중단해야 한다.

3) 운전 또는 기계 조작에 미치는 영향

어지러움, 졸림, 시각장애와 같은 바람직하지 않은 효과들이 환자의 집중력 및 대처능력을 손상시킬 수 있으며, 이는 자동차 운전 중 또는 기계조작과 같은 일에 영향을 줄 수 있다.

4) 세균감염의 증명이나 강력한 의심이 없이 또는 예방적 목적의 투여는 환자에게 이득이 없을 가능성이 많고 오히려 내성균주의 발현을 초래한다.

5) 고농축된 소변생성을 막기 위해 적절한 수분공급이 되어야 한다.

6) 대부분의 심한 폐렴구균성 폐렴의 경우는 이 약이 적절한 치료제가 되지 못할 수도 있다. 그리고 녹농균 (*P. aeruginosa*)에 의한 병원내 감염은 다른 약물과의 조합치료가 필요하다.

7) 이 약을 포함한 거의 대부분의 항균제에서 경증에서 생명을 위협하기도 하는 위막성대장염이 보고되었다. 그러므로 어떤 항균제도 투여 후에 설사하는 환자는 주의하여야 한다. 클로스트리듐 디피셀 (*Clostridium difficile*)에서 생성되는 독성물질이 1차적인 원인으로 알려져 있으므로, 위막성대장염이 의심될 때는 이 약의 투여를 즉시 중지하고, 환자에게는 지체없이 보조수단 ± 특수치료로 처치(예를 들면 경구용 반코마이신 등)를 실시하여야 한다. 이런 임상상태에서는 장 연동을 저해하는 제제는 금기하여야 한다.

8) 이 약을 포함한 플루오로퀴놀론계 약물은 발작(경련) 위험 증가, 두개내압상승(가성뇌종양), 어지러움 및 떨림과 관련이 있다. 다른 플루오로퀴놀론계 약물과 마찬가지로 이 약의 투여는 발작을 유발하거나 발작의 역치를 낮추는 것으로 알려져 있다. 뇌전증 및 중추신경계 질환(예, 경련 역치 저하, 경련 병력, 뇌혈류 감소, 뇌 구조 변화 또는 뇌졸중)의 위험요인이 있는 환자는 중추신경계 이상반응이 나타날 수 있으므로, 이를 주시시키고 치료상의 유익성이 위험성을 상회한다고 판단되는 경우에만 이 약을 투여하여야 한다. 다른 플루오로퀴놀론계 항균제에서 뇌전증지속증의 경우가 보고되었다. 발작이 발생하면 이 약은 중단되어야 한다.

9) 대동맥류 또는 대동맥 박리가 발생할 수 있다. 환자들은 복부, 가슴 등의 통증 증상이 있으면 즉시 주의 깊게 관찰하고 의사의 진찰을 받도록 지시해야 한다. 대동맥류 또는 대동맥박리가 있거나 과거 병력이나 가족력, 또는 대동맥류나 대동맥박리 위험 요인이 있는 환자는 대체치료제가 없는 경우에 한하여 사용해야 하며, 필요한 경우, 영상 진단 평가를 고려해야 한다.

10) 이 약을 포함한 플루오로퀴놀론계 약물은 힘줄염, 힘줄파열, 근골격계 장애, 정신계 장애 및 감각이상을 포함한 신경계 장애와 같은 중대한 이상반응이 발생할 수 있으며 이는 30일 이상 지속되거나 영구적일 수 있다.

11) 플루오로퀴놀론계 항균제는 경구용 혈당강하제 또는 인슐린을 병용투여하는 당뇨병환자에서 고혈당증 또는 저혈당증을 포함한 혈당장애를 유발할 수 있다. 따라서 이러한 환자들의 혈당을 주의깊게 모니터링해야 한다. 혼수 또는 사망을 일으킨 중증의 저혈당증 사례가 보고되었다. 만약 이 약으로 치료 중인 환자에게 저혈당증이 발생하면 이 약 투여를 중단하고 즉시 적절한 치료를 시작해야 한다.

12) 생명을 위협하거나 치명적일 수 있는 독성표피괴사용해(TEN, 라이엘증후군으로도 알려져 있음), 스티븐스-존슨증후군(SJS), 호산구증 및 전신성 증상을 동반한 약물반응(DRESS)을 포함한 중증 피부 유해 반응(SCAR)이 보고되었다. 환자들은 처방받을 시 중증의 피부 반응 징후/증상에 대한 권고를 들어야하며 환자에 대해 면밀히 모니터링을 해야한다. 해당 반응을 나타내는 징후/증상 발현 시, 이 약의 사용을 즉시 중단해야 하며 대체 치료를 고려해야 한다. 이 약 사용시 환자에게 SJS, TEN 또는 DRESS 등의 심각한 반응이 발생한 경우 해당 환자에 대해서는 어떠한 시점에서든 이 약의 치료를 개시해서는 안된다.

13) 심장판막 역류/부전이 발생할 수 있다. 환자들은 복부, 가슴 등의 통증 증상이 있으면 즉시 주의 깊게 관찰하고 의사의 진찰을 받도록 지시해야 한다. 심장판막 역류/부전의 위험이 있는 환자의 경우 대체치료제가 없는 경우에 한하여 사용해야 한다. 환자는 급성 호흡곤란이 발생하거나, 심계항진이 새로 발생하거나 복부 또는 하지 부종이 발생하는 경우 즉시 진료받아야 한다.

6. 상호작용

1) 테오필린 : 14명의 건강한 지원자를 대상으로 한 임상연구에서 이 약은 테오필린의 혈중농도, AUC, 기타 소실지표에 대하여 유의한 영향을 나타내지 않았다. 그러나 다른 퀴놀론계 항균제에서는 테오필린과의 병용투여 시, 테오필린의 혈중농도를 증가시키고 그 작용을 증강시킨다는 보고가 있으므로 병용하는 경우에는 테오필린을 감량하는 등 신중히 투여한다.

2) 프로베네시드와 시메티딘 : 프로베네시드와 시메티딘은 이 약의 소실에 통계학적으로 유의성 있는 영향을 주었다. 이 약의 신청소율은 시메티딘에 의해 24%, 프로베네시드에 의해 34%씩 감소하였다. 이것은 두 약물 모두 이 약의 신세뇨관 배설 차단능력이 있기 때문이다. 이러한 결과가 바로 어떤 임상적인 의미를 가지는 것은 아니라고 생각되지만, 이 약을 특히 신장장애가 있는 환자에게 프로베네시드, 시메티딘과 같은 신세뇨관 배설에 영향을 주는 약물과 병용투여하는 경우에는 신중히 투여해야 한다. 프로베네시드는 이 약의 관 분비를 저해하여 이 약의 요로감염 치료효과를 감소시킬 수 있다.

3) 이 약을 사이클로스포린과 병용투여 시 사이클로스포린의 반감기가 33% 증가하지만, 용량조절은 필요치 않다.

4) 이 약은 와파린과 같은 경구 항응고제와 단백결합부위에서 경쟁적으로 작용하여 항응고제의 작용을 증강시켜 출혈, 프로트롬빈시간 연장 등이 나타났다는 보고가 있으므로 항응고제의 용량을 줄여야 하며, 병용 시 적절한 혈액학적 모니터링이 필요하다.

5) 펜부펜, 플루르비프로펜과 같은 페닐초산계 또는 프로피온산계 비스테로이드소염제 병용 시 드물게 경련을 일으키는 경우가 있으므로 신중히 투여한다.

6) 당뇨병용제 : 퀴놀론계 항균제와 함께 복용할 경우 혈당장애(고혈당 또는 저혈당)가 보고되었으므로 병용 투여 시 혈중 당수치를 주의깊게 모니터링해야 한다.

7) 기타 관련 정보

이 약과 흔하게 처방되고 있는 약물과의 가능한 약물동태적 상호작용을 조사하고자 임상약리학적 연구를 수행한 결과, 다음의 약물들은 이 약과 병용투여해도 이 약의 체내동태에 영향을 미치지 않았다 : 탄산칼슘, 디곡신, 글리벤클라미드(glibenclamide), 라니티딘

8) 부정맥의 위험성을 줄이기 위해 Class IA, Class III의 항부정맥약물을 포함하여 QT 간격을 연장할 수 있는 다른 약물과의 병용을 피한다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 동물의 생식독성 연구에서는 특별한 문제가 없었다. 그러나 사람에 대한 연구 자료가 부족하고, 퀴놀론계 항균제가 성장 중인 생명체의 체중을 지탱하는 연골을 손상시키는 실험적인 위험성 때문에, 이 약은 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성에게는 투여하지 않는다.

2) 이 약과 구조적으로 유사한 오픈로록사신에서 모유 중으로 이행되는 것이 알려져 있으므로, 이 약 투여 중에는 수유를 중단한다.

8. 소아에 대한 투여

1) 이 약을 포함한 퀴놀론계 항균제는 몇몇 어린 동물종에서 관절병증, 뼈연골증을 유발하였다.

2) 소아 및 18세 이하의 성장 중인 청소년에 대한 안전성이 확립되어 있지 않으므로 투여하지 않는다.

9. 고령자에 대한 투여

1) 이 약은 주로 신장으로 배설되는데, 고령자는 신기능이 저하된 경우가 많아 높은 혈중농도가 지속될 위험이 있고 이상반응이 발현하기 쉬우므로, 용량 및 투여간격에 유의하여 신중히 투여한다.

2) 역학연구에 따르면 플루오로퀴놀론계 항균제 사용 후 2개월 이내에, 특히 고령자에서 대동맥류 또는 대동맥 박리 발생률이 증가하였다.

10. 과량투여시의 처치

마우스, 랫트, 개, 원숭이를 이용한 동물실험에서 이 약의 경구제를 단일 고용량으로 투여하였을 때 조화운동 불능, 눈꺼풀처짐, 운동활동 감소, 호흡곤란, 허탈, 떨림, 경련과 같은 중추신경계 증상과 QT 간격의 연장이 나타냈다. 과량투여 시 위세척을 실시하고, 환자를 주의깊게 관찰하며 적절한 수액보충을 실시하여야 하며, QT 간격의 연장 가능성 때문에 심전도 모니터링이 필요하다. 이 약은 혈액투석이나 복막투석을 통해서는 효과적으로 제거되지 않는다.

11. 적용상의 주의

- 1) 이 약은 헤파린 또는 알칼리성 용액(예를 들면 중탄산나트륨 등)과 혼합하지 않는다.
- 2) 이 약의 점적 정맥주사 시 다음의 용액들과 배합할 수 있다
 - (1) 0.9% 생리식염 주사액
 - (2) 5% 포도당 주사액
 - (3) 2.5% 포도당 링거액
 - (4) 비경구 영양공급을 위한 혼합용액(아미노산, 탄수화물, 전해질)
- 3) 이 약은 세균오염을 방지하기 위해 고무마개 개봉후에는 3시간 이내에 사용해야 한다. 주입하는 동안에 차광할 필요는 없다.
- 4) 마그네슘 등 다가의 양이온 : 정맥내로 투여되는 퀴놀론계 항균제와 금속양이온과의 상호작용에 관한 자료는 없으나, 퀴놀론계 항균제는 다가의 양이온을 포함하는 용액과 동시에 투여해서는 안된다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항

차광이 요구되고, 외부 포장상태로 보존되어야 한다.