

사용상의주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것.

- 1) 이 약 또는 이 약 구성성분 및 테트라사이클린계 항생물질에 과민반응 환자
- 2) 임부 및 수유부, 12세 미만 소아 : 영구적 치아변색(황색-회색-갈색)증상이 치아발육기(임신후반기, 영·유아기, 12세 미만의 소아)에 테트라사이클린계 약물을 장기 복용하는 경우에 더욱 흔하게 나타나나 단기간 반복적으로 복용하는 경우에도 관찰된다. 또한 법랑질 형성이상이 보고되었다.

또한, 다른 테트라사이클린계 약물과 마찬가지로 이 약은 어떠한 골형성 조직에서도 안정한 칼슘 복합체를 형성한다. 경구용 테트라사이클린 체중 Kg당 25mg을 6시간 간격으로 투여한 경우 미숙아에게서 종아리뼈 성장률이 감소되는 것이 관찰되었다. 이러한 반응은 약물투여를 중단했을 때 회복되는 것으로 나타났다.
- 3) 신부전 환자
- 4) 중증 간기능부전 환자
- 5) 레티노이드 제제(이소트레티노인 등)를 투여 받고 있는 환자
- 6) 전신홍반루푸스(SLE) 환자

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.

- 1) 신장애 환자 : 신장애 환자는 테트라사이클린 계열 약물의 상용량에서도 약물의 과잉축적이 나타나 간독성을 일으킬 수 있다. 이러한 경우 용량을 줄이고 장기투여 시에는 약물의 혈청농도를 측정한다. 이 약의 항동화 작용은 BUN을 상승시킨다. 신장애 환자는 BUN 상승에 의해 질소혈증, 인산염과잉혈증, 산증이 나타날 수 있다. 신장애 환자 특히 임부에게 1일 2g(역가)이상을 정맥주사할 경우 간부전에 의해 사망할 수 있다.
- 2) 이 약을 포함하여 테트라사이클린계 약물을 복용하는 일부 환자들에게서 중증의 화상과 같은 형태로 발현되는 광과민성이 관찰되었다. 직사일광이나 자외선에 노출될 가능성이 있는 환자에게 테트라사이클린계 약물과 관련하여 이러한 반응이 나타날 수 있음을 설명해 주어야 하며, 피부 홍반증상이 처음으로 확인되었을 때 약물의 투여를 중단하고 햇빛 차단도 고려해야 한다.
- 3) 간장애 환자나 특히 간독성인 약물을 투여하고 있는 환자(치료전 및 치료기간동안 간기능 검사를 실시하고 이 약의 혈청치를 측정한다.)
- 4) 식도통과장애 환자(식도궤양을 일으킬 수 있다.)

- 5) 경구섭취가 불량한 환자 또는 비경구영양 환자, 고령자, 전신상태가 나쁜 환자(비타민 K 결핍증상이 나타날 수 있으므로 충분히 관찰한다.)
- 6) 알레르기, 천식, 건초열, 두드러기 등 과민성 체질의 병력이 있는 환자(과민반응이 나타날 가능성이 높다.)
- 7) 이 약은 황색5호(선셋옐로우 FCF, Sunset Yellow FCF)를 함유하고 있으므로 이 성분에 과민하거나 알레르기 병력이 있는 환자에는 신중히 투여한다.

3. 이상반응

1) 속 : 드물게 속을 일으킬 수 있다. 호흡곤란, 전신흡조, 혈관부종, 불쾌감, 구내이상감, 천명, 변의, 이명, 발한, 의식장애 등의 아나필락시양 증상을 수반할 수 있으므로 충분히 관찰하고 이상반응이 나타난 경우에는 투여를 중지한다.

2) 간장 : 간염, 간성 담즙울체, 고빌리루빈혈증. 급성 간 부전(치명적인 사례 포함), 자가면역성 간염, 드물게 간효소 수치(AST, ALT, ALP 등)의 상승, 황달 등이 나타날 수 있다.

또한 대량투여에 의해 간장애(황달, 지방간 등)가 나타날 수 있으므로 충분히 관찰하고 이상반응이 나타난 경우에는 투여를 중지하는 등 적절한 처치를 한다.

3) 소화기계 : 소화불량, 식도염, 식도궤양, 궤장염, 위막성 대장염, 변비, 항문 가려움, 때때로 식욕부진, 가슴 쓰림, 구역, 구토, 복통, 복부팽만, 설사, 지방성 대변, 설염, 구내염, 연하곤란, 소장결장염, 모닐리아의 과잉 성장에 의한 항문성기주위염, 구강변색(혀, 입술, 잇몸 포함)이 나타날 수 있다. 드물게 쇠목소리, 흑모설, 치아의 변색, 사기질 형성저하증이 나타날 수 있다. 지속적인 설사 및 대장 이상증은 위막성 대장염으로 생각되므로 투여를 중지한다.

4) 피부 : 탈모증, 다형홍반, 결절성홍반, 피부부종, 유두종, 수포형성, 광과민성, 가려움, 혈관부종, 손톱의 과색소침착, 손발톱 박리증, 독성표피괴사용해, 혈관염, 드물게 반구진성발진, 홍반성발진, 박탈피부염, 스티븐스-존슨증후군, 고정 약물 발진이 일어날 수 있다. 또한 장기투여 시 드물게 피부, 점막에 색소침착을 일으킬 수 있다. 이러한 증상이 나타날 경우에는 투여를 중지한다.

5) 신장 : 드물게 급성 신부전, 간질성 신염, BUN 상승이 나타날 수 있으며 이는 용량과 관계가 있다.

6) 과민반응 : 때때로 발열, 발진 드물게 심한 두통, 가려움, 두드러기, 사지·안면 부종, 혀·인두 종창, 맥관부종, 아나필락시, 아나필락시양 자반, 빈맥, 호흡곤란, 혈압강하, 심막염, 신염(급성신부전 포함), 천식, 전신흡 반루푸스(SLE)의 발현 및 악화가 나타날 수 있으므로 이러한 증상이 나타날 경우에는 투여를 중지한다. 이 약으로 브루셀라증 감염증 치료 시 때때로 야리시헤르스하이머 반응이 나타난다. 포식된 미생물로부터 유리된 발열물질 또는 내독소가 원인으로 여겨지며, 치료 개시 12시간 내지 24시간 내에 발생한다.

7) 혈액계 : 용혈성 빈혈, 빈혈, 혈소판 감소, 호중구 감소, 호산구 증가, 백혈구 감소, 백혈구 증가, 범혈구 감소, 무과립구증, 비전형 림프구, 독성과립구 생성, 과립구 감소가 나타날 수 있다.

8) 중추신경계 : 어지러움, 두통, 이상흥분, 지각이상, 경련, 마비 진정, 권태감, 운동실조, 실어증, 이명, 일시적인 근시 드물게 청각장애가 보고되었다.

9) 비타민 결핍증 : 드물게 비타민 K 결핍증상(저프로트롬빈혈증, 출혈경향 등), 비타민 B군 결핍증상(설염, 구내염, 식욕부진, 신경염 등)이 나타날 수 있다.

10) 호흡기계 : 기관지 연축, 천식의 악화, 폐렴, 드물게 발열, 기침, 호흡곤란, 흉부X선 이상, 호산구 증가 등을 수반하는 간질성 폐렴, 호산구성 폐침윤 등이 나타날 수 있으므로 이러한 증상이 나타날 경우에는 투여를 중지하고 부신피질호르몬제 투여 등의 적절한 처치를 한다.

11) 내분비계: 갑상선의 흑갈색 착색, 갑상선 기능이상 나타날 수 있다.

12) 기타 : 이 약의 사용으로 성인에서 가성뇌종양(양성두개내고혈압), 유아에서 천문융기가 나타난다는 보고가 있으나 투여를 중지하면 이러한 증상은 없어진다. 두통, 시력장애, 시신경원판의 울혈유두 등의 증상이 나타날 수 있으므로 이러한 증상이 나타날 경우에는 투여를 중지한다. 심근염, 청각장애, 분비물의 변색, 구강 및 항문칸디다증, 외음부질염, 관절통, 루푸스양 증상, 근육통, 관절염, 골(骨)변색, 관절강직, 관절부종, 귀두염이 나타날 수 있다.

13) 다음의 증상이 보고되었으며 이러한 증상과 관련하여 사망이 보고된 사례가 있으므로, 증상이 나타나면 즉시 투여를 중단해야 한다.

① 다음의 중대한 피부/과민반응이 나타나는 경우

DRESS 증후군(Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms syndrome) : 피부반응(발진 또는 박탈피부염), 호산구 증가 및 간염, 폐렴, 신염, 심근염, 심막염 중 한 가지 또는 그 이상의 내장기관 합병증이 나타날 수 있다. 또한 발열 및 림프절병증이 있을 수도 있다.

② 다음 증상을 포함하는 루푸스양 증상

양성 항핵항체 : 관절통, 관절염, 관절강직, 관절부종 및 발열, 근육통, 간염, 발진, 맥관염 중 한 가지 또는 그 이상의 증상을 가진 경우

③ 다음 증상을 포함하는 혈청질환 증상

발열, 두드러기, 발진, 관절통, 관절염, 관절강직, 관절부종, 림프절병증, 호산구 증가

4. 일반적 주의

- 1) 이 약의 사용에 있어서 내성균의 발현을 방지하기 위하여 감수성을 확인하고 치료 상 필요한 최소 기간만 투여하는 것이 바람직하다.
- 2) 이 약을 포함한 거의 모든 항생물질에서 간혹 칸디다균을 포함하여 그 약물에 비감수성인 균주들의 과잉성장이 나타나, 질칸디다염의 빈도가 증가할 수 있다. 포도구균 및 다른 미생물에 의한 균교대감염이 발생할 수 있다. 이러한 환자에 대한 지속적인 관찰이 필수적이다. 내성 균주가 관찰되면 항생물질의 사용을 중단하고 적절한 치료로 대체해야 한다. 드물게 포도구균을 포함한 장내 균교대감염은 생명을 위협할 수 있다.
- 3) 장기 투여할 경우, 조혈기관, 신장 및 간장 등의 기관에 대한 정기적인 실험실적 평가가 이루어져야 한다.
- 4) 매독이 함께 있는 것으로 의심되어 성병치료를 할 경우, 암시야 검사(dark-field examination)를 포함하여 적절한 진단 절차를 거쳐야 한다. 어떤 경우이든 최소한 4달 동안은 매달 혈청학적 검사를 해야 한다.
- 5) 졸음, 어지러움, 피로 등이 올 수 있으므로 이 약을 투여하는 환자는 가급적이면 자동차 운전 등 위험한 기계조작을 수행하지 않도록 주의한다. 이러한 징후는 치료기간 내에 사라질 수도 있으며 대개 투약을 중단하면 없어진다.

5. 상호작용

- 1) INR(국제정상화비율)의 변화 : 이 약을 포함한 항생물질을 항응고제와 동시에 투여 받은 환자에서 항응고활성의 증가가 보고되었다. 감염성질환(그리고 염증성 과정을 동반한), 환자의 연령과 일반적인 상태는 위험요소가 된다. 비록 이 약과 와파린의 상호작용이 임상시험을 통해 밝혀지지 않았지만 INR 모니터링을 실시하여야 하고, 필요한 경우 경구용 항응고제의 용량을 적절히 조절한다. 항생물질의 일부종류들, 특히 플루오로퀴놀론, 마크로라이드, 사이클린, 코트리목사졸과 일부 세팔로스포린의 경우는 더욱 심하다.
- 2) 정균작용을 하는 약물들이 페니실린에 의한 살균작용을 방해할 수 있으므로, 미노사이클린을 페니실린과 병용투여하지 않는 것이 바람직하다.
- 3) 테트라사이클린계 약물을 경구용 피임약과 병용투여 할 경우 경구용 피임약의 효과가 저하될 수 있다.
- 4) 칼슘, 마그네슘, 알루미늄을 함유하는 제산제 또는 이들 양이온을 함유하는 다른 약물들, 철 · 아연을 함유하고 있는 제제와 약용탄, 카올린, 펙틴 또는 비스무스(bismuth)염 제제에 의해 테트라사이클린계 약물의 흡수가 저하되어 효과가 저하될 수 있다. 양이온 함유 약물과 병용투여 하는 경우에는 테트라사이클린계 약물의 흡수가 저하되므로 2시간 이상의 간격을 두고 투여한다.
- 5) 알코올, 바르비탈계, 카르바마제핀, 페니토인, 리팜피신, 프리미돈은 이 약의 반감기를 감소시킨다.
- 6) 테트라사이클린과 메톡시플루란의 병용투여 시 사망에까지 이르는 치명적인 신독성이 보고되었다. 만약 두 약물의 병용투여를 고려한다면 철저하게 주의하여야 한다.

- 7) 설폰요소계 혈당강하약, 인슐린과 병용투여 시 혈당강하작용이 증가하는 경우가 있다.
- 8) 디곡신과 병용투여 시 장내세균총의 변화로 인해 디곡신의 생체내이용율이 증가되어 혈청내 디곡신 농도가 증가할 수 있다. 이러한 현상은 테트라사이클린 복용을 중지한 후 몇 개월 후에도 발생할 수 있다.
- 9) 간독성 약물과의 병용투여 시 주의한다.
- 10) 이 약 및 레티노이드 제제(이소트레티노인 등)는 각각 가성뇌종양과 관련되어 있으므로 이 약의 투여직 전, 투여중 및 투여직후에는 레티노이드 제제의 투여를 피해야한다.
- 11) 디다노신과의 병용투여 시 위의 pH 증가로 인한 소화흡수감소가 나타나므로 디다노신과 병용투여하는 경우에는 가능한 2시간 이상의 투여간격을 두고 복용한다.
- 12) 사이클로스포린과의 병용투여 시 사이클로스포린 독성이 증가할 수 있다.
- 13) 테오필린과의 병용투여 시 소화기계 이상반응이 증가할 수 있다.
- 14) 메토틱렉세이트와의 병용투여 시 메토틱렉세이트의 독성이 증가할 수 있다.
- 15) 콜레스티라민과의 병용투여 시 테트라사이클린류의 흡수를 감소시킨다.
- 16) 이 약은 porfimer sodium 같이 피부의 광과민성을 높이는 약제와의 병용에 의해 광과민반응의 위험이 증가한다.
- 17) 테트라사이클린계 약물과 맥각 알칼로이드 또는 그 유도체와의 병용투여 시 맥각중독증의 위험성이 증가할 수 있다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

- 1) 동물실험 결과 테트라사이클린계 약물은 태반을 통과하여 태자의 조직에서 검출되며 발달단계에 있는 태자에 대해 독성(주로 골격발달 지연과 관련)을 나타낼 수 있으며, 임신 초기에 약물이 투여된 동물에서 배자 독성이 확인되었다.
- 2) 임신후반기 투여로 인해 태자에 일과성 골발육부전, 치아착색 · 법랑질 형성부전을 일으킬 수 있다.
- 3) 이 약을 포함한 테트라사이클린계 약물이 모유 중으로 이행되므로 수유부에게 투여할 경우 수유를 중지하거나 이 약을 투여하지 않는다.

7. 소아에 대한 투여

소아 등(특히 치아형성기인 12세미만의 소아, 등)에 투여하는 경우, 치아의 착색·법랑질 형성부전, 또는 일과성 골발육부전을 일으킬 수 있으므로 투여하지 않는다. 한편, 시판 후 사지변형을 포함한 선천적 기형이 보고되었다.

8. 고령자에 대한 투여

고령자에는 다음과 같은 점을 유의하면서 용량 및 투여간격에 유의하는 등 환자의 상태를 관찰하면서 신중히 투여한다.

- 1) 고령자는 일반적으로 생리기능이 저하되어 있으므로 이상반응 발현이 나타나기 쉽다.
- 2) 고령자에서는 비타민 K 결핍에 의한 출혈 경향이 나타날 수 있다.
- 3) 고령자에게는 저용량으로 투여를 시작하고 간장, 신장, 심장의 저하된 기능 및 다른 질병이나 치료약물 등을 고려하여 용량선택 시 주의해야 한다. 고령자는 신기능이 저하되어 경우가 많으므로 신기능을 주의깊게 관찰하고 용량 및 투여간격에 주의한다.
- 4) 이 약에 대한 임상시험은, 고령자가 젊은 피험자와 다르게 반응하는지를 판단할 수 있는 충분한 수의 65세 이상 피험자를 포함하지 않았다.

9. 임상검사치에의 영향

- 1) 테트라사이클린계 약물은 형광법에 의한 혈중 카테콜아민 측정에 간섭하는 것으로 알려져 있다. 즉, 실제보다도 임상검사치가 높게 나타난다.
- 2) 이 약은 요중 단백질, 빌리루빈 수치에 영향을 미칠 수 있다.

10. 과량투여시의 처치

- 1) 증상 : 황색 뇨, 요당 감소, 간 및 신실질손상, 구역, 구토, 식도염, 식도궤양, 아나필락시반응을 비롯한 과민반응이 나타난다. 간손상 및 췌장염이 발생할 수도 있다. 테트라사이클린 분해성분(Anhydro - 4 - epitetracycline - HCl)이 독성을 일으킬 수 있다(판코니증후군).
- 2) 처치 : 과량복용한 경우, 약물의 투여를 중단하고 식도궤양을 막기 위하여 물이나 우유로 희석한다. 위세척 및 증상에 따른 치료를 하고 보조요법을 취한다. 제산제(탄산칼슘, 젖산칼슘, 마그네슘유제, 수산화알루미늄 등)는 구역 및 복통의 증상을 경감시켜줄 수도 있다. 어떤 환자에게는 구토유도 및 설사제의 사용이 약의 흡수를 줄일 수 있다. 투석은 혈청 반감기를 변화시킬 수 있으므로 과량복용 시 처치법으로는 유용하지 않다.

11. 적용상의 주의

복용 시에 식도에 정류하여 붕괴시키거나, 또는 식도궤양을 일으킬 수 있으므로 많은 양의 물과 함께 복용하거나, 똑바로 서거나 앉은 자세로 복용하고, 특히 취침직전의 복용 등에 주의한다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관할 것
- 2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의할 것

13. 의약품동등성시험 정보

(전문가를 위한 정보 참조)

14. 기타

국내(2001)에서 테트라사이클린에 대해 황색포도구균(63%), Coagulase 비생성 포도구균(43%), 엔테로кок쿠스 파이칼리스(81%), 엔테로кок쿠스 파이키움(23%), 대장균(59%), 폐렴간균(30%), 엔테로박터 클로아카이(30%), 세라티아 마르세센스(86%), 아시네토박터(74%)의 내성이 보고되었다.