

사용상의주의사항

1. 경고

1) 아나필락시스/과민 반응이 이 약을 포함한 항생제 사용에서 보고되었으며, 생명을 위협할 수 있다. 이 약에 대한 알레르기 반응이 나타나면 이 약의 투여를 중지하고 적절한 치료를 시행한다.

2) 이 약을 투여 받은 환자에서 호산구성 폐렴이 보고되었다. 보고된 사례에서 환자의 병세는 발열, 저산소증 호흡부전을 동반한 호흡곤란 그리고 광범위 폐침윤으로 발전했다. 일반적으로 이 약을 투여한지 2~4주 후에 호산구성 폐렴이 발생하였으며, 투약을 중단하고 스테로이드요법을 시작했을 때 다시 호전되었다. 이 약에 다시 노출되었을 때 호산구성 폐렴이 재발된 보고가 있었다. 이 약을 투여 받는 동안 이러한 징후와 증상이 나타나면 즉시 투약을 중단하고 의학적 평가를 받아야 하며, 전신성 스테로이드요법이 권장된다.

3) 호산구 증가와 전신성 증상을 동반한 약물발진(DRESS)이 이 약의 시판 후에 발생한 것으로 보고되었다. 이 약을 투여받는 동안 피부발진, 발열, 말초호산구증가증, 그리고 전신적 기관 손상(예, 간, 신장, 폐)이 발현한 환자들은 의학적 평가를 받도록 한다. DRESS로 의심된다면 이 약의 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.

4) 간질성 신세뇨관염(TIN)이 이 약의 시판 후에 발생한 것으로 보고되었다. 이 약을 투여받는 동안 신장애가 새롭게 발현되거나 신장애가 더 악화된 환자들의 경우 의학적 평가를 반드시 받아야 한다. 간질성 신세뇨관염으로 의심된다면 이 약의 투여를 즉시 중지하고 적절한 처치를 한다.

5) 이 약을 포함하는 거의 모든 항생제에서 Clostridium difficile-associated diarrhea(CDAD)가 보고되었으며, 경증의 설사에서 치명적인 대장염까지 다양한 범위로 나타났다. 항생제 투여는 결장내 정상 세균총의 변화를 일으켜 C. difficile 균의 과증식을 유발할 수 있다. C. difficile 균은 toxin A, B를 생성하여 CDAD 발생의 원인이 된다. Hypertoxin을 생성하는 C. difficile 균이 이환율 및 사망률을 증가시키고, 이 감염은 항생제 치료에 반응하지 않아 결장절제술을 필요로 할 수도 있다. 사용 후 설사 증상을 보이는 모든 환자에 대해 CDAD의 가능성을 고려해야 한다. 항생제 투여 후 2개월 이상 지난 시점에서도 CDAD 발생이 보고되었으므로 세심한 병력 추적이 필요하다.

CDAD로 진단되거나 의심되는 경우, C. difficile 균에 유효하지 않은 항생제의 사용은 중단할 필요가 있다. 수액 및 전해질 공급, 단백질 보충, C. difficile 균에 유효한 항생제 치료, 외과적 평가 등의 임상적으로 적절한 조치를 시행한다.

6) 근육병증(크레아틴 포스포키나아제(creatine phosphokinase, CPK) 상승($>10 \times \text{ULN}$))이 동반되는 근육통 또는 근무력증)과 횡문근융해증이 이 약 사용 시 보고되었다.

이 약 투여 시 근육통 또는 근무력, 특히 사지 말단에 그러한 증상이 나타나지 않는지를 모니터해야 한다. 이 약 투여 시 CPK 수치는 매주 모니터하고 HMG-CoA 환원효소 억제제를 투여 받은 적이 있거나 이 약과 함께 투여 받고 있거나 이 약 투여 중 CPK 상승이 있는 경우 더 자주 모니터하도록 한다.

신기능 저하 시 신기능과 CPK 모두를 주 1회 이상 모니터한다.

성인 대상 1상 및 2상 임상시험에서 이 약을 1일 1회를 초과하여 투여 시 CPK 상승이 더 자주 발생하였다. 따라서 이 약은 1일 1회를 초과하여 투여하지 않는다.

CPK 수치가 $>1000 \text{ U/L}$ ($\sim 5 \times \text{ULN}$)으로 증가하면서 근육병증 증상이나 징후가 나타나거나 증상은 없지만 CPK 수치가 $10 \times > 2000 \text{ U/L}$ ($\geq 10 \times \text{UNL}$)로 증가한 경우, 이 약의 투여를 중단하여야 한다. 횡문근융해증을 일으킬 수 있는 약물(예, HMG-CoA 환원효소 억제제)은 이 약 투여 중 일시적으로 중단하는 것을 고려한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약의 주성분 또는 다른 성분에 과민반응의 병력이 있는 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) *S. aureus* 균혈증/심내막염이 지속되거나 재발되고, 유효성이 잘 나타나지 않는 경우 혈액 배양을 계속적으로 실시하여야 한다. 혈액 배양이 *S. aureus*에 양성인 경우 표준 절차에 따라 최소억제농도(MIC) 감수성 검사를 수행해야 하며 격리된 감염 부위를 알아내기 위해 환자의 진단 평가를 수행해야 한다. 적절한 외과적 개입(예, 절제술, 보철 장치의 제거, 밸브 교체 수술) 및/또는 항균 요법의 변화에 대한 고려가 요구될 수 있다.

S. aureus 균혈증/심내막염의 지속 또는 재발로 인한 치료 실패는 답토마이신의 감수성 감소로 인한 것일 수 있다.

2) 중등도 신장에 환자에서 유효성 감소

이 약의 3상 임상 시험 2건 모두 크레아티닌 청소율 < 50 mL/분 환자에서 자료는 제한적이다. 신기능에 따른 하위군 분석에서 크레아티닌 청소율 < 50 mL/분 환자군에서, 대조약과 달리 이 약 투여군에서 낮은 임상적 성공률을 보였다. 기저에 중증도, 중증 신장에 환자에서 항균제 선택 시 이를 고려하도록 한다.

3) 이 약 투여 시 말초신경병증이 보고되었다. 처방의사는 해당 증상 및 징후 발생에 주의하여 신경병증에 대하여 면밀히 관찰하고 투여 중단을 고려한다.

4) 이 약(6mg/kg씩 1일 1회, 5일 동안)과 와파린(25 mg을 1회 경구 투여)을 동시 투여하여도 각 약물의 약동학적 특성에 영향을 미치지 않았고 INR(국제정상화비율)이 의미있게 변화하지 않았으나, 이 약과 와파린의 동시 투여 경험에 제한되어 있기 때문에, 이 약과 와파린을 투여 받은 환자들에서의 항응고 효과를 면밀히 관찰해야 한다.

4. 이상반응

1) 성인 대상 임상 3상 대조 임상시험에서 이 약을 투여한 환자 수는 총 1667명이었으며, 대조약물로 투여한 군은 총 1319명이었다. 대부분의 이상반응은 경증 혹은 중등도였다. 복합성 피부 및 피부조직 감염 임상 3상 시험에서 이 약을 투여한 환자들 중 2.8%(15/534)의 환자가 이상반응으로 치료를 중단하였으며, 대조약물을 투여한 환자들 중에서는 3.0%(17/558)의 환자가 치료를 중단하였다. *S. aureus* 균혈증 및 심내막염에 대한 임상 3상 시험에서 이 약을 투여한 환자 중 16.7%(20/120)의 환자가 이상반응으로 치료를 중단하였으며 대조약물을 투여한 환자들 중에서는 18.1%(21/116)의 환자가 치료를 중단하였다.

① 복합성 피부 및 피부조직 감염에 대한 임상 3상 시험

이 약을 투여받은 환자에서 가장 흔하게 나타나는 이상반응은 표 1에 나타내었다.

표 1. 복합성 피부 및 피부조직 감염에 대한 임상 3상 시험에서 답토마이신군이나 대조약물군 환자의 2% 이상에게 발생한 이상 반응의 발생률(%)

이상반응	답토마이신군 4mg/kg (N=534)	대조약물 (N=558)
소화기계 변비	6.2%	6.8%
구역	5.8%	9.5%
설사	5.2%	4.3%
구토	3.2%	3.8%
소화불량	0.9%	2.5%
일반 주사 부위 반응	5.8%	7.7%
열	1.9%	2.5%
신경계 두통	5.4%	5.4%
불면증	4.5%	5.4%
어지러움	2.2%	2.0%
피부 및 피하조직계		

발진 가려움	4.3% 2.8%	3.8% 3.8%
진단 검사 간기능 검사 이상 CPK 상승	3.0% 2.8%	1.6% 1.8%
감염 진균 감염 요로 감염	2.6% 2.4%	3.2% 0.5%
심혈관계 저혈압 고혈압	2.4% 1.1%	1.4% 2.0%
신장/비뇨계 신부전	2.2%	2.7%
혈액/림프 계 빈혈	2.1%	2.3%
호흡계 호흡 곤란	2.1%	1.6%
근골격계 팔다리 통증 관절통	1.5% 0.9%	2.0% 2.2%

* 주 : 대조 약물로는 반코마이신(1 g을 12시간마다 정맥 내 주사)과 항포도상구균 페니실린

(예: 나프실린(nafcillin), 옥사실린(oxacillin), 클록사실린(cloxacillin), 플루클록사실린

(flucloxacillin);4-12 g/일) 등이 사용되었다.

1~2% 빈도로 나타난 이상반응은 다음과 같다.

- 부종, 연조직염, 저혈당증, 알칼리성 포스파타아제(alkaline phosphatase) 상승, 기침, 요통, 복통, 저칼륨증, 고혈당증, 식욕 감퇴, 불안, 가슴통증, 인후통, 심부전, 혼돈, 칸디다 감염(candida infection) 이런 증상은 이 약으로 치료를 받은 환자들에게서는 0.2~1.7%의 비율로 발생하였고 대조 약물로 치료를 받은 환자들에게서는 0.4-1.8%의 비율로 발생하였다.

1% 미만의 빈도로 나타난 이상반응은 다음과 같다.

이 약 치료군 및 대조 약물 치료군 환자 모두에서 1% 미만의 빈도로 나타난 이상반응은 다음과 같다.

- 전신: 피로, 무력감, 경직, 불쾌감, 신경과민, 홍조, 과민반응
- 혈액/림프 계통: 백혈구 증가증, 혈소판 감소증, 혈소판 증가증, 호산구 증가증, INR상승
- 심장 혈관 계통: 심실위부정맥(supraventricular arrhythmia)
- 피부 계통: 습진
- 소화 계통: 복부팽만, 고창, 구내염, 황달, 혈청 내 젖산 탈수소 효소 증가
- 대사/영양 계통: 저마그네슘혈증, 혈청 내 중탄산염 증가, 전해질 장애
- 근육 골격 계통: 근육통, 근육 경련, 근무력, 골수염

- 신경 계통: 어지러움, 정신상태 변화, 감각이상
- 특수 감각: 미각 장애, 눈의 자극감(eye irritation)

② *S. aureus* 균혈증 및 심내막염에 대한 임상 3상 시험

이 약을 투여받은 환자에서 가장 흔하게 나타나는 이상반응은 표 2에 나타내었다.

표 2. *S. aureus* 균혈증 및 심내막염에 대한 임상 3상 시험에서 답토마이신군이나 대조약물군 환자의 5% 이상에게 발생한 이상 반응의 발생률(%)

이상반응	답토마이신군 6mg/kg (N=120)	대조약물 (N=116)
감염 요로감염 NOS 골수염 NOS 패혈증 NOS 균혈증 폐렴 NOS	 6.7% 5.8% 5.0% 5.0% 3.3%	 9.5% 6.0% 2.6% 0% 7.8%
위장관계 설사 NOS 구토 NOS 변비 구역 복통 NOS 소화불량 무른변 위장관계 출혈 NOS	 11.7% 11.7% 10.8% 10.0% 5.8% 4.2% 4.2% 1.7%	 18.1% 12.9% 12.1% 19.8% 3.4% 6.9% 5.2% 5.2%
일반 및 투여부위상태 말초부종 발열 가슴통증 부종 NOS 무력증 투여부위 홍반	 6.7% 6.7% 6.7% 6.7% 5.0% 2.5%	 13.8% 8.6% 6.0% 4.3% 5.2% 6.0%
호흡기계 인후통 홍수 기침 호흡곤란	 8.3% 5.8% 3.3% 3.3%	 1.7% 6.9% 6.0% 5.2%
피부 및 피하조직계 발진 NOS 가려움증 홍반 발한	 6.7% 5.8% 5.0% 5.0%	 8.6% 5.2% 5.2% 0%
근골격계 사지통 요통 관절통	 9.2% 6.7% 3.3%	 9.5% 8.6% 11.2%
정신계 불면증 불안	 9.2% 5.0%	 6.9% 5.2%

신경계 두통 어지러움증	9.2% 5.0%	6.9% 5.2%
진단검사 CPK 상승	6.7%	< 1%
혈액/림프 계 빈혈 NOS	12.5%	15.5%
대사/영양계 저칼륨혈증 고칼륨혈증	9.2% 5.0%	12.9% 8.6%
혈관계 고혈압 NOS 저혈압 NOS	5.8% 5.0%	2.8% 7.8%
신장/비뇨계 신부전 NOS 급성신부전	3.3% 3.3%	9.5% 6.0%

* 주 : 대조 약물로는 반코마이신(1 g을 12시간마다 정맥 내 주사)과 항포도상구균 반합성 페니실린 (예: 나프실린(nafcillin), 옥사실린(oxacillin), 클록사실린(cloxacillin), 플루클록사실린(flucloxacillin); 2g을 4시간마다 정맥내주사) 등이 사용되었고, 각각 초기에 저용량의 겐타마이신을 투여하였다.

이 약 투여군에서 표 2 이외에 약물과 관련된 것으로 추측되는 이상반응은 다음과 같다;

- 혈액/림프계: 호산구증가증(1.7%), 림프절병증(<1%), 고혈소판증(<1%), 저혈소판증(<1%)
- 심장계: 심방세동(<1%), 심방조동(<1%), 심정지(<1%)
- 이비인후관계: 이명(<1%)
- 안관계: 흐려보임(<1%)
- 위장관계: 구갈(<1%), 상복부 불편감(<1%), 잇몸통(<1%), 구강 감각저하(<1%)
- 감염: 칸디다감염증 NOS(1.7%), 질칸디다증(1.7%), 진균혈증(<1%), 경구칸디다증(<1%), 요로진균감염(<1%)
- 진단검사: 인 수치 증가(2.5%), ALP 상승(1.7%), INR ratio 상승(1.7%), 간기능검사이상(1.7%), ALT 상승(<1%), AST 상승(<1%), 프로트롬빈 시간 연장(<1%)
- 대사 및 영양계: 식욕저하 NOS(<1%)
- 근골격계: 근육통(<1%)
- 신경계: 운동이상(<1%), 감각이상(1%)
- 정신계: 환각 NOS(<1%)
- 신장/비뇨계: 단백뇨(<1%), 신부전 NOS(<1%)
- 피부 및 피하조직계: 땀띠(<1%), 일반적인 가려움증(1%), 낭포성 발진(<1%)

2) 임상검사치에의 영향

① 크레아틴포스포키나제(creatine phosphokinase, CPK)

복합성 피부 및 피부구조 감염에 대한 임상 3상 시험 결과, 이 약 투여군에서 15/534(2.8%)명, 대조군에서 10/558(1.8%)명의 CPK 상승이 보고되었다. 이 약으로 치료 받은 534명의 환자 중 1(0.2%)명에서 근육통이나 근무력 같은 증상과 함께 CPK 값이 정상 범위의 상한보다 4배 이상 상승하는 현상을 나타냈다. 이러한 증상은 약물중단 3일내에 회복되었고 CPK 수치는 7-10일 내에 정상화되었다.

표 3. 임상 시험에서 이 약 치료군 또는 대조 약물 치료군 환자들의 크레아틴 포스포키나제(CPK)의 상승 발생수 (%)

	모든 환자				CPK 정상환자			
	이 약 투여		대조약물 투여		이 약 투여		대조약물 투여	
	환자(n=430)		환자(n=459)		환자(n=374)		환자(n=392)	
	%	n	%	n	%	n	%	n
상승없음	90.7	390	91.1	418	91.2	341	91.1	357
최대 값								
>1x ULN	9.3	40	8.9	41	8.8	33	8.9	35
>2x ULN	4.9	21	4.8	22	3.7	14	3.1	12
>4x ULN	1.4	6	1.5	7	1.1	4	1	4
>5x ULN	1.4	6	0.4	2	1.1	4	0	0
>10x ULN	0.5	2	0.2	1	0.2	1	0	0

* ULN(정상 범위의 상한)의 정의 : 200 U/L

* 주의 : 이 약이나 대조약물 투여 후 CPK 증가는 임상적 혹은 통계적으로 의미있는 차이가 없었다.(P<0.05)

S. aureus 균혈증 및 심내막염에 대한 임상시험에서 이 약을 투여받은 군 중 11/120(9.2%)명에서 치료 후 CPK > 500U/L로 상승하였는데, 대조약물을 투여 받은 군에서는 1/116(0.9%)명이 상승하였다. 이 약을 투여한 11명 중 4명은 이전 또는 동시에 HMG-CoA 환원효소 억제제를 사용하였다. 이 약을 투여한 11명 중 3명은 CPK 상승으로 인해 치료를 중단했고, 대조약물을 투여한 1명의 환자는 치료를 중단하지 않았다.

3) 외국에서의 시판 후 경험

시판 후 경험에서 다음과 같은 이상반응들이 보고되었다. 이들 이상반응들은 불분명한 크기의 인구집단으로부터 자발적으로 보고되었기 때문에 빈도를 나타낼 수 없으며, 약물과의 인과관계가 명확하게 입증되지 않았다.

- 혈액 및 림프 계 : 빈혈

- 일반 및 투여 부위 상태 : 발열

- 면역계: 아나필락시스; 혈관부종, 호산구 증가와 전신성 증상을 동반한 약물 발진(DRESS), 가려움증, 두드러기, 호흡곤란, 삼키기 어려움, 홍반 및 폐호산구 증가증을 포함한 과민반응

- 감염: Clostridium difficile과 연관된 설사

- 근골격계: 미오글로빈 증가, 횡문근융해(일부 보고에서 이 약과 HMG-CoA 환원효소 저해제를 병용투여하는 환자가 포함되어 있었다.)

- 신경계: 말초신경병증

- 호흡기, 흉부, 종격: 기침, 호산구성 폐렴(경고항 참조)

- 피부 및 피하조직계: 스티븐스-존슨 증후군 및 수포성 발진(점막침범을 동반하거나 동반하지 않는, 독성표피 괴사용해(TEN))을 포함한 중증 피부 반응, 급성 전신성 발진성 농포증

- 신장/비뇨계: 간질성 신세뇨관염(TIN)

5. 일반적주의

1) *Staphylococcus aureus* 에 의한 left-side 심내막염을 포함한 균혈증에서 이 약의 임상적 치료경험은 제한적이며, 그 유효성이 입증된 바 없다. 수막염이나 인공판막 관련 심내막염에서의 연구도 이루어진바 없다.

2) 병원체를 분리, 확인하고 이 약에 대한 감수성을 결정하기 위해서는 미생물학적 검사에 필요한 적절한 표본을 채취해야 한다.

약물 내성균의 증식을 감소시키거나 이 약 또는 다른 항생제의 효능 유지를 위해 감수성 세균에 의해 감염되었음이 증명되거나 의심되는 감염의 치료에 사용되어야 한다.

배양 및 감수성 정보가 유효할 때, 항균요법의 수정 및 선택이 결정되어야만 한다. 이러한 데이터가 없는 경우, 지역 전염병학 및 감수성 패턴은 경험적 치료 방법 선택에 도움이 될 수 있다. 검사 결과를 기다리는 동안 경험적 치료가 시작될 수 있다.

3) 항생제 사용은 감수성이 없는 미생물의 과증식을 촉진시킬 수 있다. 치료 중 이러한 감염이 발생할 경우 적절한 처치를 해야 한다.

확실히 증명되거나 강력히 의심되는 세균감염이 없는 상태에서 이 약을 처방하는 것은 환자에게 도움이 되지 않으며, 약제 내성 세균이 나타날 가능성이 높아진다.

4) 다음 미생물의 시험관내 시험 자료는 있으나 임상적 유효성은 알려진 바 없으며 미생물의 90% 이상에서 관찰된 시험관내 MIC는 이 약의 감수성 breakpoint보다 낮거나 같았다. 그러나 이러한 미생물에 의한 임상적 감염을 치료하기 위해 사용하는 이 약의 안전성 및 유효성은 적절한 임상시험으로 확립되지 않았다.

* 통성호기성 그람양성균 : *Corynebacterium jeikeium*, *Enterococcus faecalis* (Vancomycin-내성균주), *Enterococcus faecium* (Vancomycin-내성균주 포함), *Staphylococcus epidermidis* (methicillin-내성균주 포함), *Staphylococcus haemolyticus*

6. 상호작용

1) 아즈트레오남 : 15명의 건강한 성인 지원자들에게 이 약 6mg/kg, 아즈트레오남 1000mg 및 이 약과 아즈트레오남의 병용군으로 나누어 시험하였다. 그 결과 이 약의 C_{max} 및 AUC_{0-∞}는 아즈트레오남의 영향을 받지 않았다. 마찬가지로 아즈트레오남의 C_{max} 및 AUC_{0-∞}도 이 약에 영향을 받지 않았다. 두 항생제의 병용시 용량조절이 필요없다.

2) 토브라마이신 : 6명의 건강한 성인 남자 지원자들에게 이 약 2mg/kg, 토브라마이신 1mg/kg 및 이 약과 토브라마이신의 병용군으로 나누어 시험하였다. 그 결과 토브라마이신과 이 약을 병용투여 하였을 경우 이 약의 C_{max} 및 AUC_{0-∞}의 평균값은 약 12.7% 및 8.7% 증가하였다. 마찬가지로 토브라마이신의 C_{max} 및 AUC_{0-∞}의 평균값은 약 10.7% 및 6.6% 감소하였다. 그러나 이러한 차이가 통계학적으로 유의하지는 않다. 이 약의 임상 용량(4mg/kg)에서의 이 약과 토브라마이신의 상호작용은 알려진 바 없다. 이 약은 토브라마이신과 병용시 주의할 필요가 있다.

3) 와파린 : 5일간 24시간마다 이 약 6mg/kg을 30분 이상 정맥 투여한 후, 와파린 25mg을 일회 경구 투여한 16명의 지원자들을 대상으로 한 시험결과, 약동학적으로 명확한 영향이나 INR(국제 정상화 비율)과 관련한 의미있는 변화가 발견되지 않았다. ("3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것" 참고)

4) 심바스타틴 : 14일간 심바스타틴 40mg 및 이 약 4mg/kg을 24시간마다 30분 이상 정맥 투여한 환자 (n=10)들과 위약 대조군(n=10)과 비교시 심바스타틴의 혈중 농도에 영향을 미치지 않았으며 골격근 질환을 포함한 이상반응이 증가하지 않았다. ("1. 경고" 참고)

5) 프로베네시드 : 프로베네시드(500mg씩 1일 4회 투여)와 이 약 4mg/kg 1회 병용 투여시 C_{max} 및 AUC_{0-∞}의 변화는 관찰되지 않았다. 이 약과 프로베네시드의 병용시 용량조절이 필요없다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임신한 여성을 대상으로 한 적절한 임상 연구가 없고, 동물에서의 생식에 관련된 연구가 항상 사람에서의 반응을 예측할 수 있는 것은 아니므로 이 약을 임신부에게 투여할 경우, 반드시 치료상의 잠재적 유익성이 위험성을 상회한다고 판단되는 경우에 한하여 투여해야 한다.

2) 이 약은 사람투여량 (6mg/kg)의 2배 또는 4배 용량인 최고 75 mg/kg/일의 용량으로 랫트나 토끼를 대상으로 실시한 생식 및 기형시험에서 태아에 영향을 준다는 증거가 관찰되지 않았다.

3) 이 약이 사람의 모유로 이행되는지의 여부는 알려져 있지 않다. 그러나 많은 약물이 모유로 분비되므로 수유 부에게는 투여를 중단한다.

8. 소아에 대한 투여

18세 미만의 환자에게 이 약을 사용할 때의 안전성과 유효성은 확인되지 않았다.

9. 고령자에 대한 투여

복합성 피부 및 피부 구조 감염 3상 임상시험에서 이 약으로 치료 받은 534명의 성인 환자 중 65세 이상은 27%였고 12%는 75세 이상이었다. *S. aureus* 균혈증/심내막염의 3상 임상 시험에서 이 약으로 치료 받은 120명의 성인 환자 중 65세 이상은 25%였고 16%는 75세 이상이었다. 복합성 피부 및 피부 구조 감염 및 *S. aureus* 균혈증/심내막염의 3상 성인 임상시험에서 임상적 성공률은 65세 미만 환자보다 65세 이상 환자에서 낮았다. 또한, 65세 이상의 환자에서 65세 미만 환자보다 치료시 응급 이상반응이 더 흔하게 발생했다.

10. 비만 환자에 대한 투여

나이, 성별, 신기능을 맞춘 대조군과 체질량지수(BMI) 25-39.9kg/m²의 중등도 성인 비만 환자 6명 및 BMI ≥ 40 kg/m²의 성인 고도 비만 환자 6명의 답토마이신 약동학을 평가하였다. 답토마이신을 전체 체중을 기준으로 4mg/kg으로 30분 이상 정맥 투여하였을 때 전체 체중으로 표준화된 답토마이신의 총 혈장 클리어런스는 정상 체중의 대조군 대비 중등도 비만 환자에서 약 15% 낮고 고도 비만 환자에서 23% 낮았다. AUC_{0→∞}가 정상 체중 환자에 비하여 중등도 비만 환자와 고도 비만 환자에서 각각 30%, 31% 증가된 것으로 나타났으나 이러한 차이는 이 약의 신장 청소율의 차이에 기인한 것으로, 이 약 투여시 비만이라는 단독 요인에 기초한 용량 조절은 필요하지 않다.

11. 성별에 따른 투여

성별과 관련하여 이 약의 약동학적 특성에서 임상적으로 유의한 차이가 관찰되지 않았다. 따라서 이 약을 투여 시에 성별에 기초한 용량 조절은 필요하지 않다.

12. 신장애 환자에 대한 투여

1) 크레아티닌 청소율이 30mL/분 미만인 신장애 환자에서 용량을 감량해야 한다. 신기능 및 CPK에 대한 모니터링을 주 1회 보다 더 자주 실시해야 한다.

2) 혈액투석을 받고 있는 11명의 감염되지 않은 성인을 대상으로 조사한 결과, 혈액투석 환자의 경우 4시간, 복막투석 환자의 경우 48시간 만에 각각 투여 약물의 약 15% 및 11%가 제거되었다. 혈액투석 및 복막투석 환자의 경우 이 약은 투석 이후에 투여하여야 한다.

13. 간장애 환자에 대한 투여

성별, 나이, 체중을 맞춘 건강한 성인 지원자 9명과 비교하여 중등도의 간장애 환자(Child-Pugh Class B) 10명의 답토마이신 약동학을 평가하였다. 중등도 간장애 환자에서 답토마이신의 약동학을 변화시키지 않았다. 경증 내지 중등도의 간장애 환자에서 답토마이신을 투여할 때 용량조절은 필요치 않다. 중증 간장애(Child-Pugh Class C)에서의 답토마이신 약동학은 평가되지 않았다.

14. 임상검사치에의 영향

임상적으로 유의미한 답토마이신의 혈장 농도는 특정 재조합 트롬보플라스틴 시약이 사용된 분석에서, 유의한 농도 의존적인 거짓된 프로트롬빈 시간(PT)의 연장 및 국제 표준화율(INR)의 상승을 유발하는 것으로 관찰되었

다. 답토마이신의 최소(Trough) 혈장 농도 시간 근처에서 PT 또는 INR 검사를 위한 샘플을 채취함으로써 재조합 트롬보플라스틴 시약과의 상호작용으로 거짓 상승된 PT/INR 결과의 가능성을 최소화 할 수 있다. 그러나 최소 농도에서도 상호작용을 일으키기 충분한 답토마이신 농도가 존재할 수 있다.

이 약으로 투여 받은 환자에서 비정상적으로 높은 PT/INR 결과가 나온 경우 다음과 같이 권장된다.

1) 다음 이 약 투여 직전(즉, 최소 농도)에 샘플이 채취되도록 요청하여, PT/INR의 검사를 반복한다. 최소 농도에서 얻어진 PT/INR 값이 기대했던 것보다 상당히 상승한 상태라면 다른 방법을 사용하여 PT/INR을 검사하는 것을 고려한다.

2) 비정상적으로 상승된 PT/INR 결과의 다른 원인을 평가한다.

15. 과량투여시의 처치

과량이 투여된 경우 사구체 여과 기능을 유지시키는 지지 요법(supportive care)이 필요하다. 이 약은 혈액 투석(4시간 동안 약 15% 복구)이나 복막 투석(48시간 동안 약 11% 복구)으로 체내에서 천천히 제거된다. 4시간 동안의 혈액투석시 고투과성 투석막의 사용은 저투과성 투석막에 비해 약물 제거율을 증가시키는 것으로 보인다.

16. 적용상의 주의

1) 이 약은 멸균, 동결 건조된 분말 형태의 1회용 바이알에 담긴 500mg 또는 350mg의 형태로 공급된다. 이 약은 사용 전 0.9% 염화나트륨 주사액을 사용하여 50mg/mL의 농도로 재구성하여 사용해야 한다.

① 거품이 발생하지 않도록, 조제 중 또는 조제 후 바이알을 격렬하게 흔들지 않는다.

② 유리 바이알에서 폴리프로필렌 플립 - 오프 캡을 제거하여 고무마개의 중앙 부분을 노출시킨다.

③ 알코올 스왑 또는 다른 소독액으로 고무마개의 윗부분을 닦아 말린다. 청소 후 고무마개를 만지거나 다른 표면에 닿지 않도록 한다.

④ 0.9 % 염화나트륨 주사액 10 mL(350 mg은 7 mL)를 고무마개의 중심을 통해 바이알으로 천천히 옮기고 바이알의 벽에 바늘이 위치하도록 한다. 21 게이지 또는 이하의 멸균 이송 주사침 또는 주사침이 없는 장치를 사용하여 이송 주사침이 바이알의 벽을 향하도록 하여 이송하는 것이 좋다.

⑤ 바이알을 부드럽게 회전시켜 모든 분말이 적셔졌는지 확인한다.

가. 젖은 제품을 10분 동안 그대로 둔다.

나. 필요에 따라 바이알 내용물을 부드럽게 회전시키면 완전히 재구성된 조제액을 얻을 수 있다.

2) 주사제의 불용성 이물을 확인하기 위해 투여 전 육안으로 관찰하여야 한다.

3) 재구성된 이 약은 0.9% 염화나트륨 주사액으로 더 희석하여 30분 이상 동안 정맥내 주사 하여야 한다.

4) 이 약에는 보존제나 정균제가 들어 있지 않기 때문에 최종 정맥 내 주사 용액을 구성할 때에는 무균 기술을 이용해야만 한다.

5) 바이알내 재구성된 용액은 25℃에서 12시간, 2-8℃에서는 48시간 물리화학적으로 안정성이 입증되었으며, 주입용 용기 내 보관할 시는 25℃에서 12시간, 2-8℃에서는 24시간 물리화학적으로 안정성이 입증되었다.

6) 이 약과 다른 정맥 내 주입 물질과의 적합성(compatibility)에 대해서는 자료가 많지 않아 첨가제나 다른 약물을 이 약의 1회용 유리병에 첨가하거나 동일한 정맥 주사선을 통해 동시에 주입해서는 안 된다. 동일한 정맥 주사선을 사용하여 서로 다른 약물을 차례로 주입하려면 답토마이신으로 주입하기 전과 후에 답토마이신과 함께 사용할 수 있는 주입액으로 주사선을 세척해야 한다.

7) 적합한 주입액 : 0.9% 염화나트륨 주사액, Lactated Ringer's 주사액

8) 이 약은 포도당이 들어 있는 희석액과는 함께 사용할 수 없다.

9) 이 약을 ReadyMED® elastomeric infusion pump를 사용하여 투여하지 않는다.

17. 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

18. 기타

1) 돌연변이 유발 및 수태능 등

① 이 약의 발암 잠재력을 평가하기 위해 동물을 대상으로 한 장기 발암 연구가 시행된 적은 없다. 그러나 복귀 돌연변이시험(Ames assay), 포유동물 세포 유전자 돌연변이 분석, 중국 햄스터(Chinese hamster) 난소 세포에서의 염색체 이상 검사, 생체 내 소핵시험(micronucleus assay), 시험관 내 DNA 수복시험, 중국 햄스터를 대상으로 한 생체 내 자매 염색분체 교환 검사 등과 같은 일련의 유전독성 검사(genotoxicity test)에서 돌연변이 유발 잠재력이나 염색체 돌연변이 유발 잠재력이 관찰되지 않았다.

② 이 약을 AUC에 근거한 추정 사람 노출 수준의 약 9배인 최대 150mg/kg/일까지 투여하여도 수컷 및 암컷 랫트의 생식 능력에 영향을 미치지 않았다.

2) 감수성 검사 방법

① 희석법(Dilution Techniques)

정량 분석으로 항생제 최저억제농도(MIC)를 결정한다. MIC로 항생제에 대한 세균의 감수성 정도를 추정할 수 있다. MIC는 염화칼슘 농도 50mg/L로 적정화된 액체 배지를 이용한 표준화된 액체배지법(broth test method) 절차를 사용하여 결정해야 한다. 한천 희석법(agar dilution method)은 담토마이신에는 권장되지 않는다. MIC 값은 표 4의 기준에 따라 해석해야 한다.

② 확산법(Diffusion Techniques)

구역 직경의 측정을 필요로 하는 정량 분석으로 담토마이신에 대한 세균의 감수성 정도를 얻을 수 없었다. 디스크 확산법 사용은 담토마이신에서 권고되지 않는다.

표 4. 담토마이신에 대한 감수성 해석 기준

병원체	최소억제농도 ($\mu\text{g/mL}$) ^a		
	S	I	R
<i>Staphylococcus aureus</i> (메티실린 감수성 균주 및 메티실린 내성 균주)	≤1	(b)	(b)
<i>Streptococcus pyogenes</i> ,	≤1	(b)	(b)
<i>Streptococcus agalactiae</i> ,			
<i>Streptococcus dysgalactiae</i> subsp. <i>equisimilis</i>			
<i>Enterococcus faecalis</i> (반코마이신 감수성 균주만 해당)	≤4	(b)	(b)

a. *S. aureus*와 *E. faecalis*에 대한 MIC 해석 기준은 칼슘 함량이 50 mg/L로 조정된 윌러-힌턴 액체 배지를 이용한 액체 배지 미량 희석법(microdilution)으로 시행한 검사에서 적용이 가능하다. *S. pneumoniae*를 제외한 사슬알균주에 대한 MIC 해석 기준은 칼슘 함량을 50mg/L로 조정하고 2-5%의 용혈된 말의 혈액을 첨가한 다음 직접 집락 현탁법(direct colony suspension)으로 접종하여 35°C의 보통 공기 중에 20-24시간 동안 배양해 판단한다.

b. 내성 균주에 대한 정보가 현재 없어 "감수성 있음(susceptible)" 외의 범주에 대해서는 명확하게 말할 수 없다. "감수성 없음(non-susceptible)"이라는 범주에 해당하는 결과가 나오면 재검사해야 하고, 결과가 확인되면 보다 상세한 검사를 위해 그 균주를 기준 실험실(reference laboratory)로 보낸다.

③ 품질 관리(Quality Control)

표준화 감수성 검사 절차에서는 검사실 관리를 통하여 검사에 사용된 물품 및 시약의 정확성과 정밀성을 검사하고 검사를 수행하는 개인의 기술을 확인해야 한다. 표준 답토마이신 분말은 표에 정리된 것과 같은 범위의 값을 가지고 있어야 한다.

표 5. 답토마이신에 대한 감수성 시험 결과 확인에 사용되는 정도관리 허용 범위

QC 균주	최소억제농도 ($\mu\text{g/mL}$)a
<i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 29212	1-4
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213	0.25-1
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ATCC 49619b	0.06-0.5

a. *S. aureus* 및 *E. faecalis*에 대한 정도관리 범위는 뮐러-히턴 액체 배지에 칼슘 50 mg/L 첨가하여 검사에서만 유효하였다. *S. pneumoniae*에 대한 이 정도관리 범위는 칼슘 50 mg/L 첨가 뮐러-히턴 액체 배지에 2-5% 용혈 말 혈액을 첨가하여 직접 집락 현탁법으로 접종하고 35℃ 일반 공기에서 20-24시간 동안 배양한 후 확인한다.

b. 이 균주는 *S. pneumoniae*를 제외한 사슬알균주의 감수성 시험 결과를 확인하기 위해 사용 될 수 있다.