

사용상의주의사항

1. 경고

임부에 비타민 A(레티놀)를 1일 5,000 IU 이상 투여하는 경우에는 선천성 기형을 유발할 위험이 있으므로 임신 3개월 이내 또는 임신하고 있을 가능성 있는 여성에게는 비타민 A를 1일 5,000 IU 이상 투여하지 않는다(비타민 A 결핍증 환자는 제외).

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것.

- 1) 이 약의 성분 또는 대두 단백질/제품 (혼합 미셀(micelle) 내 레시틴이 대두 유래임), 또는 땅콩 단백질/제품에 과민반응 환자
- 2) 11세 미만의 유·소아
- 3) 이 약에 포함된 비타민에 대해 비타민 과다증이 있는 환자
- 4) 중증 고칼슘혈증, 고칼슘뇨증, 중증 고칼슘혈증 및/또는 고칼슘뇨증을 일으킬 수 있는 질환 및/또는 장애 (예: 종양, 뼈 전이, 원발성부갑상샘항진증, 육아종증) 가 있는 환자
- 5) 비타민 A 혹은 레티노이드 를 투여 받고 있는 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 1) 간성 황달 또는 담즙정체 환자: 이 약은 글리코콜린산을 함유하고 있으므로, 간성 황달이 있거나 유의한 실험실적 검사치로서 담즙정체가 확인된 환자에게 반복적이고 장기적인 투여 시 간기능을 면밀히 관찰해야 한다.(5. 일반적 주의 2) 간에 대한 영향 참조)
- 2) 비타민 D 또는 E를 투여 받고 있는 환자(이 약은 비타민 D 및 E를 함유함)
- 3) 간기능장애 환자에 대한 투여: 간 기능장애 환자는 개인별 맞춤 비타민 보충이 필요할 수 있다. 간질환이 있는 환자, 특히 만성적으로 과도한 알코올 소비가 병행된 경우 비타민 A 독성에 대한 민감도가 상승하기 때문에 비타민 A 독성을 예방하는데 특별한 주의를 기울여야 한다 (5. 일반적 주의, 비타민 A 과다증 참조)
- 4) 신기능장애 환자에 대한 투여: 신 기능장애 환자는 신 기능장애의 정도 및 동반 질환의 유무에 따라 개인별 맞춤 비타민 보충이 필요할 수 있다. 중증 신 기능장애 환자의 경우, 적절한 비타민 D 상태를 유지하고, 비타민 A 독성을 예방하는데 특별한 주의를 기울여야 한다.

4. 이상반응

이 약 투여 후 발생한 약물이상반응 (ADR)은 상대적 빈도와 함께 표시되어 있으며, 임상시험에서 기록되고, 시판 후 보고에서 나온 ADR을 포함하고 있다.

이상반응의 빈도는 다음과 같이 분류된다: 매우 흔하게 ($\geq 1/10$); 흔하게 ($\geq 1/100 - < 1/10$); 흔하지 않게 ($\geq 1/1,000 - < 1/100$); 드물게 ($\geq 1/10,000 - < 1/1,000$); 매우 드물게 ($< 1/10,000$); 알 수 없음 (기존 자료로 평가할 수 없음).

표 1. 임상시험 및 시판 후 조사에서 보고된 이상약물반응:

기관계	이상반응	빈도
면역계 이상	가슴불편함, 발진, 두드러기, 홍반, 아나필락시스성쇼크로 보고된 과민반응*	알 수 없음
간담도계 이상	간 효소 상승 (AST, ALT, γ -GT, ALP)	알 수 없음

* 이 약 성분에 대한 과민반응은 주로 비타민 B1에 대한 알레르기 반응에서 기인한다. 반응의 정도는 아주 경증에서 중증까지 다양할 수 있다.

5. 일반적 주의

1) 다른 점적정맥주사용 약물과 혼합할 때, 특히, 포도당, 전해질, 아미노산이 혼합된 2원 비경구 영양공급제나 포도당, 전해질, 아미노산에 지질이 추가된 3원 비경구 영양공급제와는 혼합하기 전에 배합적합성을 시험해야 한다.

2) 간에 대한 영향:

- 이 약을 투여 중인 환자에 대해 간기능 지표를 모니터링할 것이 권고된다. 간성 황달이 있거나 다른 담즙정체가 확인된 환자는 특히 면밀하게 관찰한다. 이 약을 투여 중인 환자 중, 염증성 장 질환이 있는 환자에서 알려진 아미노기전달효소(ALT)의 단독 상승을 포함하여 간 효소 증가 사례가 보고되었다. 또한, 이 약을 투여 중인 환자에서 담즙산 농도 (글리코콜린산을 포함하여 총 담즙산 및 개별 담즙산)가 상승한 것으로 보고되었다.

- 비경구 영양공급 (비타민이 보충된 비경구 영양공급 포함)을 받고 있는 환자 일부에서 담낭염, 담석증뿐만 아니라 간기능부전을 초래할 수 있는 담즙정체, 간 지방증, 섬유증, 경화를 포함한 간담즙성 이상이 발생하는 것으로 알려져 있다. 이들 질환의 원인은 다원적인 것으로 간주되며, 환자마다 다를 수 있다. 비정상적 실험실 지표나 기타 간담즙성 이상 징후가 발생한 환자는 가능한 원인이나 기여 요인, 가능한 치료 및 예방 개입을 식별하기 위해 간질환에 정통한 임상 의에 의해 초기에 평가를 받아야 한다.

3) 과민반응

이 약 성분에 대해 경증에서 중증도까지의 전신과민반응이 보고되었다 (비타민 B1, B2, B12, 엽산, 대두 레시틴 등). 대두와 땅콩의 단백질 간의 교차 과민반응이 관찰되었다. 과민반응의 징후나 증상이 발생하면 주입 또는 주사를 즉시 중단해야 한다.

4) 비타민 독성

- 특히 비타민 A, D, E에 의한 과다복용 및 독성작용을 피하기 위해 환자의 임상적 상태 및 혈중 비타민 농도를 모니터링 해야 하며, 특히 다른 공급원에서 비타민을 추가로 공급받는 중인 환자나 비타민 독성의 위험을 상승시키는 다른 약제를 사용 중인 환자에 대해 모니터링 한다.

- 모니터링은 보충제를 장기간 투여 중인 환자에서 특히 중요하다.

- 비타민 A 과다증: 비타민 A 과다증 및 비타민 A 독성 (예, 피부 및 뼈 이상, 복시, 경화)의 위험은 예를 들어, 단백질 영양불량 환자, 신 기능장애 환자 (비타민 A 공급이 없는 상황에서조차도), 간 기능장애 환자, 체구가 작은 환자 (예, 소아환자), 만성 요법 중인 환자 등에서 상승한다. 비타민 A가 간에 포화 상태로 저장된 환자에게 급성 간 질환이 발생하면 비타민 A 독성 증세를 초래할 수 있다.

- 비타민 D 과다증 :

비타민D 과량투여시 고칼슘혈증 및 고칼슘뇨증을 유발할 수 있다. 고칼슘혈증 및/또는 고칼슘뇨증을 일으킬 수 있는 질환 또는 장애가 있는 환자 또는 만성 비타민 요법을 받는 환자에서 비타민 D 독성의 위험성이 증가된다.

- 비타민 E 과다증 :

비타민 E의 과량투여시 매우 드물지만 혈소판 기능이상 및 혈액 응고이상으로 인해 상처회복이 느려질 수 있다. 간장애 환자, 출혈 장애가 있거나 경구용 항응고제를 투여받는 환자 또는 만성 비타민 요법을 받는 환자에서 비타민 E 독성의 위험성이 증가된다.

5) 영양 공급원, 다른 비타민 보충제 또는 첨가제로서 비타민을 함유한 의약품과 같은 모든 공급원의 총 비타민양을 고려한다.

6) 환자의 임상 상태 및 비타민 농도를 모니터링하여 적절한 수준이 유지되도록 해야 한다. 몇몇 비타민, 특히 비타민 A, B2, B6는 자외선 (예, 직사광선 또는 간접 태양 광선)에 민감하다는 점을 고려해야 한다. 또한, 용액 중 산소의 농도가 높으면 비타민 A, B1, C, E의 손실이 상승할 수 있다. 비타민 혈중농도가 적절한 수준에 도달하지 않는다면 이러한 요인들을 검토해야 한다.

7) 장기간 비경구 종합비타민을 유일한 비타민 공급원으로 투여 중인 환자는 아래의 예와 같이 보충이 적절한지 여부를 모니터링 하여야 한다.

- 압박궤양, 상처, 화상, 짧은창자증후군 또는 낭포성 섬유증 환자에서 비타민 A

- 투석 환자에서 비타민 B1

- 암환자에서 비타민 B2

- 신 기능장애 환자에서 비타민 B6

- 다른 약물과의 상호작용에 따라 요구량이 상승할 수 있는 개별 비타민

8) 1종 이상의 비타민 결핍증은 별도의 보충요법을 실시해야 한다.

9) 이 약은 비타민 K를 함유하고 있지 않으므로 필요하다면 별도로 투여해야 한다.

10) 비타민 B12 결핍 환자에 대한 투여: 비타민 B12 결핍 위험이 있는 환자 및/또는 수주일 동안 보충이 계획된 환자의 경우, 이 약 보충을 개시하기 전에 비타민 B12의 상태를 평가하도록 한다. 수일간 투여를 하고 나면, 비타민 B12 결핍 관련 거대적아구성빈혈 환자 일부에서 적혈구수, 망상 적혈구수, 헤모글로빈 수치를 증가시킬 정도로 이 약에 함유된 시아노코발라민 (비타민 B12) 및 엽산 각각의 용량이 충분할 수 있다. 이것은 이 약에서 공급된 시아노코발라민보다 더 고용량을 요구하는 기존 비타민 B12 결핍증을 차폐할 수 있다. 비타민 B12의 농도를 분석할 때, 조직 내 결핍에도 불구하고 비타민 B12의 신규 섭취로 정상수준이 될 수 있다는 점을 고려한다.

11) 이 약은 바이알 당 나트륨 24mg(1 mmol)을 함유하고 있으므로, 나트륨 제한 식이를 하는 환자는 이를 고려한다.

6. 상호작용

1) 말초 도파민카복실라제 억제제 투여 없이 이 약을 투여할 경우 이 약 중에 함유된 피리독신으로 인해 레보도파의 효력이 감소된다.

2) 항경련제: 엽산은 페노바비탈, 페니토인, 포스페니토인, 프리미돈과 같은 일부 항간질제의 대사를 증가시켜 발작 위험을 상승시킬 수 있다. 엽산을 병용 투여 시 및 투여 중지 후에도 항경련제의 혈중농도를 관찰해야 한다.

3) 황산염과 동시투여 시 비타민 B1의 효력이 감소된다.

4) 시아노코발라민은 비타민 B1의 분해성분에 의해 비활성화 될 수 있다.

5) 데페록사민: 비타민 C의 과량 투여에 따른 철의 이동 증가로 인해 철에 의해 유발되는 심부전 위험이 증가. 데페록사민과 고용량의 비타민 C(1일 500mg 이상)를 병용한 중증 만성 철분축적 환자에서 심기능 부전이 보고되었다. (특별 주의사항은 데페록사민 제품 정보를 참조)

6) 에티오나미드: 피리독신 결핍증을 일으킬 수 있다.

7) 플루오로피리미딘 (5-플루오로우라실, 카페시타빈, 테가푸르): 엽산과 병용 투여 시, 세포독성증가

8) 엽산 길항제(예, 메토틱렉세이트, 설파살라진, 피리메타민, 트리암테렌, 트리메토프림, 고용량 차 카테킨): 엽산의 활성 대사산물의 전환을 차단하고, 보충제의 효과를 감소시킨다.

9) 엽산 대사길항제 (메토틱렉세이트, 랄티트렉세드): 엽산을 보충할 경우, 항대사물질의 효과가 감소될 수 있다.

10) 시클로세린, 히드랄라진, 이소니아지드, 페니실라민, 페넨진 포함한 피리독신 길항제: 피리독신 결핍증을 초래할 수 있다.

11) 벡사로텐을 포함한 레티노이드: 비타민 A와 함께 투여할 경우 독성의 위험이 상승한다.

12) 경구용 티프라나비르액: 1일 권장섭취량을 초과하는 116 IU/mL의 비타민 E를 함유하고 있다.

13) 비타민 K 길항제 (예, 와파린): 비타민 E에 의해 강화된 항응고 효과

14) 추가적인 비타민 보충제와의 상호작용: 일부 약물은 이 약 투여에 의해 공급된 것보다 현저하게 더 높은 용량에서 특정 비타민과 상호작용할 수 있다. 여러 공급원으로부터 비타민을 투여 받는 중인 환자에서 이 점을 고려해야 하며, 해당하는 경우, 환자는 이러한 상호작용 유무를 모니터링하고 그에 따라 관리되어야 한다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 외국에서 임신전 3개월부터 임신초기 3개월까지 비타민 A를 1일 10,000 IU 이상 섭취한 여성으로부터 태어난 아이에서 능형뇌(菱型腦, hindbrain: 배아발생초기 신경관의 내강이 확장되어 형성되는 부분) 등을 중심으로 하는 기형발현 증가가 추정된다는 역학조사결과가 있으므로 임신 3개월 이내 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성에게 투여할 경우는 용법·용량에 주의하고 이 약에 의한 비타민 A 투여는 1일 5,000IU 미만으로 머물도록 하는 등 적절한 주의를 기울인다.

2) 임부 및 수유부 투여와 관련하여 안전성이 확립되어 있지 않다. 필요한 경우, 비타민의 과량투여를 피하기 위하여 적응증과 용량을 준수하는 조건하에 이 약을 임신중에 투여할 수도 있다.

3) 수유부는 이 약의 투여로 신생아에게 비타민 A가 과량으로 전이될 수 있으므로 권장되지 않는다.

4) 비타민 D 및 대사산물은 신생아에게 모유로 전이될 수 있다. 그러나 아직 신생아에게 과잉으로 이행되어 나타난 증상은 관찰되지 않았다.

8. 임상검사치에의 영향

1) 이 약에 함유된 비오틴은 비오틴 / 스트렙타비딘 상호작용을 이용한 실험실 검사를 방해하여 검사 결과를 잘못 감소시키거나 잘못 증가시킬 수 있다. 간섭 위험은 신장애 환자, 소아 환자에서 높으며 투여량이 많을수록 증가한다. 실험실 검사 결과를 해석할 때, 특히 임상 증상과의 일관성 부족이 관찰되는 경우 [예: 비오틴을 복용하는 무증상 환자에서 그레이브스병(Graves' disease)과 유사한 갑상샘 기능 검사 결과, 비오틴을 복용하는 심근경색증 환자에서 위음성 트로포닌 검사 결과] 비오틴과의 간섭 가능성을 고려해야 한다. 가능하다면, 간섭이 의심되는 경우 비오틴 간섭에 영향을 받지 않는 대체 검사를 사용해야 한다. 이 약을 복용하는 환자의 실험실 검사가 필요할 경우에는 이를 고려해야 한다.

2) 사용 시약에 따라, 혈중 및 뇨중에 아스코르빈산이 존재하면 테스트 스트립 및 휴대용 혈당 측정기 등 일부 소변 및 혈당검사 시스템에서 혈당 수치가 실제보다 높거나 낮게 잘못 판독될 수 있다.

9. 과량투여시의 처치

1) 과량투여의 위험은 여러 공급원에서 비타민을 투여 받는 환자, 비타민의 전체 공급이 환자 개별 요구량과 맞지 않는 경우, 비타민 과다증에 걸리기 쉬운 환자의 경우에서 특히 높다.

2) 비타민 (특히 비타민 A, B6, D, E)을 급, 만성적으로 과량투여한 경우 비타민 과다증 증상이 나타날 수 있다.

가) 이 약의 과량투여 증상은 대부분 비타민 A의 과량투여에 기인한다.

- 비타민 A를 150,000 IU 이상의 용량으로 단기간 과량투여시 위장관장애, 두통, 두개내압증가, 유두부종, 정신장애, 과민성(경련), 지연성 전신 표피탈락과 같은 임상적 증상이 나타날 수 있다.

- 비타민 A가 결핍되지 않은 환자에게 지속적으로 과용량을 투여한 경우 만성 중독증상으로서 두개내압증가, 장골 피질의 골과다증, 조발성 골단융합과 같은 임상적 증상이 나타날 수 있다. 이러한 중독증상은 일반적으로 사지말단의 경피에서 나타나는 통증성 부종을 근거로 진단하기도 하고, X-선 촬영시 척골, 비골, 쇄골, 늑골의 골체부 골막이 비후한 것으로 나타날 수 있다.

나) 신경독성 효과의 임상적 증상: 장기간 동안 고용량을 투여 받는 환자 및 피리독신 4mg이 함유된 정맥 종합비타민을 1주일에 3회 투여 중인 장기 혈액 투석 환자에서 피리독신 (비타민 B6) 과다증 및 독성 (말초신경증, 불수의운동)이 보고되었다.

3) 급, 만성적으로 이 약을 과량투여한 경우 이 약의 투여를 중지하고 칼슘섭취를 줄이며, 이뇨를 촉진하는 동시에 수분을 보충해 준다.

10. 적용상의 주의

1) 포장에 파손된 제품은 사용하지 않는다.

2) 비경구 영양공급 시, 혼합액을 용해하고 조제하는 동안 무균 조건을 준수해야 한다.

3) 용해 후 사용하지 않은 부분은 폐기해야 하며, 다음 혼합에 사용하기 위해 보관해서는 안 된다.

4) 부드럽게 섞어 동결건조분말을 녹인다.

5) 이 약은 완전히 용해된 다음에 바이알에서 옮겨야 한다.

6) 용해한 용액이 투명하지 않은 경우 사용하지 않는다.

7) 비경구 영양공급에서 혼합액으로 사용 시, 최종용액을 완전히 섞는다.

8) 이 약을 비경구 영양수액에 첨가한 후에는 비정상적인 색상 변화 및/또는 침전물, 불용성 복합물 또는 결정체가 있는지 확인한다.

9) 배합금기

가) 비경구 영양수액 (보통 아미노산, 포도당 또는 지질 유제로 구성)이나 전해질 및 미량원소와 같은 다른 첨가제에서 사용 시, 이 약은 배합이 적합하지 않거나 안정하지 않을 수 있다.

- 다른 의약품이나 성분을 첨가하기 전에 최종 제제의 배합적합성과 안정성을 먼저 확인해야 한다.

- 이 약과 배합금기인 약물을 동일 주입 라인(예, Y-connector 경과)으로 함께 투여해서는 안 되고, 별도의 IV 라인을 통해 투여한다.

- 특정 항생제와 미량원소를 포함하여 다른 의약품과 비타민과의 배합금기가 설명되어 있으며, 그 예는 다음과 같다.

- 이 약에 함유된 비타민 A 와 티아민은 비경구 영양수액 (예, 혼합의 결과)에 함유되어 있는 중아황산염과 반응하여 분해될 수 있다.

- 용액의 pH 상승으로 일부 비타민의 분해가 증가할 수 있다. 이 약이 함유된 혼합액에 알칼리 용액을 첨가할 때 이러한 점을 고려해야 한다.

◦ 염산의 안정성은 혼합액의 칼슘 농도가 상승하면 저하될 수 있다.

나) 필요에 따라 적절한 배합적합성 참고문서 및 가이드라인을 참조한다. 배합적합성과 안정성이 입증되지 않았다면 이 의약품과 다른 의약품을 혼합해서는 안 된다.

11. 보관상의 주의사항

1) 소아의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

2) 25°C 보다 높은 온도에서 보관하지 말 것.

3) 의약품을 원래 용기에서 꺼내어 다른 용기에 보관하는 것은 의약품 오용에 의한 사고 발생이나 의약품 품질 저하의 원인이 될 수 있으므로 원래의 용기에 넣고 꼭 닫아 보관한다.