

약품	618
분류번호	주요 그람 양성·음성균에 적용하는 것

인반즈[®] 1그램

(에르타페넌트름)

INVANZ[®] 1그램

(ertapenem, MSD)

■성상	
무색투명한 바이알에 들어있는 백색 내지 회백색의 균일한 고형덩어리	

■원료약품 및 그 분량	
이 약 1바이알 중	
주 성 분 : 에르타페넌트름 (KPC) -----	1.046 g
(에르타페넌트로서 -----	1 g)

■효능·효과	
1. 유효균종	<i>Escherichia coli</i> (균혈증을 동반한 경우를 포함), <i>Clostridium clostridioforme</i> , <i>Eubacterium lentum</i> , <i>Peptostreptococcus</i> 속, <i>Bacteroides fragilis</i> , <i>Bacteroides distasonis</i> , <i>Bacteroides ovatus</i> , <i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> , <i>Bacteroides uniformis</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> (methicillin 감수성 균종), <i>Streptococcus pyogenes</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> (메니신트린 감수성 균종, 균혈증을 동반한 경우를 포함), <i>Haemophilus influenzae</i> (beta-lactamase 음성 균종), <i>Moraxella catarrhalis</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Streptococcus agalactiae</i> , <i>Porphyromonas asaccharolytica</i> , <i>Proteus mirabilis</i> 등은 <i>Prevotella bivia</i> .
2. 적응증	(1) 치료 - 복장성 복부내 감염 - 복장성 피부 및 피부조직 감염 (성인에서 골수염을 동반하지 않은 당뇨병 족부감염 포함) - 지역사회 획득성 폐렴 - 복장성 요로감염 - 급성 골반 감염 (분만후 자궁실질내막염, 패혈성 유산, 수술후 부인과 감염 등)
	(2) 예방 (성인) - 계획된 직장절장수술로 인한 수술부위 감염 예방

적절한 검체로 원인균을 분리 확인하고, 이 약에 대한 감수성 여부를 확인한다. 시험결과를 확인하기 전에 경험적으로 이 약의 투여를 시작할 수도 있으며, 시험결과가 확인된 후에는 이 결과 따라 적절하게 항균제를 투여하여야 한다.

■용법·용량	
1. 13세 이상의 환자에게는 에르타페넌트로서 1.0g을 1일 1회 투여한다. 생후 3개월 이상 12세 이하의 환자에게는 1일 1g을 초과하지 않는 범위에서 15mg/kg을 1일 2회 투여한다. 2. 정맥주사하는 경우 14일까지 투여할 수 있으며, 근육주사의 경우에는 7일까지 투여한다. 정맥주사시에는 30분 동안 주입해야 한다. 3. 근육주사가 적절한 경우에는 정맥주사대신 근육주사를 실시할 수 있다. 4. 신기능*과 체중이 정상인 경우 치료 투여용량은 다음과 같다.	

감염증†	1일 투여량 (정맥주사 혹은 근육주사)12세 이상	1일 투여량 (정맥주사 혹은 근육주사) 생후 3개월 이상 12세 이하	항균제 치료의 총 권장 투여기간
복부내 감염 합병증	1g	15 mg/kg, 1일 2회	5 내지 14일
피부 및 피부조직 감염 합병증 (성인에서 골수염을 동반하지 않은 당뇨병 족부감염* 포함)	1g	15 mg/kg, 1일 2회	7 내지 14일†
지역사회획득성폐렴	1g	15 mg/kg, 1일 2회	10 내지 14일‡
신우신염을 포함한 요로 감염 합병증	1g	15 mg/kg, 1일 2회	10 내지 14일‡
급성 골반 감염(분만후 자궁실질내막염, 패혈성 유산, 수술후 부인과 감염 등)	1g	15 mg/kg, 1일 2회	3 내지 10일

* creatinine clearance가 >90mL/min/1.73m²
† 효능·효과에 나열된 균종에 의한 감염증
‡ 이 약은 골수염을 동반한 당뇨병 족부감염에 대해 연구된 바 없다.
§ 당뇨병 족부감염 성인 환자는 28일까지 이 약을 투여 받았다 (주사제 또는 주사제 투여중 경구제에 교체투여기간 모두 포함).
‡ 적어도 3일간 주사제를 투여한 후 임상적으로 호전을 보인 경우, 적절한 경구제에 교체한 기간을 포함함
§ 1일 1g을 초과하여서는 안된다.

5. 성인에서 예방 투여용량:		
적용증	1일 투여량 (정맥주사)	항균제 치료의 총 권장 투여기간
계획된 직장절장수술 후 수술부위 감염 예방	1g	수술 1시간 전 1회 정맥투여

6. 신기능장애 환자
- 성인
 - 신부전환자: 이 약은 성인 신부전환자에게 투여할 수 있으며, creatinine clearance가 >30mL/min/1.73m²인 경우 용량을 조절할 필요가 없다. 그러나 중증 (creatinine clearance가 30mL/min/1.73m²) 및 말기 성인 신부전 환자의 경우(creatinine clearance가 10mL/min/1.73m²), 1일 500mg으로 감량하여야 한다.
 - 혈액투석중인 환자: 혈액투석중인 성인 환자가 혈액투석전 6시간 이내에 이 약의 권장투여량인 500mg을 투여받았다면, 혈액투석후 150mg을 보충하여야 한다. 그러나 혈액투석하기 적어도 6시간 전에 이 약을 투여한다면, 보충용량을 투여할 필요가 없다. 복막투석 혹은 혈액여과에 대한 자료는 없다.
 - 소아: 소아 신부전환자에 대한 자료는 없다. 혈액투석중인 소아 환자에 대한 자료는 없다.

다음식을 이용하여 혈청 creatinine 수치로 creatinine clearance를 구할 수 있다.

$$\text{남성: } \frac{(K_g \text{체중}) \times (140 - \text{나이})}{(72) \times \text{혈청크레아티닌(mg/100 mL)}}$$

여성: (0.85) × (위식의 수식)

7. 간부전환자의 경우 용량조절이 필요하지 않다.(사용상의 주의사항 7. 임부, 수유부, 소아, 고령자 및 간장애 환자에 대한 투여 5) 간장애 환자 항 참조)
8. 성별 및 13세 이상에서의 연령에 따른 용량조절이 필요하지 않다.
9. 주사액의 조성: 정맥투여시: 이 약을 다른 약물과 혼합하거나 동시에 투여해서는 안된다. 메트스트라(s-D-glucose)를 함유하는 희석제는 사용해서는 안된다. 반드시 투여직전에 다음과 같이 용해하고 희석한다.
 1. 다음 용제용 한가지 10mL를 취하여 이 약 1g 바이알에 넣는다: 주사용수, 0.9% 염화나트륨 주사용수, 정균처리한 주사용수(bacteriostatic water for injection)
 2. 13세 이상의 환자: 위의 용해액을 즉시 0.9% 염화나트륨 주사용수 50mL에 가하여 희석시킨다.
 3. 생후 3개월에서 12세 이하의 환자: 잘 흔들어 용해한 후 체중 1kg당 15mg을 투여할 수 있도록 이 용해액의 일부를 즉시 취하여 0.9% 염화나트륨 주사용수에 희석 시켜 최종 농도가 20mg/mL 이하가 되도록 한다(1일 1g을 초과하여서는 안된다).
 3. 조제후 즉시 투여한다 (6시간 이내 정맥주입 완료).
 근육투여시: 반드시 투여직전에 다음과 같이 조제한다.
 1. 10% 염산 리도카인 주사용수 3.2mL(에피네프린을 함유하지 않음)을 이 약 1g 바이알에 가하여 완전히 용해될 때까지 흔들다.
 2. 13세 이상의 환자: 위의 용액을 두부 혹은 대퇴부 측면과 같이 두터운 근육부위에 주사한다.
 - 생후 3개월에서 12세 이하의 환자: 체중 1kg당 15mg을 투여할 수 있도록 위의 용액을 즉시 취하여 두부 혹은 대퇴부 측면과 같이 두터운 근육부위에 주사한다(1일 1g을 초과하여서는 안된다).
 3. 조제후 즉시 투여한다 (1시간 이내). 주의: 근육주사용으로 조제한 용액을 정대로 정맥주사해서는 안된다.
 주사제는 반드시 투여전에 이물이나 변색부위를 육안으로 관찰하여야 한다. 이 약을 녹인 용액은 무색 내지 옅은 황색이며, 이 범위 내에서 색상의 차이는 약물의 효과에 영향을 주지 않는다

<전문의약품>

465606758

■사용상의 주의사항

- 경고
 - 1) 베타 락탐계 약물을 투여받은 환자중에서 때때로 중대한 치명적 과민반응(아나필락시스 반응)이 보고되었다. 이러한 반응은 다양한 항원에 대한 과민반응의 병력을 가진 환자의 경우 발생될 가능성이 더욱 높았다. 또한 메니실린에 과민반응의 병력을 가진 환자에게 다른 베타 락탐계 약물을 투여하였을 때, 중증의 과민반응이 나타났다는 보고가 있었다. 따라서 이 약을 투여하기 전에 환자가 메니실린, 세팔로스핀린, 다른 베타 락탐계 약물 및 기타 항원에 대하여 이전 에 과민반응을 나타낸 적이 있었는지 주의깊게 조사하여야 한다. 만약 이 약에 대해 알러지 반응이 나타날 경우 이 약의 투여를 즉시 중단한다. 중대한 아나필락시스 반응이 나타날 경우 즉각적인 응급조치(에피네프린, 산소, 스테로이드 정맥주사, 기도삽관 등 기도 처치)등을 취해야 한다. 이외에도 다른 치료약물을 투여할 수도 있다.
 - 2) 이 약의 투여시 발작, 기타 중추신경계 이상반응이 보고된 적이 있다. (3. 신중투여 및 4. 이상반응 항 참조)
 - 3) 이 약을 포함한여 거의 모든 항균제에 의해 위장성 대장염이 발생하였다는 보고가 있으며, 중증은 경증에서부터 생명을 위협하는 정도까지 다양하였다. 따라서 항균제 투여후 설사를 하는 환자의 경우 위장성 대장염을 고려할 필요가 있다.
 - 4) 항균제의 투여는 정상 장내세균총을 변화시킬 수 있으며, *Clostridium* 속 균종의 과도한 성장을 유도할 수 있다. 연구결과, *Clostridium difficile*에 의해 발생하는 독소가 "항균제-관련 대장염"의 주요한 원인인 것으로 알려졌다.
 - 5) 위장성 대장염으로 진단된 후에는 적절한 치료를 해야 한다. 경증인 경우에는 통상 이 약의 투여를 중단하면 회복될 수 있다. 중증도 내지 중증의 경우에는 수의 및 전해질, 단백질을 보충하거나, *Clostridium difficile*에 의한 대장염에 유효한 항균제의 투여를 고려해야 한다.
 - 6) 원인에 따르면, 이 약을 포함한 카바페뮴계 항균제를 발프로산(valproic acid) 또는 디발프로엑스나트륨(divalproex sodium)을 투여받은 환자에게 병용하였을 때, 발프로산 농도의 감소가 보고되었다. 이러한 약물상호작용으로 인해 발프로산 농도가 치료 농도 이하로 감소될 수 있으며, 이로 인해 발작의 위험이 높아질 수 있다. 발프로산 또는 디발프로엑스나트륨의 용량을 높이는 것이 약물 상호작용을 극복하는 데에 충분하지 않을 수 있다. 이 약과 발프로산 또는 디발프로엑스나트륨의 병용투여는 권장되지 않는다. 발프로산 또는 디발프로엑스나트륨으로 발작이 잘 조절되는 환자의 감염증 치료에는 카바페뮴계 외의 항균제 사용을 고려하여야 한다. 만약 이 약의 투여가 필요할 때에는 혈중 발프로산의 농도를 모니터링하며, 추가적인 항경련 요법을 고려하여야 한다 (6. 약물상호작용 항 참조)
 - 7) 이 약의 근육주사시 희석제로 염산리도카인 용액이 사용되므로, 염산리도카인에 대한 첨부문서를 참고한다.

- 다음 환자에는 투여하지 말 것
 - 1) 이 약의 성분 혹은 동일한 계열의 다른 약물에 과민증이 있는 환자.
 - 2) 베타 락탐계 약물에 아나필락시스 반응의 병력이 있는 환자.
 - 3) 이 약의 근육주사시 희석제로 염산리도카인 용액이 사용되므로, 아마이드계열의 국소마취제에 과민증이 있는 환자에게는 이 약을 근육주사하여서는 안된다.
- 다음 환자에는 신중히 투여할 것
 - 1) 성인 환자를 대상으로 한 임상시험에서 이 약과의 관련성과 상관없이 시험기간 및 14일간 추적조사동안 환자의 0.5%에서 발작이 보고되었다(4. 이상반응 항 참조). 이 이상반응은 중추신경계질환에 뇌손상 혹은 발작의 병력 및/또는 신기능 저하 환자에서 더욱 빈번하게 발생하였다. 따라서 발작증상을 일으킬 인자가 알려진 환자에서는 권장용량을 충실히 지킬 것이 요구되며, 발작전환이 있는 환자는 항경련제 투여를 지속하여야 한다. 국소성 진전, 간대성 근경련, 혹은 발작이 발생한 경우에는 신중하게으로 검사하여 입원하지 않은 경우라면 항경련제 요법을 받아야 하고, 이 약을 감량할 것인지 이 약의 투여를 중단할 것인지 결정하기 위하여 이 약의 용량을 검토하여야 한다.
 - 2) 신부전환자: 이 약의 투여시 용량을 조절하여야 한다(용법·용량 항 참조).
- 이상반응
 - 1) 성인 임상시험에서 1954명의 환자가 이 약을 투여받았다; 및 임상시험에서는 이 약의 투여후 적절한 경우 항균제에 교체되었다. 임상시험에서 보고된 이상반응의 빈도별은 경증 내지 중증도이었으며, 이상반응으로 인하여 이 약의 투여를 중단한 환자는 전체 중 4.7%이었다. 다음 표은 임상시험에서 1.0% 이상의 환자에서 발생한 이상반응을 나타낸 것이다. 경구 항균제로 교체한 환자를 포함하여 이 약을 투여받은 모든 환자에서 약력과 관련된 것으로 가장 빈번하게 보고된 이상반응은 설사(6.5%), 주사부위 혈관 합병증(3.7%), 구역(3.1%), 두통(2.2%), 진jem(2.1%), 정맥염/혈정장정맥염(1.3%), 구토(1.1%)이었다.

표 1. 임상시험에서 투여기간 및 14일 추적기간동안 이 약을 투여받은 성인 환자 1.0% 이상에서 보고된 이상반응의 발생빈도(%)

이상반응	이 약* 1 g/일 (N=802)	Piperacillin/Tazobactam* 3,975 g, 6/6시간마다 (N=774)	이 약† 1 g/일 (N=1152)	Ceftriaxone† 1.3g은 2 g/일 (N=942)
국소				
혈관의 염증	1.9	1.7	0.7	1.1
주사부위 합병증	7.1	7.9	5.4	6.7
정맥염/혈정장정맥염	1.9	2.7	1.6	2.0
전신				
무기력/피로	1.2	0.9	1.2	1.1
사망	2.5	1.6	1.3	1.6
부종/종창	3.4	2.5	2.9	3.3
발열	5.0	6.6	2.3	3.4
복통	3.6	4.8	4.3	3.9
홍통	1.5	1.0	1.0	2.5
혈압상승	1.6	1.4	0.7	1.0
혈압강하	2.0	1.4	1.0	1.2
빈맥	1.6	1.3	1.3	0.7
유산현류	1.6	0.9	1.1	0.6
구강 칸디다증	0.1	1.3	1.4	1.9
변비	4.0	5.4	3.3	3.1
설사	10.3	12.1	9.2	9.8
소화불량	1.1	0.6	1.0	1.6
구역	8.5	8.7	6.4	7.4
구토	3.7	5.3	4.0	4.0
다리 붓종	1.1	0.5	0.4	0.3
발산	1.4	1.3	0.8	1.2
정신상태 변화†	5.1	3.4	3.3	2.5
어지러움	2.1	3.0	1.5	2.1
두통	5.6	5.4	6.8	6.9
발열	3.2	5.2	3.0	4.1
기침	1.6	1.7	1.3	0.5
호흡곤란	2.6	1.8	1.0	2.4
인두염	0.7	1.4	1.1	0.6
수포음/전성수포음	1.1	1.0	0.5	1.0
호흡장애	1.0	0.4	0.2	0.2
혼란	1.6	1.7	1.2	1.2
기려움증	2.0	2.6	1.0	1.9
발진	2.5	3.1	2.3	1.5
결膜炎	1.4	1.0	3.3	3.7

* 제Ⅱb/Ⅲa상 복장성 복부내 감염, 복장성 피부 및 피부조직 감염, 급성 골반 감염에 대한 임상시험 포함.

† 제Ⅱb/Ⅲa 지역사회획득성폐렴, 복장성 요로감염 및 제Ⅱa상 임상시험 포함

‡ 동요, 혼란, 방향감각 상실, 인지능력의 저하, 정신상태의 변화, 기면, 혼미 등

복부내 감염 합병증 환자를 대상으로 한 임상시험에서 이 약을 투여받은 환자에서 4.7%(15/316), 대조약을 투여받은 환자에서 2.6%(8/307)가 사망하였으나, 사망한 환자들은 중대한 합병증과 중증 감염증으로 인하여 사망한 것이며, 시험자의 판단으로 이 약과의 연관성은 없다고 여겨졌다. 임상시험에서 시험기간 및 14일간 추적조사동안 이 약을 투여받은 환자의 0.5%, Piperacillin/Tazobactam을 투여받은 환자의 0.3%, ceftriaxone을 투여받은 환자의 0%에서 발작이 보고되었다(3. 신중투여 항 참조). 이 약을 투여받은 환자에서 0.1% 이상의 빈도로 보고된 기타 이상반응은 다음과 같다:

- 전신: 무균성증, 통증, 오한, 패혈증, 패혈성충, 말초 통증, 림프관염, 피사, 칸디다증, 체중감소, 안면 부종, 주사부위 경화, 주사부위 통증, 측복부 통증, 실신.
- 신혈관계: 심부전, 혈중, 심박정지, 서맥, 부정맥, 심방세동, 심실상, 실실 빈맥, 빈맥, 뇌경막하 출혈.
- 소화기계: 위장관 출혈, 식욕부진, 고장, *C. difficile*로 인한 설사, 구내염, 안하곤란, 지질, 정맥색, 담석증, 십이지장염, 식도염, 위염, 창상, 구강 궤양, 위 경련, 유문협착증.
- 신경정신계: 신경과민, 발작(1.경고 및 3. 신중투여 항 참조), 진전, 우울, 감각감퇴, 경축, 감각이상, 공격적 성향, 어지러움.
- 호흡기계: 흉막삼출, 저산소혈증, 기관지 수축, 인두불편감, 비출혈, 흉막박열, 천식, 각혈, 말골질, 발작성증.
- 피부 및 피부부속기계: 발한, 피부부염, 발진, 종창, 무드러기.
- 특수감각: 미각이상.
- 비뇨기계: 신부전, 혈뇨/무뇨, 질소양증, 혈뇨, 뇨저류, 방광기능이상, 질칸디다증, 외음부결열.

289명의 성인 당뇨병환자를 대상으로 당뇨병성 족부감염 치료를 위해 이 약을 투여한 임상시험 결과 이상반응 양상은 이전 임상시험에서 관찰된 것과 전반적으로 유사하였다. 476명의 성인환자를 대상으로 직장절장수술로 인한 수술부위 감염을 예방하기 위해 이 약 1g을 수술 전 투여한 임상시험 결과 비경구 요법 중 발생한, 이전 임상시험에서 나타나지 않았으며 약물과 관련된 것으로 가장 빈번한 이상반응은 동서맥이었다 (발생률: 0.1% - 1.0. %).

20. 소아

임상시험에서 384명의 환자가 이 약을 투여받았다; 및 임상시험에서는 이 약의 투여후 적절한 경우 항균제에 교체되었다. 소아 환자에서 나타난 이상반응은 전 빈적으로 성인과 유사하였다. 다음 표2는 임상시험에서 1.0% 이상의 환자에서 보고된 이상반응을 나타낸 것이다. 경구 항균제로 교체한 환자를 포함하여 이 약을 투여받은 소아환자에게 약물과 관련된 것으로 가장 빈번하게 보고된 이상반응은 설사(6.5%), 주사부위 통증(5.5%), 주입부위 홍반(2.6%), 구토(2.1%)였다.

이상반응	이 약*† (N=384)	Ceftriaxone* (N=100)	Ticarcillin/Clavulanate† (N=24)
국소			
주입부위 홍반	3.9	3.0	8.3
주입부위 경화	1.0	1.0	0.0
주입부위 통증	7.0	4.0	20.8

표 2. 임상시험에서 투여기간 및 14일 추적기간동안 이 약을 투여받은 소아환자 1.0% 이상에서 보고된 이상반응의 발생빈도(%)

주입부위 정맥염	1.8	3.0	0.0
주입부위 종창	1.8	1.0	4.2
주입부위 열감	1.3	1.0	4.2
전신			
복통	4.7		4.2
상부 복통	1.0	2.0	0.0
변비	2.3		0.0
설사	11.7	17.0	4.2
연변	2.1	0.0	0.0
구역	1.6	0.0	0.0
구토	10.2	11.0	8.3
발열	4.9	6.0	8.3
복부양	1.0	0.0	4.2
단순조진	1.0	1.0	4.2
비인두염	1.6	6.0	0.0
상기도감염	2.3	3.0	0.0
바이러스성인두염	1.6	0.0	0.0
체온저하	1.0	1.0	0.0
어지러움	1.6	0.0	0.0
두통	4.4	4.0	0.0
기침	4.4	3.0	0.0
천식	1.0	0.0	0.0
피부염	1.6	1.0	0.0
가려움증	1.0	0.0	0.0
기저귀파부염	2.7	2.0	0.0
발진	4.9	4.0	8.3

* 제III상 복잡성 피부 및 피부조직 감염, 지역사회 획득성 폐렴, 복잡성 요로감염에 대한 임상시험 포함. 이 임상시험에서 생후 3개월에서 12세 소아 환자는 이 약 (1일 2회 15 mg/kg 정맥투여, 1일 최대투여용량 1g) 또는 ceftriaxone (50 mg/kg/일을 2회 분할 정맥투여, 최대투여용량 2 g를 투여받은, 13세에서 17세 환자)는 이 약 1일 1회 1g을 정맥투여받거나 ceftriaxone 50 mg/kg/일을 1일 1회 정맥투여받은.

† 제III상 급성골관막염, 복잡성 복부내 감염에 대한 임상시험 포함. 이 임상시험에서 생후 3개월에서 12세 소아 환자는 이 약 (1일 2회 15 mg/kg 정맥투여, 1일 최대투여용량 1 g)을 투여받은, 13세에서 17세 환자는 이 약 (1일 1회 1g)을 정맥투여받거나 ticarcillin/clavulanate (60 kg 미만인 환자는 50 mg/kg, 60 kg 초과인 환자는 3.0 g을 1일 4회 내지 6회를 투여받은.

이 약을 투여받은 환자에서 0.5% 초과 1.0% 미만의 빈도로 보고된 기타 이상반응을 발현부위로 아래에 분류하였다.:

- 일관성에 및 투여부위 상태: 흉통, 주입부위 가려움증
- 감염: 칸디다증, 이물, 경구 칸디다증
- 대사 및 영양: 식욕 감소
- 근육계 및 결합조직장애: 관절통
- 신장계 장애: 기면
- 정신계 장애: 불안증
- 생식계 및 유방장애: 생식기 발진
- 호흡기계, 흉부 및 종격장애: 흉막삼출, 비염, 콧물
- 피부 및 파하조직 장애: 아토피성 피부염, 홍반성 발진, 피부손상
- 혈관 장애: 정맥염

3) 시판후 조사: 다음 이상반응이 시판 후 사용에서 보고되었다.

- 면역계: 아나필락시스 반응을 포함한 과민증
- 정신계: 정신 상태 변화 (조조, 공작, 실망, 지남력장애, 정신장애 변화 포함)
- 신경정신계: 운동이상, 환각, 간대성근경련, 떨림
- 피부 및 파하조직계: 두드러기, 호산구 증가증 및 전신 증상을 동반한 약물성 발진(DRESS 증후군)

4) 임상검사상 이상반응:

- 1) 성인

임상시험에서 이 약을 투여받은 성인환자의 1.0% 이상에서 보고된 임상검사상 이상반응은 다음 표3과 같다. 임상시험에서 경구 항균제로 교체한 환자를 포함, 이 약을 투여받은 모든 성인환자의 1.0% 이상에서 투여기간동안 보고된 약물과 관련된 임상검사상 이상반응은 ALT 상승(6.0%), AST 상승(5.2%), 혈청 alkaline phosphatase 상승(3.4%), 혈소판수 증가(2.8%), 호산구 상승(1.1%) 등이었다. 임상검사상 이상반응으로 인하여 이 약의 투여를 중단한 환자는 0.3% 이었다.

표3. 임상시험에서 투여기간 및 14일 추적기간동안 이 약을 투여받은 성인환자의 1.0% 이상에서 보고된 임상검사상 이상반응의 발생빈도(%)

임상검사상 이상반응	이 약 1g/일 (N=766)	Piperacillin/Tazobactam 3.375g 매6시간마다 (N=755)	이 약 1g/일 (N=1122)	Ceftriaxone 1 혹은 2g/일 (N=920)
ALT 상승	8.8	7.3	8.3	6.9
AST 상승	8.4	8.3	7.1	6.5
혈청 알부민 감소	1.7	1.5	0.9	1.6
혈청 alkaline phosphatase 증가	6.6	7.2	4.3	2.8
혈청 크레아티닌 증가	1.1	2.7	0.9	1.2
혈청 증가	12	2.3	1.7	2.0
혈청 칼륨 감소	1.7	2.8	1.8	2.4
혈청 칼륨 증가	1.3	0.5	0.5	0.7
총 혈청 빌리루빈 증가	1.7	1.4	0.6	1.1
호산구 증가	1.1	1.1	2.1	1.8
헤마토크릿 감소	3.0	2.9	3.4	2.4
헤모글로빈 감소	4.9	4.7	4.5	3.5
혈소판수 감소	1.1	1.2	1.1	1.0
혈소판수 증가	6.5	6.3	4.3	3.5
호중구 감소	1.0	0.3	1.5	0.8
프로트롬빈 시간 증가	1.2	2.0	0.3	0.9
백혈구 감소	0.8	0.7	1.5	1.4
노출 적혈구 증가	2.5	2.9	1.1	1.0
노출 백혈구 증가	2.5	3.2	1.6	1.1

* 임상검사상 이상반응이 나타난 환자/본 임상검사를 실시한 환자수

† 1개 이상의 임상검사를 실시한 환자수

‡ 제III/IV상 복잡성 복부내 감염, 복잡성 피부 및 피부 조직 감염, 급성 골반 감염에 대한 임상시험 포함.

§ 제III/IV상 지역사회획득성폐렴, 복잡성 요로감염 및 제IIa상 임상시험 포함.

임상시험에서 이 약을 투여받은 환자중 0.1% ~ 1.0%에서 투여기간동안 보고된 기타 임상검사상 이상반응: 혈중요소질소(BUN), 직접/간접 혈청 빌리루빈, 혈청나트륨, 당혈구, PTT(partial thromboplastin time) 신장 삼피세포의 증가, 혈청 중탄산염(bicarbonate) 감소, 289명의 성인 당뇨병환자를 대상으로 당뇨병 주부감염 치료를 위해 이 약을 투여한 임상시험 결과 임상검사상 이상반응 양상은 이전 임상시험에서 관찰된 것과 전반적으로 유사하였다.

476명의 성인환자를 대상으로 직장결장수술로 인한 수술부위 감염을 예방하기 위해 이 약 1g을 수술 전 투여한 임상시험 결과 비정규 요법 중 발생한 약물과 관련된 추가적인 임상검사상 이상반응은 없었다.

(2) 소아

임상시험에서 이 약을 투여받은 소아환자의 1.0% 이상에서 보고된 임상검사상 이상반응은 다음 표4와 같다. 임상시험에서 경구 항균제로 교체한 환자를 포함, 이 약을 투여받은 모든 소아환자의 2.0% 이상에서 투여기간 동안 보고된 약물과 관련된 임상검사상 이상반응은 호중구수 감소(3.0%), ALT 상승(2.2%), AST 상승(2.1%) 이었다.

표 4. 임상시험에서 투여기간 및 14일 추적기간동안 이 약을 투여받은 소아환자의 1.0% 이상에서 보고된 임상검사상 이상반응의 발생빈도(%)

임상검사상 이상반응	이 약 (n=379)	Ceftriaxone (n=97)	Ticarcillin/Clavulanate (n=24)
ALT 상승	3.8	1.1	4.3
Alkaline Phosphatase 증가	1.1	0.0	0.0
AST 상승	3.8	1.1	4.3
호산구수 증가	1.1	2.1	0.0
호중구수 감소	5.8	3.1	0.0
혈소판수 증가	1.0	0.0	8.7

* 임상검사를 실시한 환자 중 임상검사상 이상반응이 나타난 환자 백분율: 300명 이상 검사를 실시하였음.

† 1개 이상의 임상검사를 실시한 환자수

임상시험에서 이 약을 투여받은 환자중 투여기간동안 0.5% ~ 1.0%에서 보고된 기타 임상검사상 이상반응: 백혈구수 감소, 단백뇨.

5) 국내 시판 후 임상시험

국내에서 성인 총 271명을 대상으로 복잡성 요로감염에 대하여 사용성적 조사 이의 별도로 시판 후 임상시험이 실시되었다. 이 시험에서 약물과의 인과관계와 상관없이 투여기간 및 14일 추적기간 동안 이 약 투여군 88명(66.7%), 세프트리악손 투여군 92명(68.2%)가 감염증상을 보고하였다. 이 시험에서의 안전성 결과는 이전에 보고된 임상시험 및 시판 후 사용에서의 안전성 프로파일과 유사하였다. 이 약 투여군에서 보고된 이상반응 중 예상하지 못한 약물 관련 이상반응은 경련 1건

(0.8%) 및 골반내감염 1건(0.8%)이었다.

6) 국내 시판 후 조사결과

국내에서 제3상사를 위하여 6년 동안 3,043명의 환자를 대상으로 실시한 시판 후 조사결과 유해사례 발현율은 인과관계와 상관없이 6.57%(200명/3,043명, 311건)로 보고되었으며, 주로 관찰되는 유해사례는 발열 1.38%(42명/3,043명), 패혈성 속 0.79%(24명/3,043명), 설사 0.56%(17명/3,043명), 폐렴, 패혈증 각 0.43%(13명/3,043명), 정신 상태 변화 0.39%(10명/3,043명)이었다.

약물과의 인과관계를 배제할 수 없는 유해사례(약물유해반응)발현율은 1.41%(43명/3,043명, 50건)로 다음과 같다: 발열 0.43%(13명/3,043명), 설사, 발진 각 0.20%(6명/3,043명), 구역 0.10%(3명/3,043명), 트랜스아미나제 상승, 경련, 흉만 각 0.07%(2명/3,043명), 오한, 구토, 부종, 변비, 혈중 크레아티닌 증가, 간효소 상승, 정신 상태 변화, 불면증, 구진, 가려움증, 혈소판 감소증, 부정맥, 심실외빈맥, 저혈당증, 과민 각 0.03%(1명/3,043명).

이 중 중대한 약물유해반응은 경련, 심실외빈맥, 설사, 발진 각 0.03%(1명/3,043명)이었고, 예상하지 못한 약물유해반응은 간효소 상승, 저혈당증, 구진, 과민 각 0.03%(1명/3,043명)이었다.

5. 일반적 주의

1) 다른 항균제와 마찬가지로 이 약을 장기간 투여하였을 때는 이 약에 감수성이 없는 미생물의 과도한 증식을 유발시킬 수 있다. 이 약을 투여하는 동안 환자의 상태를 지속적으로 관찰하여야 하며, 만약 균교대감염이 관찰되면 적절한 조치를 취하여야 한다.

2) 감수성균에 의한 감염이거나 그러한 균으로 상당히 의심되는 감염이 아닌 경우 또는 예방의 목적으로 이 약을 처방하는 것은 환자에게 유익하지 않을 수 있으며 약물내성균의 발생 위험을 증가시킨다. 약물내성균의 발생을 감소시키고 이 약과 다른 항균제의 유효성을 지속시키기 위해 이 약에 감수성이 있는 균으로 인한 감염이 아니라 그러한 균으로 상당히 의심되는 감염에 한하여 치료나 예방의 목적으로 이 약을 사용하여야 한다. 예방결과와 감수성 정보가 확인된 후에는 그에 따라 항균제를 선택하거나 변경하는 것을 고려해야 한다. 이러한 정보가 없는 경우 그 지역의 역학이나 감수성 양상에 대한 정보가 이 약을 경험적으로 선택하는데 도움이 될 수 있다.

3) 이 약을 그루주사할 때는 혈관내로 주사하지 않도록 주의하여야 한다.(용법·용량 항 참조) 이 약의 근육주사시 희석제로 염산리도카인 용액이 사용되므로, 염산 리도카인에 대한 첨부문서를 참고한다.

4) 이 약은 배타리탐계 항균제와 유사한 독성을 가지므로, 장기간 투여시에는 신장, 조혈계등 장기의 기능을 주기적으로 검사하는 것이 바람직하다.

5) 이 약은 투여량 1.0g 당 약 6.0mEq(약 137mg)의 나트륨을 포함하므로, 나트륨 조절 식이 환자는 이를 고려해야 한다.

6. 약물상호작용

1) 이 약과 Probenecid(500mg, 6시간마다 경구투여)를 병용하였을 때, probenecid가 이 약의 세포관 능동분비와 경쟁하여 이 약의 노주 배설을 억제한다. 따라서 Probenecid는 이 약의 AUC를 25% 증가시켰으며, plasma 및 renal clearance를 각각 20%, 35% 감소시켰다. 반감기는 4.0시간에서 4.8시간으로 증가시켰다. 그러나 이 약의 반감기에 미치는 영향은 각기 때문에, 이 약의 반감기를 연장시키기 위하여 Probenecid를 병용하는 것은 바람직하지 않다.

2) In vitro 시험에서 이 약은 P-glycoprotein을 매개로 하는 digoxin 혹은 vinblastine의 수송을 억제하지 않았으며, P-glycoprotein을 매개로 하는 수송의 기질 이 아니었다. 또한 사람의 간 마이크로솜을 이용한 in vitro 시험에서 이 약은 주요한 6종의 cytochrome P450(CYP) 효소(A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4)에 의해 매개되는 대사를 억제하지 않았다. 따라서 이 약은 P-glycoprotein을 매개로 하는 약물의 배설 혹은 CYP에 의한 약물의 대사 등을 억제하는 기전의 약물상호작용은 없을 것으로 여겨진다.

3) Probenecid의 특정한 약물과의 상호작용은 연구되지 않았다.

4) 문헌에 따르면, 이 약 등의 카바페넴계 항균제를 발프로산 또는 디발프로엑스나트륨을 투여받은 환자에게 병용투여했을 때, 발프로산 농도의 감소가 보고되었다. 이러한 약물 상호작용으로 인해 발프로산 농도가 치료 농도 이하로 감소될 수 있으며, 이로 인해 발작의 위험이 높아질 수 있다. 약물상호작용의 작용기전은 명확히 밝혀지지 않았으나, in vitro 및 동물시험 자료를 통해 발프로산의 글루쿠로니이드 대체제(VPA-g)가 가수분해되어 발프로산으로 전환되는 것을 카바페넴계제 저해함으로써, 발프로산의 혈중 농도를 감소시키는 것으로 생각된다(1, 경고 항 참조).

7. 임부, 수유부, 소아, 고령자 및 간장애 환자에 대한 주의

1) 임부에 대한 주의

마우스 및 랫드에게 정맥으로 700mg/kg/day 용량(마우스의 경우, 체표면적에 근거하여 사람의 권장용량인 1g의 3배 용량, 랫드의 경우 혈중 AUC에 근거하여 사람의 권장용량인 1g의 1.2배 용량)까지 투여하고 태자의 외외기형, 내장기형, 골격기형 등을 측정하였을 때, 발생독성의 증가는 없었다. 그러나 마우스에서 700mg/kg/day 용량 투여시, 태자의 제중장소와 전미를 측추는 골형성 감소가 관찰되었다. 이 약은 랫드에서 태반을 통과하였다. 그러나 임부를 대상으로 한 적절한 비교임상시험은 없다. 동물생식시험이 항상 사람에서의 반응을 예측할 수는 없으므로, 임신시에는 이 약물이 반드시 필요하다 고 판단되는 경우에만 신중히 투여한다.

2) 수유부에 대한 주의

이 약은 사람의 모유중으로 배설되므로 이 약을 수유부에 투여할 때는 주의하여야 한다. 수유부에게는 이 약물의 유익성이 위험성을 상회한다고 판단되는 경우에만 투여한다.

3) 소아에 대한 주의

생후 3개월에서 17세의 환자에 대한 이 약의 안전성과 유효성은 다음 임상시험의 자료에 근거하여 아래 감염증에 대해서 확립되었다. : 성인에서의 적절한 대조임상시험, 소아환자에서의 약동학시험, 생후 3개월에서 17세 환자에서의 활성기 대조임상시험.

- 복잡성 복부내 감염
- 복잡성 피부 및 피부조직 감염
- 지역사회 획득성 폐렴
- 복잡성 요로감염
- 급성 골반 감염

이 약은 생후 3개월 미만의 영아에 대한 자료는 없으므로 생후 3개월 미만의 영아에게는 권장되지 않는다.

이 약은 뇌척수액으로 충분히 통과하지 못하므로 소아의 수막염 치료에는 권장되지 않는다.

4) 고령자에 대한 주의

제III/IV상 임상시험에서 이 약을 투여받은 1835명의 환자중 대략 26% 가 65세 이상이였으며, 75세 이상은 약 12% 이었다. 이 약의 유효성 및 안전성은 고령자(65세 이상)와 젊은 연령층간에 차이가 없었다. 그의 임상경험에서도 고령자와 젊은 연령층간에 차이는 보고된 바 없으나, 일부 고령자에서 감수성이 증가할 가능성은 배제할 수 없다.

이 약은 신장으로 대부분 배설되므로, 신장애환자의 경우 이 약에 의한 독성반응의 위험성이 커질 수 있다. 고령환자는 신기능이 저하될 가능성이 있으므로, 용량 설정시 주의하여야 하며 신장기능을 계속 관찰할 필요가 있다.(용법·용량 항 참조)

5) 간장애 환자

간장애 환자에서 이 약의 약동학은 확립된 바 없다. 총 임상시험에서 이 약 1g을 투여받은 환자 37명과 대조약을 투여받은 환자 36명이 Child-Pugh Class A, B, 혹은 C 간장애로 진단받았으며, 간장애환자에서 이상반응의 발생율은 이 약 투여군과 대조약 투여군에서 유사하지 나타났다.

8. 과량투여시의 처리

1) 이 약의 과량투여시 처리법에 관한 특별한 정보는 없으며, 이 약은 의도적으로 과량투여할 가능성이 적다. 이 약을 건강한 성인에게 30분 동안 2g, 또는 1-2시간동안 3g을 정맥투여하였을 때, 구역의 발생율이 증가하였다. 성인을 대상으로 한 임상시험에서 부주의로 24시간동안 1g씩 3회 투여받은 환자는 설사와 일시적인 이 지러움을 나타냈다. 소아환자를 대상으로 한 임상시험에서 40 mg/kg으로 최대 2 g까지 단회 정맥투여한 결과 독성이 나타나지 않았다.

2) 과량투여한 경우 이 약의 투여를 중단하고 이 약이 노드 완전히 배설될 때까지 일반적 치료를 제공하여야 한다.

3) 이 약은 혈액투석으로 제거될 수 있다. 말기 신부전환자에서 투여주자 혈액투석(4시간)을 실시하였을 때 이 약의 총량에 대한 plasma clearance가 30% 증가하였 다. 그러나, 과량투여시 혈액투석의 유용성은 밝혀진 바 없다.

9. 저장상의 주의사항

조제전: 25℃ 이하 보관

주입액 조제후: 0.9% 염화나트륨주사액에 희석한 후에는(용법·용량중 9. 주사액의 조제 항 참조) 실온(25℃)에서 6시간동안 보관하거나, 냉장 보관시(5℃)에는 24 시간동안 보관할 수 있으며 냉장에서 꺼낸 후에는 4시간 이내에 사용하여야 한다. 주입액은 얼리지 말아야 한다.

10. 기타: 동물 독성 시험

1) 이 약의 장기간 발암성 동물시험은 수행된 바 없다.

2) 이 약은 다음 시험에서 돌연변이원성 및 유전독성을 나타내지 않았다: 랫드 간세포에서 알칼리 추출분석(alkaline elution/rat hepatocyte assay), CHO 세포에서 염색체 이상분석, TK6 human lymphoblastoid 세포에서 돌연변이분석시험 등 체외(in vitro)시험; 마우스 소핵시험 등 체내(in vivo) 시험.

3) 마우스 및 랫드에서 정맥으로 700mg/kg/day(마우스의 경우, 체표면적에 근거하여 사람의 권장용량인 1g의 3배 용량, 랫드의 경우 혈중 AUC에 근거하여 사람의 권장용량인 1g의 1.2배 용량)까지 투여한 결과, 고미용, 생식력, 수태능 및 배태생존율에 영향을 미치지 않았다. 랫드에 대한 반복투여독성시험에서 투여부위의 자극성, 섬유증, 출혈, 염증이 관찰되었으며, 호중구수가 감소하였다.

☐ 포장단위	
1바이알	
☐ 저장방법	
밀봉용기, 실온(25℃ 이하) 보관	
☐ 유효기간	
외부포장에 표기	

※ 첨부문서에 기재되지 않은 이상반응이 나타날 경우 의사나 약사 또는 식품의약품안전청(http://ezdrug.kdca.go.kr)에 알려주시기 바랍니다.

※ 본 약품은 엄격히 품질관리를 필한 제품입니다. 유효기간이 경과되었거나 변질, 변색, 오염되거나 손상된 약품은 약국개설자 및 약품 판매업자에 한하여 교환하여 드립니다.

※ 이 약의 의사 또는 치료사의 처방에 의하여 사용될 수 있는 전문의약품입니다. 이 약의 올바른 사용법을 모르거나 이 약 및 질병에 대한 문헌사항이 있는 경우 의사·약사와 상담하시기 바랍니다.

※ 이 첨부문서의 작성일자 이후 변경된 내용은 홈페이지(www.msd-korea.com)나 전화로 문의하시면 확인하실 수 있습니다.

※ 의약품 용어설명 및 기타 자세한 의약품정보는 이지드레(http://ezdrug.kdca.go.kr) 의약품 정보를 참조하십시오.

※ 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관하십시오.

제조사
Laboratoires MSD—CHIBRET, Route de Marsat, RIOM—63963 CLERMONT FERRAND CEDEX 9—프랑스
 수입자
한국엠에스디(유)
 서울특별시 마포구 마포대로 163(공덕동)
 (지번주소 : 공덕동 168)
 전화 : (02) 331-2000
 465606758
 작성일자 2011년 4월 15일