

기타의 화학요법제(629)

크라비트[®] 정 250mg, 500mg

(레보플록사신)

제일크라비트정은 ofloxacin의 광학활성체인 (—)-S체, Levofloxacin을 함유(含有)한 퀴놀론계 경구용 항균제입니다.

이 약은 포도구균속, 폐렴구균, 화농성 연쇄구균, 용혈성 연쇄구균, 장구균속 등의 그람양성균 및 대장균, 세라치아속, 프로테우스속, 녹농균, 인플루엔자균 등의 그람 음성균에 대하여 광범위하고 강한 항균력을 나타낼 뿐만 아니라, 혐기성 균인 캄포스트렙토코카스속 외에 클라미디아 트라코마티스에 대하여도 항균력을 나타냅니다. 이 약은 경구투여 후 신속히 각 조직에 고농도로 이행하고, 축적되지 않으며, 미변화체(未變化體)로 대부분이 요중으로 배설됩니다. 임상적으로는 호흡기감염증, 요로·성기감염증, 장관감염증을 위시하여 외과, 부인과, 피부과, 이비인후과, 안과, 치과구강외과영역의 각종 감염증의 치료에 우수한 효과를 보입니다.

【원료약품의 분량】

구 분	크라비트정 250mg	크라비트정 500mg
이 약 1정	349.83mg 중	699.66mg 중
레보플록사신(KPC)	256.15mg (무수물로 250mg)	512.30mg (무수물로 500mg)

【성 상】

이 약 크라비트정 250밀리그램은 진분홍색의 장방형 필름코팅정입니다.
이 약 크라비트정 500밀리그램은 복숭아색의 장방형 필름코팅정입니다.

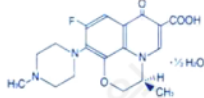
【레보플록사신의 이화학적 성질】

일반명 : Levofloxacin

약 호 : LVFX

화학명 : (—)-(S)-9-fluoro-2,3-dihydro-3-methyl-10-(4-methyl-1-piperazinyl)-7-oxo-7H-pyrido[1,2,3-*de*][1,4]benzoxazine-6-carboxylic acid hemihydrate

구조식 :



분자식 : C₁₈H₂₀N₄O₃ · ½ H₂O

분자량 : 370.38

용 점 : 222~230℃ (분해)

성 상 : 담황백색~황백색의 결정 또는 결정성 가루로 냄새는 없고 맛은 쓴다. 빙초산에 잘 녹고 물 또는 메탄올에 조금 녹으며 에탄올에 녹기 어렵고 에틸에는 거의 녹지 않습니다. 빛에 의해 변합니다.

【효능·효과】

(유요균종)

항생포도구균, 표피포도구균, 화농성연쇄구균, 폐렴연쇄구균, 헤모필루스 인플루엔자, 헤모필루스 파라인플루엔자, 폐렴 막대균, 모락셀라 카타랄리스, 클라미디아 뉴모니아, 레지오넬라 뉴모니아, 엔테로코커스 피칼리스, 엔테로박터 클로아카, 대장균, 프로테우스 미라빌리스, 녹농균, 세라티아 마르세센스, 마이코플라스마 뉴모니아

(작용증)

- 원내감염 폐렴
- 복합 피부 및 연조직 감염
- 지역사회감염 폐렴
- 만성기관지염의 급성 재균성 악화
- 급성 부비동염
- 경·중등도의 비복합성 피부 및 연조직 감염 : 고름집 연조직염, 종기, 농피증, 상처감염
- 만성 세균성 전립선염
- 경·중등도의 급성 신우신염을 포함한 복합요로감염
- 경·중등도의 단순요로감염

【용법·용량】

보통 성인 레보플록사신으로서 1일 1회 250~750 mg을 경구투여합니다.

1. 정상 신장기능(크레아티닌 청소율이 분당 80 mL 초과)인 환자

적 용 증	단회용량 및 투여간격	투여기간
원내감염 폐렴	750mg 24시간	7~14일
복합 피부 및 연조직 감염		10~14일
지역사회감염 폐렴		7일
만성 기관지염의 급성 재균성 악화	500mg 24시간	7일
급성 부비동염		10~14일
경·중등도의 비복합성 피부 및 연조직 감염		7~10일
만성 세균성 전립선염	250mg 24시간	28일
경·중등도의 급성 신우신염을 포함한 복합요로감염		10일
경·중등도의 단순요로감염		3일

2. 신장애 환자

1) 원내감염 폐렴, 복합 피부 및 연조직 감염

크레아티닌 청소율(ml/min)	초회용량	유지용량
50~80	용량조절할 필요 없음	
20~49	750mg	48시간마다 750mg
10~19	750mg	48시간마다 500mg
혈액·복막투석 환자	750mg	48시간마다 500mg

2) 지역사회감염 폐렴, 만성 기관지염의 급성 재균성 악화, 급성 부비동염, 경·중등도의 비복합성 피부 및 연조직 감염, 만성 세균성 전립선염

크레아티닌 청소율(ml/min)	초회용량	유지용량
50~80	500mg	24시간마다 250mg
20~49	500mg	24시간마다 250mg
10~19	500mg	48시간마다 250mg
혈액·복막투석 환자	500mg	48시간마다 250mg

3) 경·중등도의 급성 신우신염을 포함한 복합요로감염

크레아티닌 청소율(ml/min)	초회용량	유지용량
>20	용량조절할 필요없음	
10~19	250mg	48시간마다 250mg

4) 경·중등도의 단순요로감염 : 용량조절 할 필요 없음

【임상 약리학】

Levofloxacin을 1회 및 지속적으로 경구투여, 정맥주사(iv)하여 levofloxacin의 약물동태학적 파라미터를 평균±SD로 구한 값을 표1에 요약하였습니다.

표1. Mean±SD Levofloxacin PK Parameters

Regimen	C _{max} (μg/mL)	T _{max} (h)	AUC (μg·h/mL)	CL/F ¹ (mL/min)	Vd/F ² (L)	t _{1/2} (h)	CLR (mL/min)
Single dose							
250mg p.o. tablet ¹	2.8±0.4	1.6±1.0	27.2±3.9	156±20	ND	7.3±0.9	142±21
500mg p.o. tablet ^{1*}	5.1±0.8	1.3±0.6	47.9±6.8	178±28	ND	6.3±0.6	103±30
Multiple dose							
500mg q24h p.o. tablet ¹	5.7±1.4	1.1±0.4	47.5±6.7	175±25	102±22	7.6±1.6	116±31
500mg p.o. tablet single dose, effects of gender and age ²							
Male ³	5.5±1.1	1.2±0.4	54.4±18.9	166±44	89±13	7.5±2.1	126±38
Female ³	7.0±1.6	1.7±0.5	67.7±24.2	136±44	62±16	6.1±0.8	106±40
Young ⁴	5.5±1.0	1.5±0.6	47.5±9.8	182±35	83±18	6.0±0.9	140±33
Elderly ⁵	7.0±1.6	1.4±0.5	74.7±23.3	121±33	67±19	7.6±2.0	91±29
500mg p.o. single dose tablet, patients with renal insufficiency:							
CLCR 50-80 mL/min	7.5±1.8	1.5±0.5	95.6±11.8	88±10	ND	9.1±0.9	57±8
CLCR 20-49 mL/min	7.1±3.1	2.1±1.3	182.1±62.6	51±18	ND	27±10	25±13
CLCR 20 mL/min	8.2±2.6	1.1±1.0	263.5±72.5	33±8	ND	35±5	13±3
Hemodialysis	5.7±1.0	2.8±2.2	ND	ND	ND	76±42	ND
CAPD	6.9±2.3	1.4±1.1	ND	ND	ND	51±24	ND

¹ clearance/bioavailability

² volume of distribution/bioavailability

³ healthy males 18-53 years of age

⁴ healthy males 22-75 years of age

⁵ healthy females 18-80 years of age

⁶ young healthy male and female subjects 18-36 years of age

⁷ healthy elderly male and female subjects 66-80 years of age

*Absolute bioavailability: F=0.99±0.08 from a 500mg tablet and F=0.99±0.06 from a 750mg tablet;

ND=not determined.

흡수

Levofloxacin은 경구 투여후 신속히 완전하게 흡수되고 플라즈마 농도 최고점은 대개 경구 투여후 1-2시간만에 나타납니다. Levofloxacin 250mg정과 500mg정의 생체이용율은 양쪽 모두 99%였고, 이로 보아 경구로 투여했을 시 완벽히 흡수된다는 것을 알 수 있습니다. 건강한 지원자에게 levofloxacin을 투여량만큼 1회 정맥주사했을 때, 플라즈마 농도 최고치 평균±SD는 500mg은 60분후에 6.2±1.0μg/mL이고, 750mg은 90분후에 11.5±4.0μg/mL였습니다. Levofloxacin정제 투여는 생물학적으로 동등합니다.

Levofloxacin의 약물동태는 단일 및 반복적으로 경구와 iv로 투여했을때 선형적이면서 예측 가능한 결과를 보입니다. 하루 1회 500mg이나 750mg 투여한 경우 48시간 이내에 일정상태에 도달합니다. 하루 1회씩 수일간 경구 투여한 경우 최고 및 최저 플라즈마 농도 평균±SD는, 500mg인 경우는 각각 약 5.7±1.4 와 0.5±0.2μg/mL이고, 750mg을 투여한 경우는, 각각 8.6±1.9와 1.1±0.4μg/mL입니다. 하루 1회씩 여러 차례 정맥주사한 경우 최고 및 최저 플라즈마 농도평균±SD는, 500mg인 경우는 각각 6.4±0.8 와 0.6±0.2μg/mL이고, 750mg인 경우는 각각 12.1±4.1와 1.3±0.7μg/mL입니다.

음식과 함께 500mg의 levofloxacin을 경구투여했을 때에는 최고 농도를 보이는 시간이 약 1시간 가량 지연되어 나타났고 농도 수치는 정제로 투여한 경우는 14%가 감소하였습니다. 따라서, levofloxacin정은 음식과는 상관없이 투여할 수 있습니다. 정맥주사후 levofloxacin의 플라즈마 농도 프로파일은 동량(mg/mg)을 levofloxacin정제로 투여했을 때 관찰한 노출정도(AUC)와 유사하게 나타났고 또 비교할만한 결과가 나왔습니다. 결과적으로 경구 및 정맥 투여경로는 서로 혼용해 사용할 수 있는 것으로 간주할 수 있습니다.(다음 도표 참조)

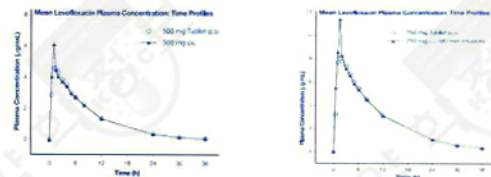


Figure 1

본문
Levofloxacin의 평균 분포 부피는 500mg과 750mg으로 각각 1회 및 수일간 투여했을 시 74-112L의 수치를 보였고 이는 신체 조직으로 넓게 퍼진다는 것을 말해줍니다. Levofloxacin은 투여 후 약 3시간만에 건강한 실험 대상자의 피부 조직과 수포액(blister fluid)에서 최고 수치에 도달합니다. 750mg과 500mg으로 건강한 대상자에게 1일-1회 수일간 levofloxacin경구 투여 후, 피부조직 생검과 플라즈마 AUC 비율은 약 2였고, 수포액과 플라즈마 AUC의 비율은 약 1이었습니다. Levofloxacin은 또 허파조직으로도 잘 침투합니다. 500mg 1회 경구투여 후 24시간 후에 허파조직에서의 농도는 대개 플라즈마 농도보다 2-5배 높았고 그 범위는 약 2.4-11.3 μ g/g였습니다. In vitro에서는 평형 투석법으로 분석했을 때 levofloxacin의 임상적으로 의미가 있는 혈청/플라즈마 농도 범위(1-10 μ g/mL)에 대해, 모든 동물실험에서 혈청 단백질에 24-38% 가량이 결합합니다. 사람의 경우는 Levofloxacin은 주로 혈청 알부민과 결합하고, Levofloxacin이 혈청 단백질과 결합하는 것은 약제의 농도와는 무관합니다.

대사

Levofloxacin은 입체화학적으로 혈청과 뇨에서 안정된 상태로 있고 대사적으로 거울상 이성질체인 D-ofloxacin으로 전환되지 않습니다. Levofloxacin은 인체내에서 제한된 대사 과정을 겪으며 변화되지 않은 약제의 형태로 소변으로 배출됩니다. 경구투여 후 48시간 이내에 소변에서 변화하지 않은 약제의 형태로 수거되며, 72시간이 되면 대변에서 약 4%미만도 검출이 됩니다. 복용한 약제의 약 5% 미만만이 소변에서 desmethyl과 N-oxide 대사산물의 형태로 수거되며, 이는 인체에서만 나타나는 대사산물이고 이 대사산물은 유의한 약리작용을 거의 나타내지 않습니다.

배설

Levofloxacin은 형태변화 없이 대부분이 소변으로 배출됩니다. 경구나 정맥내로 1회 혹은 수차례 투여한 Levofloxacin의 플라즈마 내 제거 반감기의 종말 평균값 범위는 약 6-8시간입니다. 신체제거율 및 신장의 청소율 범위는 각각 144-226 mL/min과 96-142 mL/min입니다. 사구체여과율을 증가하는 신장 청소율로 보아 levofloxacin이 사구체에서 여과되는 것 이외에도 모세관 분비를 통해 배출되고 있다는 것을 알 수 있습니다. Cimetidine이나 probenecid를 동반투여한 결과 levofloxacin은 사구체 여과율은 각각 약 24%와 35% 감소했고 이로 보아, Levofloxacin의 분비는 사구체 여과가 주 분비 수단인 것을 알 수 있습니다. Levofloxacin을 투여한 실험 대상자에서 바로 수거한 소변 샘플에서 levofloxacin 결정은 발견되지 않았습니다.

임상연구

원내 폐렴

임상적으로나 방사선학적으로 원내폐렴으로 기록되어 있는 성인 환자를 다 기간, 무작위, 개방형 임상 시험에 등록하여 7-15일간 경구로 levofloxacin(1일 750mg)을 투여한 후 levofloxacin(1일 750mg)을 정맥주사한 경우와 7-15일간 ciprofloxacin(1일 12시간 마다 750mg)을 경구로 투여한 후 imipenem/cilastatin(1일 6-8시간 마다 500-1,000mg)을 정맥주사한 경우와 비교하였습니다. Levofloxacin을 치료한 환자는 평균 7일의 정맥주사 치료(범위: 1-16일)를 받았습니다. 비교군을 치료한 환자는 평균 8일의 정맥주사 치료(범위: 1-19일)를 받았습니다. 전체적으로 임상적 및 미생물학적으로 의미있는 모 집단에서 경험에 기반해 levofloxacin은 93명 중 56명(60.2%)의 환자, 비교 약제의 경우는 95명 중 53명(56.1%)의 환자에게 치료를 시작하였습니다. 치료의 평균 기간은 levofloxacin은 7일, 비교약제 7일이었습니다. 임상 및 미생물학적으로 의미있는 Pseudomonas aeruginosa 감염환자의 경우, 17명 중 15명(88.2%)이 levofloxacin을 투여후에 ceftazidime(N=11)이나 piperacillin/tazobactam(N=4)를 투여받았고, 17명 중 16명(94.1%)은 비교약제를 투여한 후 aminoglycoside를 투여받았습니다. 전반적으로 임상 및 미생물학적으로 의미있는 환자를 대상으로, levofloxacin을 투여한 환자 93명 중 37명(39.8%)에게 vancomycin을 추가로 투여하였고, 비교약제를 투여한 94명 중 methicillin 내성이 있는 S.aureus 감염된 것으로 추정되는 28명(29.8%)환자에게도 vancomycin을 추가로 투여하였습니다. 임상 및 미생물학적으로 의미있는 환자의 치료 후 방문 시 임상적 성공률은(1차 연구의 종점(endpoint)은 치료를 마치고 3-15일 이후에 평가하였습니다.) levofloxacin은 58.1%, 비교 약제(Comparator)는 60.6%였고, 반응속도 차(levofloxacin-비교약제)의 95%CI는 [-17.2, 12.0]였습니다. 치료 후 방문 시 미생물학적 박멸률은 levofloxacin이 66.7%, 비교약제가 60.6%였습니다. 박멸률(levofloxacin-비교약제)의 95% CI는 [-8.3, 20.3]였고 병원균에 의한 임상 성공률 및 생물학적 박멸속도 결과는 다음과 같습니다.:

Pathogen	N	Levofloxacin No.(%) of Patients Microbiologic/Clinical Outcomes	N	Imipenem/Cilastatin No.(%) of Patients Microbiologic/Clinical Outcomes
MSSA*	21	14(66.7)/13(61.9)	19	13(68.4)/15(78.9)
P.aeruginosa*	17	10(58.8)/11(64.7)	17	5(29.4)/7(41.2)
S.marcescens	11	9(81.8)/7(63.6)	7	2(28.6)/3(42.9)
E.coli	12	10(83.3)/7(58.3)	11	7(63.6)/8(72.7)
K.pneumoniae*	11	9(81.8)/5(45.5)	7	6(85.7)/3(42.9)
H.influenzae	16	13(81.3)/10(62.5)	15	14(93.3)/11(73.3)
S.pneumoniae	4	3(75.0)/3(75.0)	7	5(71.4)/4(57.1)

*Methicillin-susceptible S.aureus.

*See above text for use of combination therapy.

The observed differences in rates for the clinical and microbiological outcomes may reflect other factors that were not accounted for in the study.

지역사회-획득 세균성 폐렴

7-14일 치료

지역사회-획득 세균성 폐렴으로 진단받은 성인 내원환자 및 외래환자를 두 개의 pivotal clinical study로 평가하였습니다. 첫번째 실험에서는 590명의 환자를 대상으로 예견성 다중 비병원 무작위 연구법으로 7-14일간 경구 혹은 정맥으로 500mg의 levofloxacin을 투여한 경우와, 7-14일간 1일 2회 500mg의 cefuroxime axetil을 경구로 투여한 후 ceftriaxone을 1-2g 정맥주사하거나 동일한 량을 2회로 나누어 1일 2회 투여한 경우와 비교하였습니다. 컨트롤 약물로 치료받은 환자가 비병원 병원균이 의심되거나 병원균 감염이 확실한 경우에는 erythromycin(erythromycin의 부작용이 있는 경우는 doxycycline)을 받도록 하였습니다. 치료기간, 치료 후 5-7일, 치료 후 3-4주에 걸쳐 임상 및 미생물학적 평가를 수행하였습니다. 본 연구에서 일차 효능 변이를 보인 치료 후 5-7일에 levofloxacin의 임상 성공률(치료+개선)은 컨트롤 집단(83%)보다 월등히 높게 나왔습니다.(95%) 반응속도(levofloxacin-비교군)의 95%CI는 [-6, 19]였습니다. 두번째 연구에서는 264명의 환자를 예견성 다중 비-비교 연구법으로 7-14일간 구강이나 정맥으로 1일 1회 500mg의 levofloxacin을 투여하였고, 임상적 의미가 있는 환자의 임상 성공률은 93%였습니다. 두 연구 모두에서 Chlamydia pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae, Legionella pneumophila로 인한 비정형 폐렴에 걸린 환자의 임상 성공률은 각각 96%, 96%, 70%였고, 각 연구의 미생물학적 박멸률은 다음과 같습니다.

Pathogen	No. Pathogen	Microbiologic Eradication Rate(%)
H.influenzae	55	98
S.pneumoniae	83	95
S.aureus	17	88
M.cattarrhalis	18	94
H.parainfluenzae	19	95
K.pneumoniae	10	100.0

지역사회-획득 세균성 폐렴

5일 치료

Levofloxacin의 단기 고농도 투여 시의 안전성 및 효능을 평가하기 위해, 528명의 미생물학적 및 방사선학적으로 경미에서 심각한 지역사회-획득 폐렴으로 진단받은 성인 외래 및 입원환자를 대상으로 이중맹검 무작위 예견성 다 기간 연구를 수행해 5일간 levofloxacin 750mg, 정맥 혹은 경구로 투여하거나 10일간 levofloxacin 500mg을 정맥과 경구로 투여하여 비교실험을 하였습니다. 임상적 의미가 있는 모 집단에서의 임상성공률(치료+개선)은 levofloxacin을 750mg 투여한군은 90.9%였고, levofloxacin 500mg투여군은 91.1%였습니다. 반응속도차(levofloxacin750-500)의 95%CI는 [-5.9, 5.4]였습니다. 임상적으로 의미있는 모 집단(동체 후 31-38일)에서 폐렴이 관찰된 환자는 levofloxacin 750mg투여군의 경우는 151명 환자중 7명, levofloxacin 500mg투여군은 환자 151명 중 7명이었습니다. 폐렴에 걸린 환자의 수가 적은 결과로 보아 이 결과로는 통계학적 유의성을 결정할 수 없었고 5일 투여한 대상의 미생물학적 효능은 감염 정도 별로 아래 표에 나타내었습니다.

Pathogen	Eradication rate
Penicillin susceptible S. pneumoniae	19 / 20
Haemophilus influenzae	12 / 12
Haemophilus para influenzae	10 / 10
Mycoplasma pneumoniae	26 / 27
Chlamydia pneumoniae	13 / 15

다제 내성 Streptococcus pneumoniae(MDRSP)*로 인한 지역사회-획득 폐렴

크라비트는 다제 내성이 있는 Streptococcus pneumoniae(MDRSP)*로 인한 지역사회-획득 폐렴의 치료에 효능을 보였습니다. MDRSP를 가진 미생물학적 의미가 있는 환자 40명중 38명의 환자(95.0%)가 치료 후 임상 및 미생물학적으로 치료에 성공을 거두었고, 임상 및 미생물학적 성공률은 아래 표에 나타내었습니다.

*MDRSP(다제 내성 Streptococcus pneumoniae)분리균주는 다음 항생제 중 둘 이상에 대한 내성을 가지는 균주입니다: penicillin(MIC $\geq$ 2 μ g/mL), 제2세대 cephalosporins, e.g., cefuroxime, macrolides, tetracyclines, trimethoprim/sulfamethoxazole.

Clinical and bacteriological Success Rates for Levofloxacin-Treated MDRSP-CAP Patients (Population - Valid for Efficacy)

Screening Susceptibility	Clinical Success		Bacteriological Success**	
	n/N ^a	%	n/N ^a	%
Penicillin-resistant	16 / 17	94.1	16 / 17	94.1
2 nd generation cephalosporin resistant	31 / 32	96.9	31 / 32	96.9
Macrolide-resistant	28 / 29	96.6	28 / 29	96.6
Trimethoprim/ Sulfamethoxazole resistant	17 / 19	89.5	17 / 19	89.5
Tetracycline-resistant	12 / 12	100	12 / 12	100

^an = the number of microbiologically evaluable patients who were clinical successes; N = number of microbiologically evaluable patients in the designated resistance group.

^bn = the number of MDRSP isolates eradicated or presumed eradicated in microbiologically evaluable patients; N = number of MDRSP isolates in a designated resistance group.

*MDRSP(다제 내성 Streptococcus pneumoniae)분리균주는 다음 항생제 중 둘 이상에 대한 내성을 가지는 균주입니다: penicillin(MIC $\geq$ 2 μ g/mL), 제2세대 cephalosporins, e.g., cefuroxime, macrolides, tetracyclines, trimethoprim/sulfamethoxazole.

**One patient had a respiratory isolate that was resistant to tetracycline.

cefuroxime, macrolides and TMP/AMX and intermediate to penicillin and a blood isolate that was intermediate to penicillin and cefuroxime and resistant to the other classes. The patient is included in the database based on respiratory isolate.

분리균주 모두가 모든 항미생물 테스트에서 내성을 보인 것은 아니고 성공률 및 박멸률은 아래표에 요약하였습니다.

Resistant *Streptococcus pneumoniae* clinical success and bacteriologic eradication rates

S.p. with MDRSP	Clinical Success	Bacteriologic Eradication
Resistant to 2	17/18 (94.4%)	17/18 (94.4%)
Resistant to 3	14/15 (93.3%)	14/15 (93.3%)
Resistant to 4	7/7 (100%)	7/7 (100%)
Resistant to 5	0	0
Bacteremia with MDRSP	8/9 (89%)	8/9 (89%)

피부 및 피부구조물의 복합감염

390명의 환자를 개방형 무작위 비교 실험에 등록하여 피부 및 피부구조물의 복합감염 연구를 하였습니다. 환자에게는 무작위로 levofloxacin 750mg (구강투여 후 정맥주사)이나 입증된 비교시험약물을 10±47일의 중간값 기간동안 투여하였습니다. 피부 및 피부구조물의 복합감염에서 예상했듯이, levofloxacin과 비교시험약물군을 대상으로 외과적 방법을 사용하였습니다. Levofloxacin 투여환자의 45%, 비교시험약을 투여환자의 44%에게 항생제 치료중이나 치료전에도 외과적 처치(절개 및 배출이나 죽은 조직절제술)를 하였고, 이 부분을 치료에 포함시켰습니다. 약물 임상 완료 2~5일 후 임상평가가 가능했던 대상자에 대한 전체적 성공률(개선이나 치료)은 levofloxacin 투여환자는 116/138(84.1%), 비교시험약을 투여환자는 106/132(80.3%)이었습니다. 성공률은 환자의 진단유형에 따라 큰 차이를 보였는데, 폐양에 감염된 환자는 68%의 성공률을 보였고, 감염된 상처 부위 및 농양이 있는 환자는 90%까지의 성공률을 보였습니다. 이 비율은 비교시험약물의 경우도 마찬가지였습니다.

급성 세균성 부비강염

Levofloxacin은 5일간 750mg 경구투여 또는 10-14일간 500mg 경구투여로 급성 세균성 부비강염(ABS) 치료에 효능이 있는 것으로 입증되었습니다. Levofloxacin의 단기 고농도 투여 시의 안전성 및 효능을 평가하기 위해, 임상 및 방사선허적으로 급성 세균성 부비강염으로 진단받은 780명의 성인의 외래환자를 대상으로 이중맹검 무작위 예전선 다기관 임상시험을 수행해, 5일간 levofloxacin 750mg을 경구로 투여한 결과와 10일간 levofloxacin 500mg을 경구로 투여한 결과를 비교하였습니다. 미생물학적으로 의미있는 모집단에 대한 임상성공률(ABS의 치료된 징후 및 증상이 완전히 해결되었거나 부분적으로 해결된 범위를 말하는 것으로 더 이상의 항생제 치료가 필요없는 상태를 말합니다.)은 치료를 확인하는 방문검사에서 levofloxacin 750mg 집단은 91.4% (139/152)였고, levofloxacin 500mg 집단은 88.6% (132/149)였습니다. (levofloxacin-ciprofloxacin의 95%CI는 [-4.2, 10.0]) 상악강(antrum)에서 샘플을 위한 미생물학적으로 의미있는 모집단에서의 병원균에 대한 임상성공률은 5일과 10일 치료후 22일째 치료확인 방문검사에서 나온 결과와 비표현한 하였습니다.

Pathogen	Levofloxacin 750mg x 5 days	Levofloxacin 500mg x 10 days
<i>Streptococcus pneumoniae</i> *	25/27 (92.6%)	26/27 (96.3%)
<i>Haemophilus influenzae</i> *	19/21 (90.5%)	26/27 (96.6%)
<i>Moraxella catarrhalis</i> *	10/11 (90.9%)	13/13 (100%)

*Note: Forty percent of the subjects in this trial had specimens obtained endoscopically. The efficacy data for subjects whose specimen was obtained endoscopically were comparable to those presented in the above table.

동물 약리학

Levofloxacin 및 다른 퀴놀론(quinolones)을 대부분의 종(species)에 처리했을 때 미성숙한 동물에 관절병증(arthropathy)을 일으킨다고 알려졌습니다. (경도참조) 미성숙한 개의 경우(생후 4-5개월), 7일간 levofloxacin 10mg/kg/day를 경구로 투여한 경우와 14일간 levofloxacin 4mg/kg/day를 정맥주사한 경우를 봤을 때, 관절병증 병변이 나타났습니다. 7일간 300mg/kg/day를 경구로 투여했을 때와 4주간 60mg/kg/day를 정맥투여했을 때 유년쥐(juvenile rat)에서 관절병증이 나타났습니다. 생후 3개월 된 비글견(beagle dog)에게 8일 또는 9일간 연속으로 경구투여하고 18주의 회복기를 두고 최종 집중량은 ≥2.5mg/kg(+)플라즈마 AUC와 비교치를 기준으로 한 잠재적인 치료용량(1,500mg, q24h)의 약2배)으로 했을 때, 근육격계에 임상징후가 나타났습니다. 10과 40mg/kg을 처리했을 때에는(각각 잠재적인 치료용량과 동일 및 3배 용량 대량), 윤활막염(synovitis)과 관절연골(articular cartilage) 병변이 관찰되었습니다. 전체 근육격계 임상징후는 5주간의 회복기 이후에 모두 사라졌습니다. 윤활막염은 18주의 회복기 후에 치료되었습니다. 그러나 관절연골 미란(erosion)과 연골병증(chondropathy)은 사라지지 않았습니다. 쥐로 ear swelling 테스트(귀에 염증을 일으킨)를 했을 때, levofloxacin은 ofloxacin과 유사한 광독성을 보였으나 다른 퀴놀론제제보다는 광독성 정도가 작았습니다.

쥐를 대상으로 한 정맥치방연구에서 결정도가 관찰된 경우가 몇 건이 있었고 소년 내 결정은 방에서 형성된 것이 아니라 배뇨 후 샘플에서만 검출되었고, 이는 콩팥독성(nephrotoxicity)과도 무관하였습니다. 개의 경우 6mg/kg 이상으로 정맥으로 투여된 levofloxacin은 저혈압을 일으키는 효과가 있었습니다. 이런 작용은 히스타민 방출과 관련이 있는 것으로 사료됩니다.

생체 내/외 동물실험을 통해, levofloxacin은 인체치료를 위한 플라즈마 농도 범위에서는 효소유도제나 저해제의 역할을 하지 않는다는 것을 알 수 있었습니다. 따라서 다른 약제나 치료제와의 약물대사효소 관련 상호작용을 하지 않는 것으로 예측됩니다.

【사용상의 주의사항】

1. 경고

레보플록사신 등의 퀴놀론계 항균제를 투여받은 환자 중에서 외과적 수술이 필요하거나 또는 장기간의 연장을 유발하는 어깨·손·아킬레스건 등의 건파열이 보고되었습니다. 시판후 조사에서는 이러한 위험성은 고령자이거나 스테로이드와 병용 시 더 증가합니다. 환자가 통증, 염종, 건파열을 경험하면 이 약의 투여를 중지해야 합니다. 그리고 건염 또는 건파열이 아님을 확실히 진단받을 때까지 휴식을 취하고 운동을 삼가야 합니다. 건파열은 이 약 투여 중 또는 투여 후에도 나타날 수 있습니다.

2. 다음 환자에게는 투여하지 마십시오.

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

3. 다음 환자에게는 신중히 투여하십시오.

- 1) 중증 신장에 환자
- 2) 중증 뇌동맥경화증 등의 중추신경계 질환이 있거나 의심되는 환자(경련의 위험이 있습니다.)
- 3) 경련성 질환의 병력이 있는 환자(경련의 위험이 있습니다.)
- 4) 퀴노론, 플루르비프로펜과 같은 퀴놀로산계 또는 프로피온산계 비스테로이드소염제 및 테오필린을 투여 중인 환자(경련의 위험이 있습니다.)
- 5) 고령자
- 6) 인슐린 또는 경구용 혈당강화제와 이 약을 동시에 투여받은 당뇨병 환자
- 7) 글루코오스-6-인산 탈수소효소(G-6-PD) 결핍 환자(드물게 용혈반응이 나타날 수 있습니다.)

4. 이상반응

- 1) 속: 드물게 속이 나타나는 경우가 있으므로 충분히 관찰하고, 험할 경우, 호흡곤란, 흉부압박감 등의 증상이 나타나는 경우에는 즉시 투여를 중지하고 적절한 처치를 하십시오.
- 2) 과민반응: 치명적인 과민반응과 아나필락시 반응이 보고되었고 일부 반응은 심장혈관 허탈, 저혈압, 속, 발작, 의식상실, 저린감, 맥관부종, 기도 폐쇄, 호흡곤란, 두드러기, 가려움, 빠른 심장 박동, 연하곤란, 기타의 심각한 피부반응 등과 동반되어 나타날 수 있으므로 이러한 증상이 나타나는 경우 투여를 중지하십시오. 또한 과도한 햇빛이나 인공적인 자외선을 피하며 또한 수포, 홍반 등을 동반한 광과민반응이 나타날면 투여를 중단합니다.
- 3) 정신신경계: 때때로 불면, 어지러움, 두통, 드물게 감각이상, 떨림, 불안, 우울, 정신병적 반응, 초조, 혼돈, 경련, 매우 드물게 시각 및 청각 장애, 미각 및 후각 장애, 환청 등이 나타날 수 있습니다. 또 오물복사신에서 드물게 저린감이 나타나는 보고가 있습니다.
- 4) 순환기계: 심전도상에서 QT 간격 연장, 드물게는 부정맥과 관련된 것으로 보고되었고 시판후 조사에서 Torsades de pointes가 드물게 보고되었으며 저칼륨증, 유의한 서맥, 심근병증과 같은 Torsades de pointes에 대한 위험인자가 존재하는 환자는 투여를 금합니다.
- 5) 신장: 때때로 BUN, 혈청크레아티닌의 상승, 매우 드물게 급성신부전이 나타날 수 있습니다.
- 6) 간장: 흔히 간효소치(AST/ALT) 상승, 때때로 ALP, γ-GTP, 총 빌리루빈의 상승, 간장애, 황달, 중증 간염이 나타날 수 있습니다.
- 7) 혈액계: 때때로 백혈구 감소, 적혈구 감소, 헤모글로빈 감소, 헤마토크리트 감소, 호산구 증가, 백혈구감소증, 용혈성 빈혈(중증: 헤모글로빈), 혈소판감소증, 매우 드물게 무과립구증이 나타날 수 있으므로 충분히 관찰하고 이상이 나타나는 경우에는 투여를 중지합니다.
- 8) 소화기계: 때때로 구역, 구토, 복부불쾌감, 설사, 식욕부진, 복통, 복부 팽만감, 드물게 소화불량, 구내염, 혀, 목마름, 변비 등이 나타날 수 있습니다. 또한 드물게 생명을 위협하는 치명적인 위막성대장염 등의 혈변을 수반한 대장염이 나타나는 경우가 있으므로 복통, 빈변한 설사 등 대장염을 의심하는 증상이 나타나는 경우에는 즉시 투여를 중지하고 적절한 처치를 합니다.
- 9) 근육격계: 근육통, 무력감, CPK 상승, 혈중 및 요중 미오글로빈 상승을 특징으로 하는 급격한 신기능 악화를 수반한 횡문근융해증이 일어날 수 있으므로 주의합니다. 드물게 관절통, 건염 등의 건질환, 매우 드물게 건파열이 일어날 수 있습니다. 근육 약화가 나타날 수 있는데, 특히 중증근무력증 환자는 증상이 더 심해질 수 있으므로 주의합니다.
- 10) 피부: 피부점막안종후군(스티븐스-존슨증후군), 중증성표피괴사증후군(리얼증후군)가 나타날 수 있으므로 충분히 관찰하고 이상이 나타나는 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 하십시오.
- 11) 호흡기계: 발열, 기침, 호흡곤란, 흉부X선 이상, 호산구 증가 등을 동반하는 간질성폐렴이 나타날 수 있으므로 주의하고, 이런 증상이 나타나는 경우에는 투여를 중지하고 부신피질호르몬제 투여 등의 적절한 처치를 하십시오.
- 12) 경구용 혈당강화제 또는 인슐린을 복용중인 당뇨병 환자에서 혈당장애(고혈당 또는 저혈당)가 보고되었으므로, 이러한 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 하십시오.
- 13) 기타

북아메리카에서 시행된 3상 임상시험에서 이 약과 관련성이 있는 유해 반응은 피험자의 6.7%에서 발견되었습니다. 피험자중 4.1%는 유해사례로 인하여 이 약의 투여를 중지하였습니다. 전반적인 발현율과 유해사례의 종류 및 분포는 750 mg을 1일 1회 투여한 경우, 250 mg을 1일 1회 투여한 경우, 500 mg을 1일 1회 또는 1일 2회 투여한 경우에서 유사하게 나타났습니다. 본 임상시험에서 이 약을 투여받은 피험자중 이

약과 관련성이 있는 것으로 판단된 약물 유해사례는 다음과 같습니다.
: 구역 1.5%, 설사 1.2%, 질염 0.5%, 불면증 0.4%, 복통 0.4%, 헛배부름 0.2%, 가려움 0.2%, 어지러움 0.3%, 발진 0.3%, 소화불량 0.3%, 생식기 칸디다증 0.1%, 칸디다증 0.2%, 미각도착증 0.2%, 구토 0.3%, 변비 0.1%, 진균감염 0.1%, 생식기 가려움증 0.1%, 두통 0.2%, 신경증 0.1%, 홍반성 발진 0.1%, 두드러기 0.1%, 식욕감퇴 0.1%, 졸림 0.1%, 흥분 0.1%, 구갈 0.2%, 떨림 0.1%, 알레르기 반응 0.1%

5. 일반적 주의

- 1) 약의 사용에 있어서 내성균의 발현 등을 방지하기 위하여 감수성을 확인하고 치료상 필요한 최소 기간만 투여하는 것이 바람직합니다.
- 2) 위험요인이 있는 환자에게는 경련 또는 다른 중추신경계 이상반응이 나타날 수 있음을 알려야 합니다.
- 3) 이 약에 의한 광과민반응은 매우 드물게 나타나는 반응이지만, 광과민 반응을 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 합니다.
- 4) 운전 또는 기계조작에 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 있습니다.
- 5) 대부분의 심한 페렴구균성 폐렴의 경우는 이 약이 적절한 치료제가 되지 못할 수도 있습니다. 그리고 녹농균(*P. aeruginosa*)에 의한 병원내 감염은 다른 약물과의 병용투여가 필요합니다.
- 6) 이 약을 포함한 거의 대부분의 항균제에서 경증에서 중증에 이르는 위막성대장염이 보고되었습니다. 그러므로 어떤 항균제든 투여 후에 설사하는 환자는 주의하여야 합니다. 클로스트리듐 디피페(*Clostridium difficile*)에서 생성되는 독성물질이 1차적인 원인으로 알려져 있으므로, 위막성대장염이 의심될 때는 이 약의 투여를 즉시 중지하고, 환자에게는 지체없이 보조수단 토목수치료로 처치(예를 들면 경구용 반코마이신 등)를 실시하여야 합니다. 이런 임상상대에서는 장 연동을 저해하는 제제는 금지하여야 합니다.

6. 상호작용

- 1) 이 약을 포함한 퀴놀론계 항균제와 비스테로이드소염제(예 : 켈부펜, 플루르비프로펜과 같은 페닐초산계 또는 프로피온산계)와의 병용투여는 중추신경 자극과 경련성 발작의 위험을 증가시킬 수 있으므로 신중히 투여합니다.
- 2) 알루미늄 또는 마그네슘 함유 제산제, 수크랄레이트, 철분 함유 제제, 칼슘 함유 제제, 아연 또는 철분이 함유된 종합비타민제제와의 병용에 의해 흡수가 저하되어 효과가 저하되는 경우가 있으므로 이 약 투여전 후 2시간 이내에는 병용하지 않는 것이 바람직합니다.
- 3) 퀴놀론계 항균제는 테오필린과의 병용투여 시, 테오필린의 혈중농도를 증가시키고 그 작용을 증강시킨다는 보고가 있으므로 병용하는 경우에는 테오필린을 감량하는 등 신중히 투여합니다.
- 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 필요합니다.
- 5) 이 약을 사이클로스포린과 병용투여 시 사이클로스포린의 반감기가 33% 증가하지만, 용량조절은 필요치 않습니다.
- 6) 프로베네시드와 시메티딘
프로베네시드와 시메티딘은 이 약의 소실에 통계학적으로 유의성 있는 영향을 주었습니다. 이 약의 신청소율은 시메티딘에 의해 24%, 프로베네시드에 의해 34%씩 감소하였습니다. 이것은 두 약물 모두 이 약의 신세뇨관 배설 차단능력이 있기 때문입니다. 이러한 결과가 바로 어떤 임상적인 의미를 가지는 것은 아니라고 생각되지만, 이 약을 특히 신장 장애가 있는 환자에게 프로베네시드, 시메티딘과 같은 신세뇨관 배설에 영향을 주는 약물과 병용투여하는 경우에는 신중히 투여해야 합니다. 프로베네시드는 이 약의 관 분비를 저해하여 이 약의 요로감염 치료효과를 감소시킬 수 있습니다.
- 7) 당뇨병용제 : 퀴놀론계 항균제와 함께 복용할 경우 혈당장애(고혈당 또는 저혈당)가 보고되었으므로 병용투여 시 혈중 당수치를 주의깊게 모니터링해야 합니다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

- 1) 동물의 생식독성 연구에서는 특별한 문제가 없었습니다. 그러나 사람에 대한 연구자료가 부족하고, 퀴놀론계 항균제가 성장 중인 생명의 체중을 저해하는 연골을 손상시키는 실험적인 위험성 때문에, 이 약은 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성에게는 투여하지 않습니다.
- 2) 이 약과 구조적으로 유사한 올록록사신에서 모유 중으로 이행되는 것이 알려져 있으므로, 이 약 투여 중에는 수유를 중단합니다.

8. 소아에 대한 투여

이 약을 포함한 퀴놀론계 항균제는 몇몇 어린 동물종에서 관절병증, 뼈 연골증을 유발하였습니다. 소아 및 18세 이하의 성장 중인 청소년에 대한 안전성이 확립되어 있지 않으므로 투여하지 않습니다.

9. 고령자에 대한 투여

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

10. 과량투여시의 처치

마우스, 랫트, 개, 원숭이를 이용한 동물실험에서 이 약의 경구제를 단일 고용량으로 투여하였을 때 소화운동불능, 눈꺼풀저림, 운동활동 감소, 호흡곤란, 허탈, 떨림, 경련과 같은 중추신경계 증상과 QT 간격의 연장이

나타났습니다. 과량투여 시 위세척을 실시하고, 환자를 주의깊게 관찰하며 적절한 수액보충을 실시하여야 하며, QT 간격의 연장 가능성 때문에 심전도 모니터링이 필요합니다. 이 약은 혈액투석이나 복막투석을 통해서도 효과적으로 제거되지 않습니다.

11. 기타

동물실험(어린 개, 젊은 성견, 어린 랫트)에서 관절이상성이 나타났다는 보고가 있습니다.

[저장방법] 기밀용기, 실온(1~30℃)보관

[포장단위] 자사포장단위

“약국 등의 개설자에 한하여 사용기한이 경과되었거나 변질, 변패 또는 오손된 의약품 등은 한국다이하찌산교 관리부(02-3453-3300)에서 교환해 드립니다.”

작성일: 2008. 2. 2.
CR-B-0000-12-04

“이 첨부문서 작성일자 이후 변경된 내용은 한국다이하찌산교 홈페이지(www.daiichisankyo.co.kr) 및 제일약품 홈페이지(www.jeilpharm.co.kr)에서 확인하실 수 있습니다.”



제일약품 주식회사
본사: 서울특별시 서초구 반포동 742-5
중앙-경기도지사: 화성구 백담동 117-1

판매처

○ 한국다이하찌산교주식회사

서울특별시 강남구 테헤란로 892번지 POSCO CENTER 3층

원문공급 및 기술제공

○ DAIICHI SANKYO CO., LTD.

14-10, NISHINABASHI 3 CHOME, CHUO-KU, TOKYO 103 JAPAN