

# 티에남<sup>®</sup>주

250 밀리그램 / 500 밀리그램

## 원료약품 및 분량

### <티에남주 250 밀리그램>

#### 이 약 1 바이알 (542 mg) 중

주성분:	이미페넴수화물 (KP)	-----	265 mg
	(무수이미페넴으로서 250 mg 역가)		
주성분:	실라스타틴나트륨 (USP)	-----	266 mg
	(실라스타틴으로서 250 mg)		
기타첨가제:	탄산수소나트륨		

### <티에남주 500 밀리그램>

#### 이 약 1 바이알 (1083 mg) 중

주성분:	이미페넴수화물 (KP)	-----	530 mg
	(무수이미페넴으로서 500 mg 역가)		
주성분:	실라스타틴나트륨 (USP)	-----	532 mg
	(실라스타틴으로서 500 mg)		
기타첨가제:	탄산수소나트륨		

## 성상

백색 또는 미황색의 건조분말이 충전된 바이알

## 효능·효과

### ○ 유효균종

포도구균, 연쇄구균, 대장균, 시트로박터, 클레브시엘라, 엔테로박터, 세라티아, 푸로테우스, 슈도모나스, 인플루엔자균, 아시네토박터, 박테로이드, 펩토구균, 펩토연쇄구균

### ○ 적응증

- 기관지염, 기관지확장증(감염 시), 만성호흡기질환의 2차 감염, 폐렴, 폐농양, 농흉
- 신우신염, 방광염, 전립선염
- 담낭염, 담관염, 간농양, 복막염
- 자궁내강염, 자궁부속기염, 골반사강염, 자궁방 결합직염
- 패혈증
- 감염성 심내막염
- 골수염
- 관절염
- 창상의 2차 감염
- 전안구염 각막궤양
- 바르톨린선염

## 용법·용량

○ 성인: 무수 이미페넴으로서 1일 0.5~1.0 g(역가)을 2~3회 분할하여 30분 이상에 걸쳐

점적정맥주사한다.

- 소아: 무수 이미페넴으로서 1일 체중 Kg당 30~80 mg(역가)을 3~4회 분할하여 30분 이상에 걸쳐 점적정맥주사한다. 소아에서 1일 총 투여량은 2g을 초과하지 않아야 한다.
- 중증, 난치성 감염: 성인은 1일 4g(역가), 소아는 1일 체중 Kg당 100mg(역가)까지 증량할 수 있다.
- 신장애환자: 신장애 환자는 신기능에 따라 용량·용법을 조절하고, 혈중축적에 의한 이상 반응발현을 방지할 필요가 있다. 다음에 나타내지만, 체내약물동태와 관련하여 투여량에 의한 조절이 필요하다.
- 1) 크레아티닌청소율 70~50 mL/min: 0.5g(역가)를 12시간 간격, 중증, 난치성감염증의 경우는 1일 2g(역가)까지 증량가능[12시간마다 1g(역가)]
- 2) 50~30 mL/min: 0.5~0.25g(역가)를 12시간 간격 또는 0.5g(역가)를 12~24시간 간격으로 투여
- 3) 30~10 mL/min: 0.25~0.125g(역가)를 12시간 간격으로 투여
- 4) 10 mL/min이하의 경우: 혈액투석을 포함하여 신중히 고려하여 투여. 이미페넴 및 실라스 타틴은 모두 혈액투석에 의해 혈중에서 제거 가능하다.

#### <이 약의 조제법>

보통 250mg(역가) 및 500mg(역가)을 적절한 정맥주사액 100mL에 잘 진탕하여 용해한다. 단, 주사용 증류수는 용액이 등장이 아니므로 사용해서는 안 된다. 젖산염과는 배합금지이므로 젖산염을 함유한 용액으로 용해하지 않는다. 이 약은 다른 항생물질과 섞어서 조제해서는 안 된다.

#### 사용상의 주의사항

##### 1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 이 약에 과민반응의 병력이 있는 환자
- 2) 발프로산나트륨을 투여 받고 있는 환자(발프로산나트륨의 혈중농도를 감소시켜 간질발작 재발의 위험이 있다.)

##### 2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 1) 카바페넴계, 페니실린계 또는 세펩계(세팔로스포린 및 세파마이신계) 약물에 과민반응의 병력이 있는 환자
- 2) 본인 또는 부모 형제가 기관지천식, 발진, 두드러기 등 알레르기 증상을 일으키기 쉬운 체질인 환자
- 3) 중증 신장애 환자, 간질의 병력 또는 중추신경계 장애 환자(경련, 의식장애 등 중추신경계 증상이 나타나기 쉽다.)
- 4) 경구섭취가 불량한 환자, 비경구적 영양환자, 고령자 등 전신상태가 나쁜 환자(비타민 K 결핍증상이 나타날 수 있다.)
- 5) 간장애환자(간장애가 악화될 수 있다.)

##### 3. 이상반응

- 1) 속, 아나필락시양 증상: 드물게 속증상을 일으킬 수 있으므로 관찰을 충분히 하고 불쾌감, 구내이상감, 천명, 어지러움, 변의, 이명, 발한 또는 호흡곤란, 전신홍조, 부종 등의 증상이 나타나는 경우에는 투여를 중지한다.
- 2) 과민반응: 스티븐스-존슨증후군, 맥관부종, 독성표피괴사용해, 때때로 발진, 두드러기, 홍조, 홍반, 다형성홍반, 가려움, 발열, 약물열, 드물게 박탈피부염 등이 나타날 수 있으므로 이러한 증상이 나타난 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.
- 3) 혈액계: 백혈구 감소, 무과립구증, 용혈성 빈혈, 드물게 범혈구 감소, 골수억제, 때때로 과립구 감소, 호산구 증가, 호염기구증가, 림프구증가, 혈소판감소 및 증가, 적혈구 감소,

헤모글로빈 및 헤마토크리트의 감소, 프로트롬빈 시간 연장 등이 나타날 수 있으므로 정기적인 관찰을 충분히 하고 이상이 나타날 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다. 과립구 감소환자의 경우 이 약물 투여 시 비과립구 감소 환자보다 약물관련 구역, 구토 발생이 빈번하다.

- 4) 간장: 간염(전격성 간염 포함) 등 중증의 간장애, 간부전, 드물게 황달이 나타날 수 있으므로 정기적인 검사를 실시하는 등 관찰을 충분히 실시한다. 때때로 AST, ALT의 상승, LDH, ALP,  $\gamma$ -GPT, 빌리루빈, 요유로빌리노겐의 상승이 나타날 수 있다.
- 5) 신장: 드물게 급성 신부전 때때로 혈중요소질소(BUN) 및 혈중 크레아티닌 상승, 크레아티닌청소율 저하 등의 신장장애가 나타날 수 있으므로 정기적으로 검사를 하고 관찰을 충분히 한다. 핏뇨, 무뇨, 혈뇨, 다뇨 등의 증상 및 요단백, 요중 적혈구 및 백혈구 존재, 때때로 BUN 상승 및 드물게 혈중 크레아티닌 상승이 나타날 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다. 이 약 이외에 신전 요독증(질소과잉혈증) 또는 신기능장애의 여러 인자가 존재하므로 신기능변화에 대한 이 약의 영향을 평가하기는 어렵다. 혈뇨는 아니지만 무해한 요변색이 관찰되었다.
- 6) 소화기계: 드물게 발열, 복통, 백혈구 증가, 점액·혈변을 수반한 중증의 설사를 주 증상으로 하는 중증 대장염으로, 내시경검사에 의해 위막반 등의 형성을 보이는 위막성대장염이 나타날 수 있다. 복통, 빈번한 설사가 나타난 경우에는 즉시 투여를 중지하는 등 적절한 처치를 한다. 혈중아밀라제 상승, 치아 또는(및) 혀의 색깔변화, 때때로 복통, 설사, 구역, 구토, 식욕부진, 타액분비증가, 인두통증이 나타날 수 있다.
- 7) 중추신경계: 감각이상, 뇌증, 초조, 운동이상증, 환각, 착란, 불안감을 포함한 정신/신경장애, 어지러움, 두통, 간대성근경련, 경련, 헛소리, 호흡정지, 의식상실, 호흡억제, 드물게 의식장애, 마비감, 진전 등의 중추신경계 증상이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고 이러한 증상이 나타나는 경우에는 감량 또는 투여를 중지한다. 특히 신장장애 또는 중추신경장애 환자에서 발생하기 쉬우므로 투여 시에는 주의한다.
- 8) 호흡기계: 드물게 천식발작 및 유발 등 기관지 경련, 또는 발열, 기침, 호흡곤란, 흉부 X-선 이상, 호산구 증가 등을 수반하는 간질성 폐렴, 호산구성 폐침윤 등이 나타날 수 있으므로 이러한 증상이 나타나는 경우에는 투여를 중지하고 코르티코이드를 투여하는 등 적절한 처치를 한다.
- 9) 균교대증: 드물게 구내염, 칸디다증, 소아에게서 구강칸디다증이 나타났다는 보고가 있다.
- 10) 비타민 결핍증: 드물게 비타민 K 결핍증상(저프로트롬빈혈증, 출혈경향 등), 비타민 B군 결핍증상(설염, 구내염, 식욕부진, 신경염 등)이 나타날 수 있다
- 11) 기타: 드물게 권태감, 흥통, 미각이상, 청력상실, 혈청나트륨치 저하, 혈청 칼륨치 상승·저하, 염소이온의 증가, 주사부위의 동통, 홍반, 경결, 정맥염(혈전성정맥염 포함), 저혈압, 안면부종 등이 나타날 수 있다.
- 12) 이 약과의 연관성이 확실하지 않은 이상반응은 다음과 같다.
  - (1) 소화기계: 출혈성대장염, 위소장염, 설염, 혀유두비대증, 가슴쓰림, 인두통
  - (2) 중추신경계: 졸음
  - (3) 감각기계: 이명
  - (4) 호흡기계: 흉부불쾌감, 호흡과다, 흉추통증
  - (5) 순환기계: 심계항진, 빠른맥(빈맥)
  - (6) 피부: 청색증, 다한증, 피부조직변화, 외음부가려움
  - (7) 전신: 다발성관절염, 무기력/허약

#### 4. 일반적주의

- 1) 이 약의 사용에 있어서 내성균의 발현을 방지하기 위하여 과민성을 확인하고 치료 상 필요한 최소 기간만 투여하는 것이 바람직하다.
- 2) 속 등의 반응을 예측하기 위해 충분히 문진하고 사전에 피부반응 시험을 실시하는 것이 바람직하다.
- 3) 베타락탐계 항생물질을 투여 받은 환자에서 중대하고 때때로 치명적인

과민반응(아나필락시 반응)이 보고되었다. 이 반응은 여러 가지 알레르기 항원에 과민반응의 병력이 있는 사람에게서 더 잘 나타난다. 페니실린계 항생물질에 과민반응을 나타낸 환자에게 다른 베타락탐계 항생물질을 투여한 결과 중대한 과민반응이 나타났다는 보고가 있다. 따라서 이 약 투여 전 페니실린계, 세팔로스포린계, 기타 베타락탐계 항생물질, 또는 다른 알레르기 항원에 대한 과민반응 병력이 있는지 확인하여야 한다. 이 약의 투여로 인하여 알레르기 반응이 나타나면 이 약의 투여를 중단하여야 한다. 중대한 아나필락시가 발생하는 경우에는 에피네프린으로 즉각적인 응급처치를 하며 필요한 경우 삼관을 포함한 산소, 스테로이드제의 정맥주사, 기도확보 등의 처치를 의사의 지시에 따라 실시한다.

- 4) 이 약을 포함한 거의 모든 항생물질은 경증에서 중증에 이르는 범위의 위막성대장염을 일으킨다는 보고가 있다. 이 약을 포함하여 항생물질 투여 환자들은 지속적인 설사가 나타나는 환자에 대한 진단이 중요하다. 항생물질 사용에 의해 장내세균총이 변화를 일으켜 클로스트리듐의 과잉번식을 일으킬 수 있다. 연구에 의하면 클로스트리듐 다이피셀에 의해 생산되는 독소가 항생물질관련 대장염의 주 원인으로 알려졌다. 위막성대장염으로 진단이 내려지면 치료를 시작해야 한다. 경미한 위막성대장염은 투약중지에 의해 회복될 수 있다. 중등도 또는 중증의 경우에는 S상결장직장경검사, 적절한 세균검사, 수액, 전해질, 단백질 보충 등의 처치를 하고 클로스트리듐 다이피셀에 대해 임상적으로 효과 있는 항생물질로 치료한다. 대장염의 다른 원인이 있는지도 고려해야 한다
- 5) 간대성근경련, 경련, 호흡정지, 의식장애, 호흡억제 등의 중추신경증상이 나타나는 경우가 있다. 특히 약물축적이 일어날 수 있는 신장애 환자 또는(및) 중추신경장애(뇌병변, 발작의 경험 등)가 있는 환자의 경우 이러한 증상이 발생하였으며 특히 체중 및 신기능에 따른 권장투여량을 초과한 경우에 많이 나타났다. 따라서 이러한 환자에 대해서는 권장투여량 및 투여간격을 엄격하게 적용하고 이미 항경련제를 투여하던 환자는 항경련제 투여를 계속하여야 한다. 그러나 드물지만 중추신경계장애 또는 신장애가 진행 중이거나 아직 나타나지 않는 환자에게서도 중추신경계 관련 이상반응이 발생했다는 보고가 있다. 따라서 이러한 환자에 대해서도 권장투여량 및 투여간격을 엄격하게 적용하여야 한다. 기지의 발작이상이 있는 환자는 항경련제를 계속해서 투여받아야 한다.  
환자가 국소성떨림, 간대성근경련, 경련발작을 나타내는 경우 신경과 검사를 실시하고 이미 항경련제를 투여 받지 않은 경우 항경련제를 투여한다. 이러한 중추신경계 증상이 지속되면 이 약의 투여용량을 감량하거나 투약을 중지한다.
- 6) 베타락탐계 항생물질은 비교적 독성이 적다고 알려져 있으나, 특히 장기 투여하는 경우에는 신장, 간장 및 혈액을 포함한 각 기관 기능에 대한 정기적인 검사를 실시한다.
- 7) 권장용량을 초과하거나, 크레아티닌청소율이 20 mL/min/1.73m<sup>2</sup> 이하인 환자에 투여 시, 혈액투석에 관계없이 신기능부전이 없는 환자에 비해 경련발생의 위험성이 크므로 이들 환자에 대한 투여 시에는 권장용량을 잘 따른다.
- 8) 장기연용으로 인해 내성균의 과잉성장이 나타날 수 있다. 환자의 상태를 반복적으로 점검하는 것이 중요하며, 만일 균교대증이 발생하면 적절한 처치를 한다.
- 9) 이 약 성분 중에 포함되어 있는 나트륨의 함량을 고려한다.
- 10) 이 약 투여 시 운전 및 기계조작에 미치는 영향에 대한 구체적인 자료는 없으나 어지러움, 의식장애, 착란, 경련 등 일부 중추신경계 이상반응이 환자의 운전이나 기계조작에 영향을 미칠 수 있으므로 주의한다.
- 11) 치료 실패 시에는 내성균의 출현 가능성을 고려해보는 것이 필요하고, 경우에 따라서는 치료를 위한 항생물질을 바꾸어야 한다.

## 5. 상호작용

- 1) 발프로산나트륨과 병용투여 시 발프로산나트륨의 혈중농도를 감소시켜 간질발작이 재발할 수 있으므로 병용투여하지 않는다.

- 2) 이 약과 간시크로버 병용투여 시 전신경련발작이 보고되었으므로 이 약의 유익성이 위험성을 상회하는 경우에만 이 약과 간시크로버를 병용 투여한다.
- 3) 이 약과 파로페넴나트륨을 병용투여 시 파로페넴나트륨의 혈중농도가 상승할 수 있다.
- 4) 프로베네시드와의 병용투여는 실라스타틴 성분의 혈장농도와 반감기를 두 배로 하나 소변 회수율에는 변화가 없다.
- 5) 프로베네시드와의 병용투여는 이미페넴 성분의 혈장농도와 반감기를 두 배로 하며 활성 이미페넴의 소변 회수율은 투여량의 약 60%정도로 감소한다.
- 6) INR(국제정상화비율)의 변화: 이 약을 포함한 항생물질을 항응고제와 동시에 투여 받은 환자에서 항응고 활성의 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 일부 종류들, 특히 플루오로퀴놀론, 마크로라이드, 사이클린, 코트리목사졸과 일부 세팔로스포린의 경우는 더 심하다.

#### 6. 임부 및 수유부에 대한 투여

- 1) 랫트에 대한 생식독성시험에서 인간의 최대정맥 주사 용량[체표면적 근거( $\text{mg}/\text{m}^2$ )]에 해당하는 양(정맥투여로  $80 \text{ mg}/\text{Kg}/\text{day}$  및 피하주사로  $320 \text{ mg}/\text{Kg}/\text{day}$ )을 투여한 결과 고농도에서 제한적으로 태아체중감소가 나타났다. 수태율, 생식행위, 태아 생존율, 생후 발달 및 성장률에 대해서는 다른 이상이 나타나지 않았다. 임신말기 랫트에 투여 시 태어나 수유에 영향을 미치지 않았다.
- 2) 임신 중인 토끼에 대해 인간투여용량과 동등한 양 또는 그 이상을 투여 시 체중감소, 설사, 모체사망의 원인이 된다는 결과가 나타났다. 그러나 비임신 토끼를 대상으로 한 동일 실험에서도 유사한 결과를 나타났다. 이러한 결과는 다른 베타락탐계 항생물질의 결과와 다르지 않으며 장내세균총의 변화에 기인한 것으로 생각된다.
- 3) 임신상태의 사이노몰거스 원숭이에  $40 \text{ mg}/\text{Kg}/\text{day}$ (bolus injection 형태),  $160 \text{ mg}/\text{Kg}/\text{day}$ (피하주사형태) 투여 시 구토, 식욕감퇴, 체중감소, 설사, 유산, 드물게 사망에 이르는 모체독성이 나타났다. 이와 반대로 비임신상태의 원숭이에게  $180 \text{ mg}/\text{Kg}/\text{day}$ (피하주사형태) 투여 시는 아무런 독성이 나타나지 않았다. 임신상태의 사이노몰거스 원숭이에 인간 1일 최대 투여 용량의 0.6배에 해당하는  $100 \text{ mg}/\text{Kg}/\text{day}$ 을 투여 시 모체에 경미한 이상반응(구토증세 등)이 나타났으나 모체 사망례, 최기형성 등은 발생하지 않았으나, 대조군과 비교 시 배아소실(embryonic loss)이 증가하였다.
- 4) 임신 중 투여에 관한 안전성이 확립되어 있지 않으므로 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성에는 치료 상의 유익성이 위험성을 상회한다고 판단되는 경우에만 투여한다.
- 5) 투여 중에는 수유를 피한다(정맥투여 시 이 약의 성분이 모유로 이행된다는 보고가 있다).

#### 7. 소아에 대한 투여

- 1) 미숙아 및 신생아 등 생후 3개월 이하 영아, 신기능 부전 소아(혈청크레아티닌  $>20 \text{ mg}/\text{L}$  또는  $177 \mu\text{mol}/\text{L}$ )에 대한 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않으므로 사용은 바람직하지 않다.
- 2) 경련의 위험 때문에 중추신경계감염을 가진 소아환자에 대한 사용은 바람직하지 않다.
- 3) 체중  $30 \text{ Kg}$  이하의 신부전 소아 환자에 대한 유용한 임상자료가 없으므로 사용하지 않는다.

#### 8. 고령자에 대한 투여

- 1) 이 약은 주로 신장으로 배설되므로 생리기능이 저하되어 있는 고령자에는 이상반응이 발현되기 쉬우므로, 환자의 상태를 관찰하면서 신중하게 투여하고 이상반응이 나타나는

경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.

- 2) 다른 항생물질(세펴계, 아미노글리코사이드 등)을 투여 받는 고령자에서는 비타민 K 결핍에 의한 출혈경향이 나타난다는 보고가 있다.

### 9. 임상검사치에의 영향

- 1) 테스테이프 반응을 제외한 베네딕트 시약, 페링 시약, 클리니테스트에 의한 당뇨검사에서 위양성을 나타낼 수 있다.
- 2) 직접 콕스 시험에 양성을 나타낼 수 있다.

### 10. 과량투여시의 처치

- 1) 마우스를 대상으로 한 급성 정맥투여 독성실험에서 751 ~ 1359 mg/Kg의 양을 투여한 결과, 투여 후 약 45분경에 급격한 운동실조와 간대성경련이 나타났으며, 모든 용량에서 4 ~ 56분 이내에서 사망하였다.
- 2) 랫트를 대상으로 한 급성 정맥투여 독성실험에서 771 ~ 1583 mg/Kg의 양을 투여한 결과, 투여 후 5 ~ 10분 이내에 독성이 발현되었다. 모든 용량에서 암컷의 경우는 간대성경련과 함께 활동성감소, 호흡완만, 안검하수증, 수컷의 경우는 모든 용량에서 안검하수증, 저용량(771 mg/Kg)에서 진전과 간대성경련이 나타났다. 또 다른 실험에서 암컷에서는 운동실조, 호흡완만, 활동성감소가 나타났으나 수컷에서는 저용량(550 mg/Kg)에서만 나타났다. 사망은 간대성경련에 이어 나타났다. 수컷에서는 모든 용량에서 진전, 두가지 최고용량(1130, 1734 mg/Kg)에서 간대성경련, 안검하수증이 나타났다. 사망은 771 ~ 1734 mg/Kg 용량에서 6분에서 88분 사이에서 발생하였다.
- 3) 만약 과량 투여한 경우에는 즉시 투여를 중단하고 대증요법을 실시하고 필요한 경우 보조적인 처치도 실시한다.
- 4) 이미페넴, 실라스타틴나트륨은 혈액투석으로 제거될 수 있으나 과량투여 시 혈액투석의 유용성에는 의심의 여지가 있다.

### 11. 적용상의 주의

- 1) 이 약은 정맥용으로만 사용한다.
- 2) 사용 시에는 0.9% 염화나트륨주사액을 사용하여 조제하며, 용해 후에는 신속히 사용한다. 부득이 보존이 필요한 경우 실온에서는 3시간 이내에 사용해야 한다.
- 3) 이 약은 용해 시 미황색의 맑은 액으로 되며, 색의 농염은 효력에는 영향을 미치지 않는다.
- 4) 젖산성분과는 배합금기이므로, 이 약을 녹일 때 젖산이 함유되어 있는 용액을 사용하면 안 된다.

### 12. 보관 및 취급상의 주의

- 1) 25℃ 이하에서 보관한다.
- 2) 0.9% 염화나트륨주사액으로 조제된 용액은 25℃에서 3시간 동안 역가가 유지되며 냉장 보관 시(4℃ 이하) 24시간 동안 유지된다.
- 3) 조제된 용액은 얼리지 않도록 한다.

### 13. 기타

- 1) 이 약을 투여한 환자에서 이미페넴이 분해되어 적갈색 요가 나타날 수 있다.
- 2) 국내(2001년)에서 이미페넴성분에 대해 엔테로박터 클로아카이 0.4%, 세라티아 마르세센스 0.6%, 녹농균 17%, 아시네토박터 6%의 내성이 보고되었다.

### 저장방법

밀봉용기, 25℃ 이하에서 보관

**수입자****한국엠에스디(유)**

서울특별시 마포구 마포대로 163 (공덕동)

대표전화 02) 331-2000

작성일자: 2015년 8월 26일