

인반즈® 주

(에르타페넴나트륨)

원료약품 및 분량

1 바이알 중

| | | |
|--------|----------------|---------------|
| 주성분: | 에르타페넴나트륨 (KP) | ----- 1.046 g |
| | (에르타페넴으로서 1 g) | |
| 기타첨가제: | 탄산수소나트륨 | |
| 기타첨가제: | 수산화나트륨 | |

성상

무색 투명한 바이알에 들어있는 백색 내지 회백색의 균일한 고형덩어리

효능·효과

1. 유효균종

Escherichia coli (균혈증을 동반한 경우를 포함), *Clostridium clostridioforme*, *Eubacterium lentum*, *Peptostreptococcus* 중, *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides distasonis*, *Bacteroides ovatus*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides uniformis*, *Staphylococcus aureus* (methicillin 감수성 균종), *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae* (페니실린 감수성 균주, 균혈증을 동반한 경우를 포함), *Haemophilus influenzae* (beta-lactamase 음성 균주), *Moraxella catarrhalis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus agalactiae*, *Porphyromonas asaccharolytica*, *Proteus mirabilis* 혹은 *Prevotella bivia*.

2. 적응증

(1) 치료

- 복잡성 복부내 감염
- 복잡성 피부 및 피부조직 감염 (성인에서 골수염을 동반하지 않은 당뇨병 족부감염 포함)
- 지역사회 획득성 폐렴
- 복잡성 요로감염
- 급성 골반 감염 (분만 후 자궁실질내막염, 패혈성 유산, 수술 후 부인과 감염 등)

(2) 예방 (성인)

- 계획된 직장결장수술로 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 그에 따라 적절하게 항균제를 투여하여야 한다.

용법·용량

- 13세 이상의 환자에게는 에르타페넴으로서 1.0 g을 1일 1회 투여한다. 생후 3개월 이상 12세 이하의 환자에게는 1일 1 g을 초과하지 않는 범위에서 15 mg/kg을 1일 2회 투여한다.
- 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) 13세 이상 | 1일 투여량 (정맥주사 혹은 근육 주사) 생후 3개월 이상 12세 이하 | 항균제 치료의 총 권장 투여기간 |
|--|---------------------------------------|---|------------------------|
| 복부내 감염 합병증 | 1 g | 15 mg/kg, 1일 2회 [§] | 5 내지 14일 |
| 피부 및 피부조직 감염 합병 증 (성인에서 골수염을 동반 하지 않은 당뇨병 족부감염 [¶] 포함) | 1 g | 15 mg/kg, 1일 2회 [§] | 7 내지 14일 [‡] |
| 지역사회획득폐렴 | 1 g | 15 mg/kg, 1일 2회 [§] | 10 내지 14일 [‡] |
| 신우신염을 포함한 요로 감 염 합병증 | 1 g | 15 mg/kg, 1일 2회 [§] | 10 내지 14일 [‡] |
| 급성 골반 감염(분만 후 자궁 실질내막염, 패혈성 유산, 수 술 후 부인과 감염 등) | 1 g | 15 mg/kg, 1일 2회 [§] | 3 내지 10일 |

* creatinine clearance가 >90 mL/min/1.73 m²
† 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 투여 중 경구제에 교체투여
기간 모두 포함).
‡ 적어도 3일간 주사제를 투여한 후 임상적으로 호전을 보인 경우, 적절한 경구제에 교체한 기간을 포함함
§ 1일 1g을 초과하여서는 안 된다.

5. 성인에서 예방 투여용량:

| 적응증 | 1일 투여량 (정맥주사) | 항균제 치료의 총 권장 투여기간 |
|-----------------------------|------------------|----------------------|
| 계획된 직장결장수술 후 수술 부위 감염 예방 | 1 g | 수술 1시간 전 1회 정맥투여 |

6. 신기능장애 환자
• 성인

- 신부전환자: 이 약은 성인 신부전환자에게 투여할 수 있으며, creatinine clearance가 >30 mL/min/1.73m²인 경우 용량을 조절할 필요가 없다. 그러나 중증(creatinine clearance가 ≤30 mL/min/1.73m²) 및 말기 성인 신부전 환자의 경우(creatinine clearance가 ≤10 mL/min/1.73m²), 1일 500 mg으로 감량하여야 한다.
- 혈액투석중인 환자: 혈액투석중인 성인 환자가 혈액투석 전 6시간 이내에 이 약의 권장투여량인 500 mg을 투여받았다면, 혈액투석 후 150 mg을 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.

다음 식을 이용하여 혈청 creatinine 수치로 creatinine clearance를 구할 수 있다.

남성: {Kg 체중 X (140-나이)} / {72 X 혈청크레아티닌(mg/100 mL)}

여성: (0.85) × (위 식의 수치)

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 조제:

정맥투여시:

이 약을 다른 약물과 혼합하거나 동시에 투여해서는 안된다. 덱스트로스(α -D-glucose)를 함유하는 희석제는 사용해서는 안 된다.

반드시 투여직전에 다음과 같이 용해하고 희석한다.

1. 다음 용제 중 한가지 10 mL을 취하여 이 약 1 g 바이알에 넣는다: 주사용수, 0.9% 염화나트륨 주사용수, 정균처리한 주사용수(bacteriostatic water for injection)
2. · 13세 이상의 환자: 위의 용해액을 즉시 0.9% 염화나트륨 주사용수 50 mL에 가하여 희석시킨다.
· 생후 3개월에서 12세 이하의 환자: 잘 흔들어 용해한 후 체중 1 kg당 15 mg을 투여할 수 있도록 이 용해액의 일부를 즉시 취하여 0.9% 염화나트륨 주사용수에 희석시켜 최종 농도가 20 mg/mL 이하가 되도록 한다(1일 1 g을 초과하여서는 안 된다).
3. 조제 후 즉시 투여한다 (6시간 이내 정맥주입 완료).

근육투여시:

반드시 투여직전에 다음과 같이 조제한다.

1. 1.0% 염산 리도카인 주사용수 3.2 mL(에피네프린을 함유하지 않음)을 이 약 1 g 바이알에 가하여 완전히 용해될 때까지 흔든다.
2. · 13세 이상의 환자: 위의 용액을 둔부 혹은 대퇴부 측면과 같이 두터운 근육부위에 주사한다.
· 생후 3개월에서 12세 이하의 환자: 체중 1 kg당 15 mg을 투여할 수 있도록 위의 용액을 즉시 취하여 둔부 혹은 대퇴부 측면과 같이 두터운 근육부위에 주사한다(1일 1 g을 초과하여서는 안 된다).
3. 조제 후 즉시 투여한다 (1시간 이내). 주의: 근육주사용으로 조제한 용액을 절대로 정맥주사해서는 안된다.

주사제는 반드시 투여 전에 이물이나 변색여부를 육안으로 관찰하여야 한다. 이 약을 녹인 용액은 무색 내지 옅은 황색이며, 이 범위 내에서 색상의 차이는 약물의 효과에 영향을 주지 않는다.

사용상의 주의사항

1. 경고

- 1) 베타 락탐계 약물을 투여 받은 환자 중에서 때때로 중대한 치명적 과민반응(아나필락시 반응)이 보고되었다. 이러한 반응은 다양한 항원에 대한 과민반응의 병력을 가진 환자의 경우 발생할 가능성이 더욱 높았다. 또한 페니실린에 과민반응의 병력을 가진 환자에게 다른 베타 락탐계 약물을 투여하였을 때, 중증의 과민반응이 나타났다는 보고가 있었다. 따라서 이 약을 투여하기 전에 환자가 페니실린, 세팔로스포린, 다른 베타 락탐계 약물 및 기타 항원에 대하여 이전에 과민반응을 나타낸 적이 있었는지 주의 깊게 조사하여야 한다.
만약 이 약에 대해 알려지 반응이 나타날 경우 이 약의 투여를 즉시 중단한다.
중대한 아나필락시 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 포함하여 거의 모든 항균제에 의해 위막성 대장염이 발생하였다는 보고가 있으며, 증상은 경증에서부터 생명을 위협하는 정도까지 다양하였다. 따라서 항균제 투여 후 설사를 하는 환자의 경우 위막성 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) 위막성 대장염으로 진단된 후에는 적절한 치료를 해야 한다. 경증인 경우에는 통상 이 약의 투여를 중단하면 회복될 수 있다. 중등도 내지 중증의 경우에는 수액 및 전해질, 단백질을 보충하거나, *Clostridium difficile*에 의한 대장염에 유효한 항균제의 투여를 고려해야 한다.
- 6) 문헌에 따르면, 이 약을 포함한 카바페넴계 항균제를 발프로산(valproic acid) 또는 디발프로엑스나트륨(divalproex sodium)을 투여받는 환자에게 병용투여했을 때, 발프로산 농도가 감소되었다. 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 카바페넴계 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.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 이 약의 성분 혹은 동일한 계열의 다른 약물에 과민증이 있는 환자.
- 2) 베타 락탐계 약물에 아나필락시스성 반응의 병력이 있는 환자.
- 3) 이 약의 근육주사시 희석제로 염산리도카인 용액이 사용되므로, 아미드계열의 국소마취제에 과민증이 있는 환자에게는 이 약을 근육주사하여서는 안된다.

3. 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 중추신경계질환(예, 뇌 손상 혹은 발작의 병력) 및/또는 신기능 저하 환자에서 더욱 빈번하게 발생하였다. 따라서 발작증상을 일으킬 인자가 알려진 환자에서는 권장용량을 충실히 지킬 것이 요구되며, 발작질환이 있는 환자는 항경련제 투여를 지속하여야 한다. 국소성 진전, 간대성 근경련, 혹은 발작이 발생한 경우에는 신경학적으로 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).

4. 이상반응

1) 성인

임상시험에서 1,954명의 환자가 이 약을 투여받았다.; 몇 임상시험에서는 이 약의 투여 후 적절한 경구 항균제로 교체되었다. 임상시험에서 보고된 이상반응의 대부분은 경증 내지 중등도이었으며, 이상반응으로 인하여 이 약의 투여를 중단한 환자는 전체 중 4.7% 이었다. 다음 표1은 임상시험에서 1.0% 이상의 환자에서 발생한 이상반응을 나타낸 것이다. 경구 항균제로 교체한 환자를 포함하여 이 약을 투여받은 모든 환자에서 약물과 관련된 것으로 가장 빈번하게 보고된 이상반응은 설사(5.5%), 주사부위 혈관 합병증(3.7%), 구역(3.1%), 두통(2.2%), 질염(2.1%), 정맥염/혈전성정맥염(1.3%), 구토(1.1%) 이었다.

| |
|--|
| 표1. 임상시험에서 투여기간 및 14일 추적기간동안 이 약을 투여받은 성인환자 1.0% 이상에서 보고된 이상반응의 발생빈도(%) |
|--|

| 이상반응 | 이 약* 1 g/일 (N=802) | Piperacillin/Tazobactam* 3.375 g, 매6시간마다 (N=774) | 이 약† 1 g/일 (N=1152) | Ceftriaxone† 1 혹은 2 g/일 (N=942) |
|------------|--------------------------|--|---------------------------|---------------------------------------|
| 국소 | | | | |
| 혈관외 유출 | 1.9 | 1.7 | 0.7 | 1.1 |
| 주사부위 합병증 | 7.1 | 7.9 | 5.4 | 6.7 |
| 정맥염/혈전성정맥염 | 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 |
| 흉통 | 1.5 | 1.4 | 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 |
| 위산역류 | 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 통증 | 1.1 | 0.5 | 0.4 | 0.3 |
| 불안 | 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 |
| 불면 | 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/건성수포음 | 1.1 | 1.0 | 0.5 | 1.0 |
| 호흡장애 | 1.0 | 0.4 | 0.2 | 0.2 |
| 홍반 | 1.6 | 1.7 | 1.2 | 1.2 |
| 가려움증 | 2.0 | 2.6 | 1.0 | 1.9 |
| 발진 | 2.5 | 3.1 | 2.3 | 1.5 |
| 질염 | 1.4 | 1.0 | 3.3 | 3.7 |

* 제IIb/III상 복잡성 복부내 감염, 복잡성 피부 및 피부조직 감염, 급성 골반 감염에 대한 임상시험 포함.

† 제IIb/III상 지역사회획득성폐렴, 복잡성 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: 복부팽창, 통증, 오한, 패혈증, 패혈성 속, 탈수, 통풍, 권태감, 괴사, 칸디다증, 체중감소, 안면 부종, 주사부위 경화, 주사부위 통증, 측복부 통증, 실신.
- 심혈관계: 심부전, 혈중, 심박정지, 서맥, 부정맥, 심방세동, 심잡음, 심실 빈맥, 무수축, 뇌경막하 출혈.
- 소화기계: 위장관 출혈, 식욕부진, 고창, *C. difficile*로 인한 설사, 구내염, 연하곤란, 치질, 장폐색, 담석증, 십이지장염, 식도염, 위염, 황달, 구강 궤양, 궤장염, 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, 흉막통증, 천식, 각혈, 딸꾹질, 발성장애.
- 피부 및 피부부속기계: 발한, 피부염, 박리, 조홍, 두드러기.
- 특수감각: 미각이상.
- 비뇨기계: 신부전, 핏뇨/무뇨, 질소양증, 혈뇨, 뇨저류, 방광기능이상, 질칸디다증, 외음부질염.

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

2) 소아

임상시험에서 384명의 환자가 이 약을 투여받았다.; 몇 임상시험에서는 이 약의 투여 후 적절한 경구 항균제로 교체되었다. 소아 환자에서 나타난 이상반응은 전반적으로 성인과 유사하였다. 다음 표2는 임상시험에서 1.0% 이상의 환자에서 보고된 이상반응을 나타낸 것이다. 경구 항균제로 교체한 환자를 포함하여 이 약을 투여받은 소아환자에서 약물과 관련된 것으로 가장 빈번하게 보고된 이상반응은 설사(6.5%), 주입부위 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 |
| 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 | 3.0 | 4.2 |
| 상부 복통 | 1.0 | 2.0 | 0.0 |
| 변비 | 2.3 | 0.0 | 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 |
| 복부농양 | 1.0 | 0.0 | 4.2 |
| 단순포진 | 1.0 | 1.0 | 4.2 |
| 비인두염 | 1.6 | 6.0 | 0.0 |
| 상기도감염 | 2.3 | 3.0 | 0.0 |
| 바이러스성인두염 | 1.0 | 0.0 | 0.0 |
| 체온저하 | 1.6 | 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 |
| 천명 | 1.0 | 0.0 | 0.0 |
| 피부염 | 1.0 | 1.0 | 0.0 |
| 가려움증 | 1.6 | 0.0 | 0.0 |
| 기저귀피부염 | 4.7 | 4.0 | 0.0 |
| 발진 | 2.9 | 2.0 | 8.3 |

* 제IIb상 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 1 g) 또는 ceftriaxone (50 mg/kg/일을 2회 분할 정맥투여, 최대투여용량 2 g)을 투여받음. 13세에서 17세 환자는 이 약 1일 1회 1g을 정맥투여받거나 ceftriaxone 50 mg/kg/일을 1일 1회 정맥투여받음.

† 제IIb상 급성골반감염, 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 투여받음. 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 6회)를 투여받음.

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

- 일반장애 및 투여부위 상태: 흉통, 주입부위 가려움증
- 감염: 칸디다증, 이염, 경구 칸디다증
- 대사 및 영양: 식욕 감소
- 근골격계 및 결합조직장애: 관절통
- 신경계 장애: 기면
- 정신계 장애: 불면증
- 생식계 및 유방장애: 생식기 발진
- 호흡기계, 흉부 및 종격장애: 흉막삼출, 비염, 콧물
- 피부 및 피하조직 장애: 아토피성 피부염, 홍반성 발진, 피부손상
- 혈관 장애: 정맥염

3) 시판 후 조사: 다음 이상반응이 시판 후 사용에서 보고되었다.

- 면역계: 아낙필락시양 반응을 포함한 과민증
- 정신계: 정신 상태 변화 (초조, 공격, 섬망, 지남력장애, 정신상태 변화 포함)
- 신경정신계: 의식 저하, 운동이상, 보행장애, 환각, 간대성근경련, 떨림
- 위장관장애: 치아염색
- 피부 및 피하조직계: 급성 전신성 발진성 농포증(AGEP), 호산구 증가증 및 전신 증상을 동반한 약물성 발진 (DRESS 증후군), 두드러기
- 근골격 및 결합조직: 근육쇠약

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 투여기간 동안 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 추적기간 동안 이 약을 투여받은 성인환자의 1.0% 이상에서 보고된 임상검사상 이상반응의 발생빈도*(%) | | | | |
|--|--|--|---|---|
| 임상검사상 이상반응 | 이 약 [‡] 1 g/일 (N=766 [†]) | Piperacillin/Tazobactam [‡] 3.375 g, 매6시간마다 (N=755 [†]) | 이 약 [§] 1 g/일 (N=1122 [†]) | Ceftriaxone [§] 1 혹은 2 g/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 |
| 혈당 증가 | 1.2 | 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 |
| 뇨중 적혈구 증가 | 2.5 | 2.9 | 1.1 | 1.0 |
| 뇨중 백혈구 증가 | 2.5 | 3.2 | 1.6 | 1.1 |

* 임상검사상 이상반응이 나타난 환자수/본 임상검사를 실시한 환자수
[†] 1개 이상의 임상검사를 실시한 환자수
[‡] 제IIIb/III상 복잡성 복부내 감염, 복잡성 피부 및 피부 조직 감염, 급성 골반 감염에 대한 임상시험 포함.
[§] 제IIIb/III상 지역사회획득성폐렴, 복잡성 요로감염 및 제IIa상 임상시험 포함.

임상시험에서 이 약을 투여받은 환자 중 0.1% ~ 1.0%에서 투여기간 동안 보고된 기타 임상검사상 이상반응: 혈중요소질소(BUN), 직접/간접 혈청 빌리루빈, 혈청나트륨, 단핵구, PTT(partial thromboplastin time), 신장 상피세포의 증가, 혈청 중탄산염(bicarbonate) 감소. 289명의 성인 당뇨병환자를 대상으로 당뇨병성 족부감염 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 1 g을 수술 전 투여한 임상시험 결과 비경구 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 추적기간 동안 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 | 1.3 | 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 환자 중 투여기간 동안 0.5% ~ 1.0%에서 보고된 기타 임상검사상 이상반응: 백혈구수 감소, 단백질.

5) 국내 시판 후 임상시험

국내에서 성인 총 271명을 대상으로 복잡성 요로감염에 대하여 사용성적 조사 이외 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%)이 이상반응을 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 제심사를 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 0.33%(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, 홍반 각 0.07%(2명/3,043명), 오한, 구토, 복통, 변비, 혈중 크레아틴 증가, 간효소 상승, 정신 상태 변화, 불면증, 구진, 가려움증, 혈소판 감소증, 부정맥, 심실위빈맥, 저혈당증, 과민 각 0.03%(1명/3,043명).

이 중 중대한 약물유해반응은 경련, 심실위빈맥, 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 감염이거나 그러한 균으로 상당히 의심되는 감염에 한하여 치료나 예방의 목적으로 이 약을

사용하여야 한다. 배양결과와 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 근육주사할 때는 혈관내로 주사하지 않도록 주의하여야 한다(용법·용량 항 참조). 이 약의 근육주사시 희석제로 염산리도카인 용액이 사용되므로, 염산리도카인에 대한 첨부문서를 참고한다.
- 4) 이 약은 베타락탐계 항균제와 유사한 독성을 가지므로, 장기간 투여시에는 신장, 간, 조혈계 등 장기의 기능을 주기적으로 검사하는 것이 바람직하다.
- 5) 이 약은 투여량 1.0 g당 약 6.0 mEq(약 137 mg)의 나트륨을 포함하므로, 나트륨 조절 식이 환자는 이를 고려해야 한다.

6. 약물상호작용

- 1) 이 약과 Probenecid(500 mg, 6시간마다 경구투여)를 병용하였을 때, probenecid가 이 약의 세뇨관 능동분비와 경쟁하여 이 약의 뇨중 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 작기 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 기질이 아니었다. 또한 사람의 간 마이크로솜을 이용한 In vitro 시험에서 이 약은 주요한 6종의 cytochrome P450(CYP) 효소(1A2, 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) Probenecid 외 특정한 약물과의 상호작용은 연구되지 않았다.
- 4) 문헌에 따르면, 이 약 등의 카바페넴계 항균제를 발프로산 또는 디발프로엑스나트륨을 투여받는 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 글루쿠로나이드 대사체(VPA-g)가 가수분해되어 발프로산으로 전환되는 것을 카바페넴계가 저해함으로써, 발프로산의 혈중 농도를 감소시키는 것을 생각된다 (1. 경고 항 참고).

7. 임부, 수유부, 소아, 고령자 및 간장애 환자에 대한 투여

- 1) 임부에 대한 투여: 마우스 및 랫드에게 정맥으로 700 mg/kg/day 용량(마우스의 경우, 체표면적에 근거하여 사람의 권장용량인 1 g의 3배 용량, 랫드의 경우 혈중 AUC에 근거하여 사람의 권장용량인 1 g의 1.2배 용량)까지 투여하고 태자의 외표기형, 내장기형, 골격기형 등을 측정하였을 때, 발생독성의 증거는 없었다. 그러나 마우스에서 700 mg/kg/day 용량 투여시, 태자의 체중감소와 천미골 척추의 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 필요하다고 판단되는 경우에만 신중히 투여한다.
- 2) 수유부에 대한 투여: 이 약은 사람의 모유중으로 배설되므로 이 약을 수유부에 투여할 때는 주의하여야 한다. 수유부에게는 이 약물의 유익성이 위험성을 상회한다고 판단되는 경우에만 투여한다.
- 3) 소아에 대한 투여: 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 활성약 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 투여: 제IIIb/III상 임상시험에서 이 약을 투여받은 1,835명의 환자 중 대략 26%가 65세 이상이었으며, 75세 이상은 약 12%이었다. 이 약의 유효성 및 안전성은 고령자(65세 이상)와 젊은 연령층간에 차이가 없었다. 그 외 임상경험에서도 고령자와 젊은 연령층간에 차이는 보고된 바 없으나, 일부 고령자에서 감수성이 증가할 가능성은 배제할 수 없다.

이 약은 신장으로 대부분 배설되므로, 신장장애환자의 경우 이 약에 의한 독성반응의 위험성이 커질 수 있다. 고령환자는 신기능이 저하될 가능성이 있으므로, 용량설정시 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 발생률은 이 약 투여군과 대조약 투여군에서 유사하게 나타났다.

8. 과량투여시의 처치

- 1) 이 약의 과량투여시 처치법에 관한 특별한 정보는 없으며, 이 약은 의도적으로 과량투여할 가능성이 적다. 이 약을 건강한 성인에게 30분 동안 2g, 또는 1-2시간동안 3g을 정맥투여하였을 때, 구역의 발생률이 증가하였다. 성인을 대상으로 한 임상시험에서 부주의로 24시간동안 1g씩 3회 투여받은 환자는 설사와 일시적인 어지러움을 나타냈다. 소아환자를 대상으로 한 임상시험에서 40 mg/kg으로 최대 2g까지 단회 정맥투여한 결과 독성이 나타나지 않았다.
- 2) 과량투여한 경우 이 약의 투여를 중단하고 이 약이 뇨로 완전히 배설될 때까지 일반적 치료를 제공하여야 한다.
- 3) 이 약은 혈액투석으로 제거될 수 있다; 말기 신부전환자에서 투여직후 혈액투석(4시간)을 실시하였을 때 이 약의 총량에 대한 plasma clearance가 30% 증가하였다. 그러나, 과량투여시 혈액투석의 유용성은 밝혀진 바 없다.

9. 저장상의 주의사항

조제 전: 25°C 이하 보관

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

10. 기타: 동물 독성시험

- 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 돌연변이성 분석시험 등 체외(in vitro)시험; 마우스

소핵시험 등 체내(in vivo) 시험.

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

저장방법

밀봉용기, 실온(25℃ 이하) 보관

수입자

한국엠에스디(유)

대표전화 02) 331-2000

작성일자: 2020년 04월 01일