사용상의주의사항

1. 경고

1) 이 약을 투여하기 전에 페니실린, 세팔로스포린 및 다른 알레르기항원에 대한 과민반응의 병력이 있었는지 조사해야 한다. 이 약을 포함한 페니실린계 약물로 치료받는 환자에게서 심각한, 때때로 치명적인 과민반응(쇼크를 포함하는 아나필락시스/아나필락시스모양 반응)이 보고되었다. 이러한 반응은 다양한 알레르기항원에 대한 민감성이 있는 환자에게 더욱 두드러지게 발현된다. 심각한 과민반응이 나타나는 경우, 항생제의 투여를 중지하여야 하며 에피네프린 및 다른 응급처치가 요구된다.

2) 이 약은 피부점막안증후군(스티븐스-존슨 증후군), 독성표피괴사용해(리엘증후군), 호산구증가증과 전신증상을 동반한 약물반응(DRESS), 급성 전신성 발진성 고름물집증(AGEP)과 같은 중대한 피부 이상반응을 일으킬 수 있다. 만약 환자들에게서 피부 발진이 발생한다면, 주의 깊게 모니터링해야 하며, 병소가 진행되면 이 약의 투여를 중단해야 한다.

3) 이 약을 포함한 거의 모든 항생제에서 경증에서 치명적인 정도까지의 위막성대장염이 보고되었으며, 항생제-유도성 위막성 대장염은 생명을 위협할 수 있는 중증의, 지속적 설사의 증상을 나타낼 수 있다. 따라서 항생제 투여 후 지속적으로 심한 설사를 일으키는 환자에 있어서 위막성대장염의 가능성을 고려하는 것이 중요하다. 위막성대장염은 항생제 치료기간 동안 또는 치료후 발병할 수 있다.

이와 같은 항생제에 의한 대장염은 1차적으로 Clostridium difficile에 의해 생성되는 독소에 의한 것으로 위막성대장염으로 진단된 후에는 적절한 치료를 개시한다. 경증의 경우에는 대부분 투약중지만으로 증상이 호전되지만 중등도 ~ 중증의 경우에는 수액 및 전해질 공급, 단백질을 보충 및 Clostridium difficile에 유효한 항생제 치료를 실시한다. 단, 장의 연동운동을 억제하는 제제는 금기이다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것.

1) 페니실린계, 세팔로스포린계 또는 베타락타마제 저해제에 급성 중증 과민반응의 병력이 있는 환자(알레르기 반응이 나타나면 투여를 중지한다. 피페라실린 투여로 아나필락시스 반응이 유도된 적이 있으므로 피페라실린의 투여전에 환자의 병력을 검토하여야 하며, 병력이 있는 환자에는 투여금기이다. 페니실린은 세팔로스포린과 5-~ 10 % 교차 알레르기를 유발하므로 세팔로스포린에 과민반응의 병력이 있는 환자에도 피페라실린을 투여해서는 안된다)

2) 이 약 또는 페니실린계 항생물질에 과민반응 환자

3) 전염단핵구증 환자(페니실린계 항생물질 투여로 발진이 나타났다는 보고가 있다)

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.

1) 신장애 환자(혈액투석 환자 포함)(크레아티닌청소율 및 신기능장애 정도를 참고하여 용량을 조절하여야 하며 응혈 이상이 있으면 치료를 중단해야 한다)

2) 세펨계 항생물질에 과민반응의 병력이 있는 환자

3) 간장애 환자(혈중농도가 지속될 우려가 있다)

4) 본인 또는 부모, 형제가 기관지천식, 발진, 두드러기 등 알레르기 증상을 일으키기 쉬운 체질인 환자

5) 경구 섭취가 불량한 환자, 비경구적 영양 환자, 전신상태가 나쁜 환자(비타민 K 결핍증상이 나타날 수 있다)

6) 출혈소인이 있는 환자(출혈경향을 조장할 우려가 있다)

4. 이상반응

1) 이 약에 의한 이상반응을 아래 표에 나열하였다.

기관계	매우흔하게 ≥ 1/10	흔하게 ≥ 1/100, < 1/10	흔하지 않게 ≥ 1/1,000, < 1/100	드물게 ≥ 1/10,000, < 1/1,000	빈도불명(기존의 자료로 평가 할 수 없음)
감염		칸디다증*		위막성대장염	
혈액 및 림프계		혈소판 감소증, 빈혈*	백혈구감소증	무과립구증,	범혈구감소증*, 중성구감소증, 용혈성 빈혈*, 호산구증가증*, 혈소판증가증*
면역계					아나필락시스모양 반응 * , 아나필락시스반응*, 아나필락시스모양쇼크*, 아나필락시스쇼크*, 과민성*
대사 및 영양			저칼륨혈증		
정신계		불면증			
신경계		두통			
혈관			저혈압, 정맥염, 혈전정맥염, 홍조		
호흡기, 흉부 및 종격				코피	호산구성폐렴*
위장관계	설사	복통, 구역, 구토, 변비, 소화불량		구내염	
간담도					간염*, 황달
피부 및 피하조직		발진, 가려움	다형홍반*, 두드러기, 반점구진발진*	독성표피괴사용해*	피부점막안증후군(스티븐스--존슨 증후군*), 호산구증가증과 전신증상을 동반한 약물반응(DRESS)*, 급성 전신성 발진성 고름물집증(AGEP)*, 탈락피부염, 수포성 피부염, 자색반
근골격계, 결합조직			관절통, 근육통		
신장 및 비뇨기계					신부전, 세뇨관간질성 신염*
전신이상 및 투여부		발열, 주사부위반응	오한		

위 증상					
검사		알라닌아미노전이효소(ALT)증가, 아스파르테이트아미노전이효소(AST)증 가, 총단백질감소, 혈중알부민감소, 직접 쿰즈반응 양성, 혈중크레아티닌증가, 혈중알카리인산분해효소 증가, 혈중요소증가, 활성화 부분트롬보플라스틴 시간 지연	혈당감소, 혈 중 빌 리루 빈 증가, 프 로 트 롬빈 시간지연		출혈시간연장, 감마글루타밀전이효소 증가

* 시판후에 확인된 이상반응

2) 기타

(1) 또한, 피페라실린 치료는 낭성 섬유증 환자의 발열 및 발진 증가와 관련되어 있다.

(2) 국내 시판 후 조사결과(조사증례수 : 831명) 보고된 이상반응은 다음과 같으며, 이 약과 관련 여부는 확실하지 않다: ESR과 CRP증가, 적혈구 침강 증가, 백혈구증가증, 프로트롬빈 결핍, 호흡곤란, 기침, 폐울혈, 흉통

3) 국내 자발적 이상사례 보고자료(1989 ~ 2014.6월)를 분석한 결과, 이상사례가 보고된 다른 의약품에서 발생한 이상사례에 비해 통계적으로 유의하게 많이 보고된 이상사례는 다음과 같이 나타났다. 다만, 이로서 곧 해당성분과 다음의 이상사례 간에 인과관계가 입증된 것을 의미하는 것은 아니다.

- 심장계 : 빈맥

5. 일반적 주의

1) 이 약이 페니실린계 항생제의 특성인 낮은 독성을 나타낸다고 하여도 이 약을 장기간 투여하는 경우에는 신장, 간장 및 조혈 기능에 대해 정기적인 검사를 하는 것이 바람직하다. 특히, 장기 치료시 백혈구감소증 및 호중구감소증이 나타날 수 있으므로, 조혈 기능에 대한 정기적인 평가를 시행하여야 한다.

2) 피페라실린을 포함한 베타락탐계 항생제 투여환자에게서 출혈현상이 있었다. 이러한 증상은 혈액응고 이상(응고시간, 혈소판응집, 프로트롬빈시간)과 관련된 것으로 신부전 환자의 경우에 더 일어나기 쉽다. 출혈 현상이 발생하면 이 약의 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.

3) 세포독성 치료나 이뇨제 등 혈중 칼륨 농도를 저하시킬 수 있는 약물을 병용투여하거나 칼륨 예비력이 낮은 환자는 저칼륨혈증이 나타날 수 있다. 따라서 주기적인 전해질 측정이 권장된다.

4) 이 약은 피페라실린 1 g 당 2.84 mEq (65 mg)의 나트륨을 함유하고 있어 이 약의 투여로 환자의 총 나트륨 섭취량이 증가될 수 있다. 제한된 염분섭취가 요구되는 환자는 이 약에 함유되어 있는 나트륨의 양에 주의해야 한다.

5) 임질치료를 위한 항생제의 단기간 고용량 치료시 매독 잠복기의 증상을 은폐하거나 지연시킬 수 있으므로 치료전에 임질환자에 대해서는 매독검사도 하여야 한다. 1차적 병소라 여겨지는 병소로부터 암시야 검사를 위한 표본을 얻어야 하고 혈청시험을 적어도 4개월간 실시하여야 한다.

6) 다른 페니실린계 항생제와 마찬가지로 이 약은 고용량으로 정맥투여시, 특히 신부전 환자의 경우, 경련 형태의 신경학적 합병증(신경근 흥분, 경련 등)이 일어날 수 있다.

7) 아미노피페라실린계 약물에서 단핵세포 증가증 및 헤르페스 바이러스 감염시 피부반응의 위험이 증가하는 것이 보고되었다.

8) 다른 항생제와 마찬가지로 투여시, 이 약의 사용은 곰팡이류를 포함한 비감수성 미생물의 과도증식을 야기할 수 있다. 투여중에 환자들을 주의 깊게 모니터링해야 한다. 균교대감염 발생시, 적절한 조치를 취해야 한다.

9) 대개 10일 이상 이 약으로 치료받은 환자에게서 혈구탐식성림프조직구증(HLH)이 보고되었다. 혈구탐식성림프조직구증은 생명을 위협하는 병적 면역 활성화 증후군으로, 과도한 전신 염증과 같은 임상적 징후와 증상(예, 열, 간비장비대, 고중성지방혈증, 저섬유소원혈증, 증가된 혈청 페리틴, 혈구감소증 및 혈구탐식)의 특징이 있다. 병적 면역 활성화가 조기에 발현된 환자는 즉시 검사되어야 한다. 혈구탐식성림프조직구증으로 진단될 경우, 이 약의 치료를 중단한다.

6. 상호작용

1) 경구 항응고제 : 이 약을 고용량의 헤파린, 경구 항응고제 또는 혈소판 기능을 포함한 혈액응고계에 영향을 미치는 약물과 병용투여시 혈액응고 검사를 더욱 자주 실시하고, 정기적으로 모니터링하여야 한다.

2) 비탈분극성 근이완제 : 베큐로늄과 피페라실린의 병용투여시 베큐로늄의 신경근 차단작용이 연장되었다. 유사한 작용기전으로 인해 비탈분극성 근이완제에 의한 신경근 차단이 피페라실린에 의해 연장될 수 있다.

3) 메토트렉세이트 : 피페라실린은 메토트렉세이트의 배설을 감소시킬 수 있다. 따라서, 약물 독성을 방지하기 위해서는 메토트렉세이트의 혈중 농도를 모니터링해야 한다.

4) 프로베네시드 : 다른 페니실린계 항생제와 마찬가지로, 이 약과 프로베네시드의 병용투여시 피페라실린과 타조박탐 모두 각각의 반감기는 증가하고 신장청소율은 감소한다. 그러나 두 성분의 혈중 최고 농도에는 영향을 미치지 않는다.

5) 토브라마이신 : 이 약을 토브라마이신과 병용투여시 토브라마이신의 신장 청소율, 혈액치, AUC 및 분포용적은 감소하나 이 약의 약물동력학적 수치에는 변화가 없다. 필요시 용량을 조절한다.

6) 반코마이신 : 이 약은 반코마이신과 병용투여시 약동학적 상호작용을 나타내지 않았다. 그러나 제한된 수의 후향적 연구에서 반코마이신 단일요법에 비해 이 약과 반코마이신 병용투여 환자군에서 급성 신장손상의 발생률 증가가 관찰되었다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 마우스와 랫트에 대한 동물실험 결과 이 약을 정맥투여 시 최기형성은 나타나지 않았으나, 랫트에서는 모체독성 용량에서 발생독성이 나타났다.

이 약 또는 단독으로 피페라실린 또는 타조박탐을 임부에게 투여한 임상시험은 없다. 피페라실린과 타조박탐은 태반을 통과한다. 이 약은 임부 및 태아에 대하여 기대되는 유익성이 잠재적인 위험성을 상회할 경우에만 임부에게 투여한다.

2) 수유부

피페라실린은 낮은 농도로 모유에 이행된다. 모유에서의 타조박탐 농도는 아직 연구된 바 없다. 이 약은 수유부 및 유아에 대하여 기대되는 유익성이 잠재적인 위험성을 상회할 경우에만 수유부에게 투여한다.

8. 소아에 대한 투여

호중구감소증 및 합병증이 동반된 충수염을 제외한 12세 이하의 소아에 대한 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

9. 고령자에 대한 투여

고령자에는 다음과 같은 점에 주의하고 용량 및 투여간격에 유의하는 등 환자의 상태를 관찰하면서 신중히 투여한다.

1) 생리기능이 저하되어 있는 경우가 많기 때문에 이상반응이 나타나기 쉽다.

2) 비타민 K 결핍에 의한 출혈경향이 나타날 수 있다.

10. 임상검사치에 대한 영향

1) 다른 페니실린계 항생제와 마찬가지로 이 약은 구리 환원 방법을 이용한 요중 글루코스 검사에 가양성 반응을 일으킬 수 있다. 따라서 효소 글루코스 산화제 반응에 의한 글루코스 검사가 권장된다.

2) 이 약을 투여받은 환자에게 Bio-Rad Laboratories Platelia Aspergillus 효소면역분석(EIA)시험을 실시한 결과 양성이었으나 그 후에 Aspergillus에 감염되지 않은 것으로 밝혀진 보고가 있다. Bio-Rad Laboratories Platelia Aspergillus EIA시험에서 비-Aspergillus 다당질과 Polyfuranose와의 교차반응이 보고되었다. 그러므로 이 약을 투여 받은 환자에서의 양성 반응을 판독할 때에는 주의해야 하며 반드시 다른 진단방법으로 확인하여야 한다.

11. 과량투여시의 처치

1) 이 약의 과량투여에 대한 시판 후 보고가 있다. 과량투여 후 경험한 대부분의 이상사례는 구역, 구토, 설사 등을 포함하며, 이는 상용량에서도 보고된 바 있다. 상용량보다 높은 용량으로 정맥 투여한 경우에는 신경근 흥분 또는 경련이 발생하였다(특히, 신부전 환자의 경우에 두드러졌다).

2) 특별한 해독제가 없으므로 환자의 임상적 증상에 따라 부가적이고 대증적인 치료를 실시한다. 중증의 과민반응이 일어난 경우에는 통상적인 치료(항히스타민제, 부신피질호르몬제, 교감신경흥분제 및 필요한 경우 산소 공급 및 기도 확보)를 해주어야 한다. 피페라실린 또는 타조박탐의 과도한 혈중 농도는 혈액투석으로 감소시킬 수 있다.

12. 적용상의 주의

1) 조제시 다음의 재구성 희석용제 및 희석용 정맥주사용액을 사용한다.

(1) 사용가능한 재구성 희석용제

- 생리식염 주사액

- 멸균 주사용수

- 5 % 포도당주사액

- 정균 생리식염 주사액/파라벤 (Bacteriostatic Saline/Parabens)

- 정균수/파라벤(Bacteriostatic Water/Parabens)

- 정균수/벤질알코올(Bacteriostatic Water/Benzyl Alcohol)

- 정균 생리식염 주사액/벤질알코올 (Bacteriostatic Saline/Benzyl Alcohol)

(2) 사용가능한 희석용 정맥주사 용액

- 생리식염 주사액

- 멸균 주사용수(※ 1회 용량당 멸균 주사용수의 최대 권장 용적은 50 mL이다)

- 5 % 포도당주사액

- 6 % 덱스트란 생리식염 주사액(6 % Dextran in Saline)

- Lactated Ringer's Solution(에데트산나트륨 함유 제제에 한함)

- Hartmann's Solution(에데트산나트륨 함유 제제에 한함)

- Ringer's Acetate(에데트산나트륨 함유 제제에 한함)

- Ringer's Acetate/Malate(에데트산나트륨 함유 제제에 한함)

2) 적합성이 확립되지 않았으므로, 다른 약물을 이 약과 동일한 주사기 또는 정맥주입기에 혼합하지 않도록 한다. In vitro 실험에서 베타락탐계 항생제들에 의해 아미노글리코사이드계 항생제가 불활성화되므로, 이 약과 아미노글리코사이드계 항생제는 별도로 투여하는 것이 권장된다. 이 약과 아미노글리코사이드계 항생제의 병용요법이 지시되는 경우에는 이 약과 아미노글리코사이드계 항생제를 별도로 재구성 및 희석하여 별도로 투여하여야 한다.

3) 에데트산나트륨 함유 피페라실린나트륨/타조박탐나트륨 제제는 다음 조건 하에서 다음 아미노글리코사이드계 항생제에 한하여 Y형 주입구를 통해 동시투여가 가능하다 (에데트산나트륨을 함유하지 않은 피페라실린나트륨/타조박탐나트륨 제제에는 해당하지 않는다).

아미노글리코사이드계 약물	피페라실린나트륨/타조박탐나트륨의 함량 (g)	피 페라 실린 나 트륨/타조박탐나트륨 희석 용액의 용적 (mL)	아미노글리코사이 드계 약물의 농도 범위 ǂ (mg/mL)	사용가능한 희석 용제
아미카신	2.25, 4.5	50, 100, 150	1.75 - 7.5	주사용 0.9 % 염화나트륨 또는 5 % 포도당
겐타마이신	2.25, 4.5	50, 100, 150	0.7 - 3.32	주사용 0.9 % 염화나트륨 또는 5 % 포도당

ǂ 아미노글리코사이드계 약물의 용량은 환자의 체중, 감염상태(중대하거나 치명적인) 및 신기능(크레아티닌청소율)에 기초한다.

위에 기재된 방법 외의 다른 방법으로 Y형 주입구를 통해 동시투여 하는 것은 이 약에 의한 아미노글리코사이드계 약물의 불활성화를 초래할 수 있다. Y형 주입구를 통해 이 약과 토브라마이신은 동시 투여할 수 없으며, 다른 아미노글리코사이드계와 이 약의 동시투여 적합성은 확립되지 않았다.

4) 이 약을 중탄산나트륨용액과 함께 사용하지 말아야 한다.

5) 이 약을 혈액제제 또는 알부민수화물 제제에 첨가하지 말아야 한다.

6) 완전히 용해할 때까지 흔들어 준다.

13. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의해야 한다.

3) 30 ℃이하에서 보관할 것. 조제한 용액은 냉장고(4 ~ 8 ℃)에서 24시간 동안 저장할 수 있다.

14. 기타

1) 전립샘염, 뇌수막염, 골관절염등과 같이 항생제 및 저해제 확산이 문제가 되는 감염증에 있어서의 이 약의 효력은 밝혀지지 않았다.

2) 운전 및 기계사용 능력에 대한 영향

운전 및 기계 사용 시 영향에 대해 수행된 시험은 없다.

3) 비임상 안전성 자료

(1) 발암성

피페라실린, 타조박탐 또는 이 약에 대한 발암성 시험은 수행되지 않았다.

(2) 유전독성

이 약은 복귀 돌연변이 시험, 부정기 DNA 합성(UDS) 검사, 포유류 점돌연변(차이니즈햄스터 난소 세포 HPRT) 분석 그리고 포유류 세포(BALB/c-3T3) 형질전환 분석에서 모두 음성이었다.

생체 내(in vivo)에서 이 약은 정맥 투여 랫트에서 염색체 이상을 유발하지 않았다.

(3) 생식·발생 독성

배-태자 발달 시험에서 타조박탐 또는 이 약의 정맥투여 후 최기형성의 증거는 발견되지 않았으나 랫트의 모체 독성 용량에서 태자 체중이 약간 감소하였다.

모체독성 용량에서 이 약의 복강 내 투여는 약간의 한배 새끼수 감소 및 경미한 골격 이상(뼈 형성의 지연) 빈도 증가와 관련이 있었다. 모체독성 용량에서 출생 전후 발달(새끼 체중 감소, 사산 증가, 새끼 사망률 증가)이 손상되었다.

(4) 수태능 시험

랫트의 생식독성 시험에서 복강 내 투여 시 타조박탐 또는 이 약으로 인한 수태능 장애의 증거는 없었다.