전문의약품

타이가실주(타이제사이클린)

Tygacil® Injection (Tigecycline)

항생물질, 점적정맥주사용

[원료약품의 분량]

1바이알 중

주성분: 타이제사이클린 (별규) ……50 mg (역가)

부형제: 유당수화물 (NF)……...……..106 mg

pH조절제: 염산, 수산화나트륨

[성 상]

주황색의 동결·건조된 가루 또는 덩어리가 무색투명한 바이알에 충진된 주사제

[효능· 효과]

1. 유효균종

이 약은 다음 미생물에 대해 in vitro 및 임상적 감염 모두에서 활성을 나타낸다.

<u>통성호기성 그람양성균</u>

Enterococcus faecalis (반코마이신-감수성 균주)

Staphylococcus aureus (메치실린-감수성 및 내성 균주)

Streptococcus agalactiae

*Streptococcus anginosus*군 (*S. anginosus, S. intermedius, S. constellatus*)

Streptococcus pneumoniae (페니실린-감수성 균주)

Streptococcus pyogenes

<u>통성호기성 그람음성균</u>

Citrobacter freundii

Enterobacter cloacae

Escherichia coli

Haemophilus influenzae (베타-락타마제 음성 균주)

Klebsiella oxytoca

Klebsiella pneumoniae

Legionella pneumophila

혐기성균

Bacteroides fragilis

Bacteroides thetaiotaomicron

Bacteroides uniformis

Bacteroides vulgatus

Clostridium perfringens

Peptostreptococcus micros

다음 미생물의 90% 이상에서 관찰된 in vitro MIC는 이 약의 감수성 breakpoint 보다 낮거나 같다. *그러나*, 이러한 미생물들에 의한 임상적 감염 치료에 있어서 이 약의 안전성 및 유효성은 적절하고 잘 관리된 임상시험으로는 확립되지 않아 임상적 유의성은 알려진 바 없다.

통성호기성 그람양성균

Enterococcus avium

Enterococcus casseliflavus

Enterococcus faecalis (반코마이신-내성 균주)

Enterococcus faecium (반코마이신-감수성 및 내성 균주)

Enterococcus gallinarum

Listeria monocytogenes

Staphylococcus epidermidis (메치실린-감수성 및 내성 균주)

Staphylococcus haemolyticus

통성호기성 그람음성균

Acinetobacter baumannii

Aeromonas hydrophila

Citrobacter koseri

Enterobacter aerogenes

Haemophilus influenzae (암피실린-내성)

Haemophilus parainfluenzae

Pasteurella multocida

Serratia marcescens

Stenotrophomonas maltophilia

혐기성균

Bacteroides distasonis

Bacteroides ovatus

Peptostreptococcus spp.

Porphyromonas spp.

Prevotella spp.

기타 미생물

Mycobacterium abscessus

Mycobacterium chelonae

Mycobacterium fortuitum

2. 적응증

성인(18세 이상)에서의

- 복잡성 피부 및 피부조직 감염
- 복잡성 복강내 감염

- 지역사회 획득 세균성 폐렴

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]

초기용량으로 100mg을 투여한 후, 매 12시간마다 50mg씩 투여하는 것이 권장된다. 이 약은 30~60분 동안 점적 정맥주사한다. 권장 투여기간은 복잡성 피부 및 피부조직 감염, 복잡성 복강내 감염의 경우 5~14일이며, 지역사회 획득 세균성 폐렴의 경우 7~14일 이다. 투여기간은 감염의 정도와 부위, 환자의 임상적 및 세균학적 경과에 따라 정해져야 한다.

<u>배합 가능/배합 금기</u>

이 약과 혼합 가능한 정맥투여 용액은 0.9% 염화나트륨 주사액, 5% 포도당 주사액과 링거 주사액(Lactated Ringer's)이다. 이 약은 0.9% 염화나트륨주사액 또는 5% 포도당 주사액에 희석하여 Y형 주입구를 통해 투여할 때 다음의 약물 또는 희석용제와 동시투여가 가능하다: 아미카신, 도부타민, 염산도파민, 겐타마이신, 할로페리돌, 링거 주사액(Lactated Ringer's), 염산리도카인, 모르핀, 노르에피네프린, 피페라실린/타조박탐(EDTA 제제), 염화칼륨, 프로포폴, 염산라니티딘, 테오필린 및 토브라마이신.

암포테리신 B, 암포테리신 B 지질 복합체, 디아제팜, 에소메프라졸, 오메프라졸은 이 약과 Y형 주입구를 통해 동시에 투여해서는 안 된다.

<u>주사액의 조제</u>

반드시 투여하기 전에 다음과 같이 재구성하고 희석한다.

1. 0.9% 염화나트륨주사액, 5% 포도당 주사액 또는 링거 주사액(Lactated Ringer's) 5.3mL을 취하여 이 약 50mg 바이알에 넣어 10mg/mL로 재구성한다 (참고: 이 약 각각의 바이알에는 6% 과량이 함유되어 있으므로 용해액 5mL는 이 약 50mg과 동등하다.).
2. 위의 용액 5mL를 100mL 점적주사용 백에 가한다 (100mg 투여시 이 약 2 바이알을, 50mg 투여시 이 약 1 바이알을 점적주사용 백에 가해 조제한다). 점적주사용 백에서의 최대 농도는 1mg/mL이어야 한다.

3. 일단 조제되면, 0.9% 염화나트륨주사액 또는 5% 포도당 주사액에 용해된 이 약은 실온(25℃ 이하)에서 24시간까지 보관할 수 있다 (바이알 내 용해액은 6시간까지 보관할 수 있으며, 남은 시간 동안에는 점적주사용 백에 가한 후 보관할 수 있다). 또는, 바이알 내의 용해액을 즉시 점적주사용 백에 가하여 2~8℃에서 48시간까지 냉장보관할 수 있다.

이 약의 조제된 용액은 황색~주황색이어야 한다. 만약 그렇지 않다면 용액을 버려야 한다. 주사용 약물은 투여하기 전에 반드시 육안으로 이물질의 유무와 변색(녹색 또는 검정색)을 확인해야 한다.

[사용상의 주의사항]

1. 경고

1) 3상 및 4상 임상시험에 걸쳐 대조약으로 치료받은 환자에 비해 이 약으로 치료받은 환자군에서 모든 원인에 의한 사망률(all-cause mortality)의 증가가 관찰되었다. 대조군을 포함한 13건의 3상 및 4상 시험의 통합 분석에서, 이 약을 투여 받은 환자의 4.0% (150/3,788)와 대조약을 투여 받은 환자의 3.0%(110/3,646)에서 사망이 나타났으며, 보정되지 않은 위험도 차이는 0.9%(95% CI 0.1, 1.8)이었다. 이 임상시험들의 통합 분석에서, 시험 가중치에 따른 랜덤효과 모형(random effects model by trial weight)에 근거했을 때는, 이 약과 대조약으로 치료받은 환자들 간의 모든 원인에 의한 사망률에 대한 보정된 위험도의 차이는 0.6% (95% CI 0.1, 1.2)이었다. 이러한 사망 증가의 원인은 아직 확립되지 않았다. 이러한 모든 원인에 의한 사망률의 증가는 치료 방법의 선택시 고려되어야만 한다.

2) 아나필락시스/아나필락시양 반응이 발생하였다는 보고가 있었으며, 그 증상은 생명을 위협할 수 있다. 이 약은 테트라사이클린계 항생제와 구조적으로 유사하므로 테트라사이클린계 항생제에 과민증의 병력이 있는 환자에게는 이 약을 신중하게 투여해야 한다.

3) 이 약을 임산부에게 투여할 경우 태아에게 유해할 수 있다. (7. 임부, 수유부, 가임여성에 대한 투여 항 참조)

4) 치아 발달기의 환자(임신 후반기, 영아 및 8세 이하의 소아)에게 이 약을 사용할 경우 영구적인 치아 변색을 유발할 수 있다. 랫드를 대상으로 한 이 약의 시험 결과, 뼈의 변색이 나타났다. 다른 약물에 효과적이지 않거나 금기인 경우가 아니면 이 약을 치아 발달기에 사용해서는 안 된다.

5) 이 약을 포함하여 거의 모든 항균제에 의해 위막성 대장염이 발생하였다는 보고가

있으며, 증상은 경증에서부터 생명을 위협하는 정도까지 다양하다. 따라서 항균제 투여 후 설사를 하는 환자의 경우 위막성 대장염을 고려할 필요가 있다.

6) 항균제의 투여는 정상 장내세균총을 변화시킬 수 있으며, *Clostridium* 속 균종의 과도한 성장을 유도할 수 있다. 연구결과, *Clostridium difficile*에 의해 발생하는 독소가 " 항생제-관련 대장염" 의 주요한 원인인 것으로 알려졌다. 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.

7) 원내 감염 폐렴 환자들에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다. 원내감염 폐렴 환자들을 대상으로 한 임상시험에서, 환자들은 이 약 투여군 (초기용량 100mg, 이후 매 12시간마다 50mg씩 투여) 또는 대조군으로 무작위 배정되었다. 더불어, 환자들은 정해진 보조 치료를 받는 것이 허용되었다. 이 약을 투여받은 기계환기 관련 폐렴 (ventilator-associated pneumonia) 하위환자군에서는 대조군에 비하여 낮은 치유율 (임상적으로 평가 가능한 군에 서 47.9% vs. 70.1%)과 높은 사망률 (25/131 [19.1%] vs. 15/122 [12.3%])이 나타났다. 기저상태에서 기계환기 관련 폐렴과 균혈증을 가진 환자들 중 이 약을 투여 받은 환자의 사망률이 대조약보다 더 높게 나타났다 (9/18 [50.0%] vs. 1/13 [7.7%]).

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약에 과민증의 병력이 있는 환자

2) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성 (galactose intolerance), Lapp 유당 분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다.

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 테트라사이클린계 항생제에 과민증의 병력이 있는 환자

글리실사이클린계 항생제는 테트라사이클린계 항생제와 구조적으로 유사하므로 테트라사이클린계 항생제에 과민증의 병력이 있는 환자에게는 이 약을 신중하게 투여해야 한다.

2) 중증 간장애 환자

경증-중등도의 간장애 환자(Child Pugh A와 Child Pugh B)에서 이 약의 용량조절은 필요하지 않다. 약동학적 프로파일에 근거하여 중증 간장애 환자(Child Pugh C)에서는 이 약 100mg 투여 후 매 12시간마다 25mg씩 투여해야 한다. 중증 간장애 환자(Child Pugh C)에게는 신중히 투여하고 치료반응을 모니터링해야 한다.

4. 이상반응

1) 임상시험들이 다양한 조건에서 실시되었으므로, 임상시험들에서 관찰된 이상반응 비율을 다른 임상시험들에서의 이상반응 비율과 직접 비교할 수 없고 실제에서 관찰되는 비율을 반영하지 못할 것이다.

이 약을 투여받은 2,514명의 환자가 참여한 임상시험에서, 치료관련 이상반응(treatment-emergent adverse event)으로 이 약 투여군에서는 7%, 대조약 투여군에서는 6%의 환자가 투여를 중단하였다. 아래 표는 2% 이상에서 보고된 치료관련 이상반응을 나타낸 것이다 (표 1).

[표 1] 임상시험에서 2% 이상 발생한 이상반응의 발생 비율 (%)

이상반응	이 약 투약군 (2,514명)	대조약 투약군[a] (2,307명)
전신계		
복통	6	4
농양	3	3
무력증	3	2
두통	6	7
감염	8	5
심혈관계		
정맥염	3	4
소화기계		
설사	12	11
소화불량	2	2
구역	26	13
구토	18	9
혈액 및 림프계		

빈혈	4	5
대사 및 영양		
ALP 증가	4	3
Amylase 증가	3	2
빌리루빈혈증	2	1
BUN 상승	3	1
치유 이상	4	3
저단백혈증	5	3
SGOT 증가[b]	4	5
SGPT 증가[b]	5	5
신경계		
어지럼증	3	3
피부 및 부속기관		
발진	3	4

[a]. 반코마이신/아즈트레오남, 이미페넴/실라스타틴, 레보플록사신, 레네졸리드

[b]. 이 약을 투여한 환자에서 치료기간 후 LFT 이상이 대조군 보다 더 자주 보고 되었다.

대조군을 포함하는 13건의 3상 및 4상 임상시험의 통합 분석에서, 이 약 투여군은 4.0%(150/3,788), 대조약 투여군은 3.0%(110/3,646)에서 사망이 나타났다. 이 시험들의 통합 분석에서, 이 약과 대조약을 투여 받은 환자들간의 모든 원인에 의한 사망의 위험도차이는 0.9%(95% CI 0.1, 1.8)이었다. 이 임상시험들의 통합 분석에서 시험 가중치에 따른 랜덤효과 모형에 근거했을 때, 이 약과 대조약으로 치료받은 환자들간의 모든 원인에 의한 사망률에 대한 보정된 위험률의 차이는 0.6%(95% CI 0.1, 1.2)이었다. 감염 종류별로 치료군 간에 유의한 차이는 관찰되지 않았다 (표 2). 사망에 있어서의 불균형의 원인은 확립되지 않았다. 일반적으로, 사망은 감염의 악화 또는 감염 혹은 기저 동반질환의 합병증의 결과였다.

[표 2] 감염 종류별 사망 환자 수

	이약		대조약		위험도차이
감염 종류	n/N	%	n/N	%	% (95% CI)
cSSSI	12/834	1.4	6/813	0.7	0.7 (-0.5, 1.9)
cIAI	42/1,382	3.0	31/1,393	2.2	0.8 (-0.4, 2.1)
CAP	12/424	2.8	11/422	2.6	0.2 (-2.3, 2.7)

HAP	66/467	14.1	57/467	12.2	1.9 (-2.6, 6.4)
Non-VAP [a]	41/336	12.2	42/345	12.2	0.0 (-5.1, 5.2)
VAP [a]	25/131	19.1	15/122	12.3	6.8 (-2.9, 16.2)
RP	11/128	8.6	2/43	4.7	3.9 (-9.1, 11.6)
DFI	7/553	1.3	3/508	0.6	0.7 (-0.8, 2.2)
모든 감염(보정안됨)	150/3,788	4.0	110/3,646	3.0	0.9 (1.0, 1.8)
모든 감염(보정됨)	150/3,788	4.0	110/3,646	3.0	0.6 (0.1, 1.2)**

CAP = 지역사회 획득 폐렴 (Community-acquired pneumonia); cIAI =복잡성 복강내 감염 (Complicated intra-abdominal infections); cSSSI = 복잡성 피부 및 피부조직 감염 (Complicated skin and skin structure infections); HAP = 원내 감염 폐렴 (hospital-acquired pneumonia); VAP = 기계환기 관련 폐렴 (ventilator-associated pneumonia); RP = 내성 균주 (resistant pathogens); DFI = 당뇨병성 족부 감염 (diabetic foot infections)

* 이 약 투여군과 대조약 투여군에서 사망한 환자들의 비율의 차이. 95% 신뢰구간은 연속성 보정이 적용된 Wilson Score Method를 사용하여 계산하였음.

** (시험 가중치에 따른 랜덤효과 모형으로) 보정된 전체 위험도 차이 추정값 및 95% 신뢰구간.

[a] HAP 환자군의 하위군임.

비교 임상시험들에서 감염 관련 중대한 이상반응은 이 약 투여군(7%)에서 대조약 투여군(6%)보다 더 자주 보고되었다. 패혈증/패혈성 쇼크의 중대한 이상반응은 이 약 투여군(2%)에서 대조약 투여군(1%)보다 더 자주 보고되었다. 치료군간 기저치의 차이 때문에 이 결과의 관련성을 확립할 수 없었다.

가장 흔한 치료관련 이상반응은 투여 후 처음 1-2일에 나타나는 구역 및 구토였다. 이 약과 대조약과 관련된 구역 및 구토 경우는 대부분 경증 또는 중등도였다. 이 약을 투여한 환자들에서 구역이 29.9% (경증 19.3%, 중등도 9.2%, 중증 1.4%)가 나타났고, 구토가 19.9% (경증 12.1%, 중등도 6.8%, 중증 1.1%) 나타났다.

복잡성 피부 및 피부조직 감염에 대해 이 약을 투여한 환자에서는 구역 35%, 구토 20%가 나타났고 반코마이신/아즈트레오남을 투여한 환자에서는 구역 9%, 구토 4%가 나타났다. 복잡성 복강내 감염에 대해 이 약을 투여한 환자에서는 구역 25%, 구토 20%가 나타났고, 이미페넴/실라스타틴을 투여한 환자에서는 구역 21%, 구토 15%가 나타났다. 지역사회 획득 세균성 폐렴에 대해 이 약을 투여한 환자에서는 구역 24%, 구토 16%가 나타났고, 레보플록사신을 투여한 환자에서는 구역 8%, 구토 6%가 나타났다.

이 약의 투여중단은 구역(1.6%) 및 구토(1.3%)와 가장 빈번하게 관련되어 있었다. 대조약의 투여중단은 구역(1% 미만)과 가장 빈번하게 관련되어 있었다.

이 약을 투여 받은 환자들에서 다음의 이상반응이 보고되었다:

매우 흔하게	≥ 10%
흔하게	≥ 1% and <10%
때때로	≥ 0.1% and<1%
드물게	≥ 0.01% and <0.1%
매우 드물게	< 0.01%

(1) 혈액 및 림프계

흔하게: 활성화 부분 트롬보플라스틴시간(aPTT) 지연, 프로트롬빈시간(PT) 지연, 혈소판감소증

때때로: INR 증가

(2) 면역계

빈도 알려지지 않음: 아나필락시스/아나필락시양 반응

(3) 대사 및 영양

흔하게: 빌리루빈혈증, BUN 증가, 저단백혈증, 저혈당증

(4) 신경계

흔하게: 어지럼증

(5) 심혈관계

흔하게: 정맥염

때때로: 혈전정맥염

(6) 호흡, 흉곽 및 종격동계

흔하게: 폐렴

(7) 소화기계

매우 흔하게: 오심, 구토, 설사

흔하게: 식욕부진, 복통, 소화불량

때때로: 급성 췌장염

(8) 간담도계

흔하게: 혈청 AST 상승, 혈청 ALT 상승*

때때로: 황달

빈도 알려지지 않음: 간담즙울체

(9) 피부 및 피하 조직

흔하게: 가려움증,발진

빈도 알려지지 않음: 중증 피부 반응(스티븐스-존슨 증후군 포함)

(10) 전신 질환 및 주사 부위 상태

흔하게: 두통, 치유 이상, 주사부위 반응

때때로: 주사부위 염증, 주사부위 통증, 주사부위 반응, 주사부위 부종, 주사부위 정맥염

(11) 검사

흔하게: 혈청 아밀라아제 상승

* AST/ALT 이상은 대조약으로 치료 받은 환자에 비해 이 약으로 치료받은 환자들에서 더욱 자주 보고되었으며, 치료 중 더욱 자주 발생하였다.

이 약을 투여받은 환자들에서 위에 포함되지 않은 다음의 약물 관련 이상반응들도 드물게 (0.2% 이상 2% 미만) 보고되었다:

(1) 전신: 패혈성 쇽, 알러지 반응, 오한

(2) 심혈관계: 서맥, 빈맥, 혈관확장

(3) 소화기계; 구갈, 대변이상

(4) 대사/영양: 크레아티닌 증가, 저칼슘혈증, 저나트륨혈증

(5) 신경계: 기면

(6) 특수감각: 미각 변화

(7) 혈액 및 림프계: 호산구증가증

2) 국내 시판 후 조사

(1) 국내에서 재심사를 위하여 6 년 동안 738 명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 유해사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 33.20%(245/738 명, 총 496 건)로 보고되었으며, 주 유해사례는 오심 3.79%(28/738 명, 30 건), BUN 상승 3.66%(27/738 명, 27 건), ALP 증가 3.25%(24/738 명, 24 건), 혈청 AST 상승 3.12%(23/738 명, 23 건), 혈청 ALT 상승 2.85%(21/738 명, 21 건), 설사 2.57%(19/738 명, 19 건), 빈혈 2.30%(17/738 명, 18 건), 열 1.90%(14/738 명, 15 건), 혈소판감소증 1.63%(12/738 명, 15 건), 구토, 총 빌리루빈 농도 증가 각 1.49%(11/738 명, 11 건), 다발기관부전, 식욕부진, 악성신생물, 패혈증 각 1.22%(9/738 명, 9 건), 고칼륨혈증 1.08%(8/738 명, 8 건) 등으로 조사되었다. 이 중

이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 유해사례 발현율은 10.98%(81/738 명, 총 152 건)로, BUN 상승, 오심 각 2.44%(18/738 명, 18 건), 혈청 AST 상승 2.03%(15/738 명, 15 건), ALP 증가 1.90%(14/738 명, 14 건), 혈청 ALT 상승 1.63%(12/738 명, 12 건), 구토 0.95%(7/738 명, 7 건), 총 빌리루빈 농도 증가 0.81%(6/738 명, 6 건), 열, 황달 각 0.54%(4/738 명, 4 건), 빈혈, 혈소판감소증 0.41%(3/738 명, 4 건), 고칼륨혈증 0.41%(3/738 명, 3 건), 초고열증 0.27%(2/738 명, 4 건), 가려움증, 발진, 백혈구감소증, 빌리루빈혈증, 설사, 신기능이상, 크레아티닌 증가 각 0.27%(2/738 명, 2 건), 저혈압 0.14%(1/738 명, 3 건), 간기능장애, 객혈, 두드러기, 백혈구증가증, 범혈구감소증, 복통, 산증, 서맥, 소화불량, 식욕부진, 영양실조, 오한, 욕창궤양, 위장장애, 저나트륨혈증, 저칼륨혈증, 저칼슘혈증, 프로트롬빈시간(PT)지연, 핍뇨, 호중구감소증, 혼돈, INR 증가 각 0.14%(1/738 명, 1 건)이 보고되었다.

또한 중대한 유해사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 10.84%(80/738 명, 총 94 건)로 다발기관부전, 악성신생물 각 1.22%(9/738 명, 9 건), 패혈증 1.08%(8/738 명, 8 건)이 보고되었다. 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 유해사례 발현율은 0.14%(1/738 명, 총 2 건)으로, 총 빌리루빈 농도 증가, 황달 각 0.14%(1/738 명, 1 건)이 보고되었다.

예상하지 못한 유해사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 18.29%(135/738 명, 총 196 건)로 보고되었으며, 열 1.90%(14/738 명, 15 건), 다발기관부전, 악성신생물 각 1.22%(9/738 명, 9 건), 고칼륨혈증 1.08%(8/738 명, 8 건) 등이 보고되었다. 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 유해사례 발현율은 2.30%(17/738 명, 총 29 건)로 열 0.54%(4/738 명, 4 건), 고칼륨혈증 0.41%(3/738 명, 3 건), 초고열증 0.27%(2/738 명, 4 건), 백혈구감소증, 신기능이상 각 0.27%(2/738 명, 각 2 건), 저혈압 0.14%(1/738 명, 3 건), 객혈, 두드러기, 백혈구증가증, 범혈구감소증, 영양실조, 욕창궤양, 위장장애, 저칼륨혈증, 핍뇨, 호중구감소증, 혼돈 각 0.14%(1/738 명, 각 1 건)이 보고되었다.

(2) 이 약에 대한 국내 재심사 유해사례 및 자발적 부작용 보고자료를 국내 시판 허가된 모든 의약품을 대상으로 보고된 유해사례 보고자료와 재심사 종료시점에서 통합평가한 결과, 다른 모든 의약품에서 보고된 유해사례에 비해 이 약에서 통계적으로 유의하게 많이 보고된 유해사례 중 새로 확인된 것들은 다음과 같이 나타났다. 다만, 이 결과가 해당성분과 다음의 유해사례간에 인과관계가 입증된 것을 의미하는 것은 아니다.

. 중추 및 말초신경계 장애 : 경련

. 위장관계 장애 : 위장관출혈

. 대사 및 영양 질환 : 고칼륨혈증, 저칼륨혈증, 저인산혈증, 저마그네슘혈증

. 호흡기계 질환 : 객혈

. 전신적 질환 : 열, 다발기관부전, 초고열증

5. 일반적 주의

1) 임상적으로 뚜렷한 장관 천공으로 인해 2차적으로 복잡성 복강내 감염이 발생한 환자에게 이 약의 단독투여를 고려할 경우 신중을 기해야 한다. 2,775명을 대상으로 한 복잡성 복강내 감염 제3상 및 4상 임상시험에서 이 약을 투여한 1,382명 의 환자 중 140명 및 대조약을 투여한 1,393명의 환자 중 142명에서 장관 천공이 나타났다.이 환자들 중 이 약을 투여한 140 명의 환자 중 8명 및 대조약을 투여한 142 명의 환자 중 8명에서 패혈증/패혈성 쇽이 발생했다. 이 결과와 치료 간의 연관성을 확립할 수 없었다.

2) 이 약을 투여받은 환자에서 총 빌리루빈 농도, 프로트롬빈시간과 트랜스아미나제 수치 증가가 관찰되었다. 이 약으로 치료받은 환자들에게서 유의한 간기능 장애와 간부전 사례가 드물게 보고되었다. 이 환자들 중 몇몇 경우에는 다양한 약물을 병용투여하고 있었다. 이 약물로 치료하고 있는 동안 간기능 검사에서 비정상이 나타난 환자는 간기능 이상이 더 악화되는지를 모니터링이 되어야 하며 이약의 지속적 사용에 대한 위해성/유용성이 평가되어야 한다. 이상반응들은 약물 복용을 중단한 후에도 나타날 수 있다.

3) 글리실사이클린계 항생제는 테트라사이클린계 항생제와 구조적으로 유사해서 비슷한 이상반응을 나타낼 수 있다. 광과민성, 거짓 뇌종양(pseudotumor cerebri), 췌장염 및 항동화작용(BUN의 상승, 질소혈증, 산증 및 고인산혈증) 등의 이상반응이 나타날 수 있다.

4) 치명적일 수 있는 급성 췌장염이 이 약의 치료와 관련하여 나타났다 (빈도: 때때로). 이 약을 투여받고 있는 환자에서 급성 췌장염을 암시하는 임상 증상, 징후 또는 실험실 검사 상 이상소견 등이 나타나는 경우 급성 췌장염의 진단이 고려되어져야 한다. 췌장염에 대한 알려진 위험 요소를 갖지 않는 환자들에서 발생 사례가 보고된 바 있다. 일반적으로 이 약의 투여를 중지한 후 증상이 개선되었다. 췌장염이 발생되었다고 의심되는 경우 치료의 중지가 고려되어져야 한다.

5) 다른 항균제와 마찬가지로 이 약을 사용하였을 때 진균을 포함한 이 약에 감수성이 없는 미생물의 과도한 증식을 초래할 수 있다. 이 약으로 치료하는 동안 환자를 신중히 모니터하고 균교대감염이 발생할 경우 적절한 처치를 취해야 한다.

6) 검증되거나 매우 의심되는 세균성 감염이 아닌 경우에 이 약을 처방하는 것은 환자에게 유익하지 않을 수 있으며, 약제-내성 세균의 발생 위험성을 증가시킨다.

7) 이 약을 포함하는 항균제들은 세균성 감염 치료를 위해서만 사용되어야 한다는 것을 환자에게 알려줘야 한다. 항균제들은 바이러스성 감염(예: 감기)을 치료하지 못한다. 세균성 감염을 치료하기 위해 이 약을 처방하는 경우, 환자가 치료 도중에 개선되었다고 느껴질지라도 제시한 대로 정확히 투여해야 한다는 것을 환자에게 주지시켜야 한다. 투여를 생략하거나 치료의 전과정을 완료하지 않으면 치료효과가 즉시 감소할 수 있고, 세균이 내성을 발현하여 후에 이 약 또는 다른 항균제로 치료되지 않을 가능성이 증가할 수 있다.

8) 이 약은 어지럼증을 유발하여 운전 그리고/또는 기계조작능력을 떨어뜨릴 수 있다.

9) 신장애환자나 혈액투석을 받고 있는 환자에서 이 약의 용량조절은 필요하지 않다.

6. 상호작용

1) 와파린: 건강한 성인에게 이 약과 와파린을 병용투여했을 때, R-와파린과 S-와파린의 청소율이 각각 40%와 23% 감소되었고, 최고혈중농도는 각각 38%와 43% 감소되었으며, AUC는 각각 68%와 29% 증가하였다. 이 약은 INR에 대한 와파린의 효과를 의미있게 변화시키지 않았다. 그리고 와파린은 이 약의 약동학적 측면에 영향을 미치지 않았다. 그러나 이 약을 와파린과 병용할 경우, 프로트롬빈 시간이나 기타 적절한 항응고 검사를 통해 모니터해야 한다.

2) 디곡신: 약물상호작용 시험에서 건강한 성인에게 이 약과 디곡신을 병용투여하였다. 이 약은 디곡신의 최고혈중농도를 13%정도 약간 감소시켰으나 디곡신의 AUC나 청소율에는 영향을 미치지 않았다. 이러한 최고혈중농도의 작은 변화는 심전도 간격에서의 변화로 측정한 디곡신의 항정상태 약력학적 효과에 영향을 미치지 않았다. 그리고, 디곡신은 이 약의 약동학적 측면에 영향을 미치지 않았다. 그러므로 이 약을 디곡신과 병용투여할 경우 각 약물의 용량조절이 필요하지 않다.

3) 이 약은 경구용 피임제와 병용투여할 경우 경구용 피임제의 효과를 떨어뜨릴 수 있다.

4) 사람의 간 소포체를 이용한 생체외 실험에서, 이 약이 다음 6개의 CYP450

동종효소에 의해 매개되는 대사를 저해하지 않는다는 것을 보여주었다: 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4. 그러므로, 이 약이 이들 효소들에 의해 대사되는 약물들의 대사를 변화시키지 않을 것으로 기대된다. 또한 이 약은 광범위하게 대사되지 않기 때문에, 이 약의 청소율이 이들 CYP450 동종효소의 활성을 저해하거나 유도하는 약물들에 의해 영향을 받을 것으로 기대되지 않는다.

5) Caco-2 세포를 이용한 생체외 실험은 이 약이 디곡신 흐름을 저해하지 않는다는 것을 보여주며, 이 약이 P-glycoprotein (P-gp)의 저해제가 아님을 의미한다. 이 생체외 실험의 정보는 위에 기술된 생체내 약물 상호작용 시험에서, 이 약이 디곡신 청소율에 영향을 미치지 않는 것과 일치한다.

6) P-gp를 과발현하는 세포주를 이용한 생체외 실험에 따르면, 이 약은 P-gp의 기질이다. 이 약의 생체내 분포에 대한 P-gp-매개 수송의 잠재적 기여는 알려져 있지 않다. P-gp 저해제(예, 케토코나졸, 사이클로스포린) 또는 P-gp 유도제(예, 리팜피신)와의 병용 투여는 이 약의 약물동력학에 영향을 미칠 수 있다.

7. 임부, 수유부, 가임여성에 대한 투여

1) 임부

(1) 이 약을 임부에게 투여할 경우 태아에게 유해할 수 있다. 이 약을 투여하는 동안 임신할 경우 환자에게 태아에 대한 손상 가능성을 알려야 한다. 동물실험 결과, 이 약은 태반을 통과하여 태아의 조직에서 발견되었다. 이 약으로 인해, 랫드와 토끼에서 태아 체중감소와, 토끼에서 태아 손실이 관찰되었다.

(2) 임부카테고리 D: 이 약은 랫드 또는 토끼에서 기형발생을 나타내지 않았다. 전임상시험에서 ^{14}C 표지된 타이제사이클린은 태반을 통과했고 뼈 구조를 포함한 태자조직들에서 발견되었다. 랫드와 토끼의 AUC에 근거하여 사람의 1일 용량의 각각4.7배, 1.1배의 용량 투여시, 태자의 경미한 체중감소, 부골격이상(골화의 지연) 증가와 관련이 있었다. 최소의 모체 독성을 나타내는 용량 즉, 토끼의 AUC에 근거하여 사람의 1일 투여용량 1.1배에 해당하는 노출에서 태자 손실 빈도의 증가가 관찰되었다.

(3) 임부를 대상으로 한 적절한 비교임상시험은 없다. 이 약은 유익성이 태아에 대한 위험성을 상회한다고 판단될 경우에만 사용되어야 한다.

(4) 이 약은 분만 및 출산 중 사용에 대해 연구되지 않았다.

2) 수유부

(1) ^{14}C 표지된 타이제사이클린을 이용한 동물실험 결과 이 약은 랫드에서 쉽게 유즙으로 분비되었다. 이 약은 경구 생체이용률이 낮기 때문에 모유를 통해 노출된 결과 수유한 새끼에서 이 약의 전신노출은 거의 없었다.

(2) 사람에서 이 약의 유즙분비 여부는 알려지지 않았다. 많은 약물이 사람에서 유즙으로 분비되므로 이 약을 수유부에게 투여할 경우에는 신중을 기해야 한다.

8. 소아에 대한 투여

18세 미만의 환자에 대한 안전성 및 유효성이 확립되지 않았으므로 18세 미만의 환자에 대한 사용이 권장되지 않는다 (1. 경고항 참고).

9. 고령자에 대한 투여

3상 및 4상의 임상시험에서 이 약을 투여받은 환자 3,900명에 대한 통합 분석 결과, 65세 이상은 1026명이었으며 75세 이상이 419명이었다. 고령자와 젊은 환자간의 안전성에서 예측하지 못한 전반적 차이는 관찰되지 않았으나, 몇몇 고령자들에서 이상반응에 대한 높은 민감도를 배제할 수 없다. 고령자에 대한 용량 조절은 필요치 않다.

10. 과량투여시의 처치

이 약의 과량투여의 치료에 이용할 수 있는 정보는 없다. 건강한 지원자에게 이 약 300mg을 60분에 걸쳐 단회 정맥투여했을 때 구역 및 구토 발생률이 증가했다. 마우스에서 1회 정맥투여 독성시험에서 산출된 LD_{50}는 수컷에서 124 mg/kg, 암컷에서 98 mg/kg이었다. 랫드에서의 LD_{50}는 암수 모두 106 mg/kg이었다. 이 약은 혈액투석에 의해 유의하게 제거되지는 않는다.

11. 기타

1) 발암성: 이 약의 장기간 발암성 동물시험은 수행된 바 없다.

2) 돌연변이 유발성: 이 약은 다음 시험에서 돌연변이유발성 및 염색체독성을 나타내지 않았다: Chinese hamster ovary(CHO)세포에서 염색체 이상분석, CHO세포(HGRPT locus)에서 돌연변이성 분석, 마우스 림프종 세포에서 돌연변이성 분석 등 체외시험,

마우스 소핵시험 등 체내시험.

3) 수태능: 랫드의 경우 AUC에 근거하여 사람의 1일 용량의 5배 용량까지 투여한 결과, 교미 또는 수태능에 영향을 미치지 않았다. 암컷 랫드에서 난소 또는 발정주기에 약물관련 효과는 없었다.

교환

구입시 사용기간이 경과하였거나 변질 또는 오손된 제품은 약국, 병원, 의원, 도매상 개설자에 한하여 교환하여 드리오니 이와 같은 제품은 구입 유통 경로를 통해서 반송하여 주시기 바랍니다.

[포장단위]

10 바이알

[저장방법]

밀봉용기. 2~25℃ 보관.

[유효기간]

외부포장 참조

설명서작성년월일: ***2007.07.30***

설명서개정년월일: ***2014.05.25***

[제조자]

제조의뢰자

Pfizer Limited.

Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ, United Kingdom

제조자

Wyeth Lederle S.r.l.

Via Franco Gorgone Z.I., 95100 Catania (CT), Italy

또는

Patheon Italia S.p.A.

Viale G.B. Stucchi,

110, I-20900 Monza, Milano, Italy

포장제조소 :

Wyeth Lederle S.r.l.

Via Franco Gorgone Z.I.,

95100 Catania (CT), Italy

[수입・판매원]

한국화이자제약㈜

서울특별시 중구 퇴계로 110

< 가장 최근 개정된 제품설명서의 내용은 당사 홈페이지 (www.pfizer.co.kr)를 통해 확인하실 수 있습니다>

* 본 제품은 정부에서 고시한 소비자 피해 보상규정에 의거 정당한 소비자의 피해에 대해 보상해 드립니다.

전화번호 (대표) 02-317-2114 (수신자부담) 080-022-1400