

전문의약품, 정맥주사용

타이가실[®]주 (타이제사이클린)

Tygacil[®] Injection (tigecycline)

[원료약품의 분량]

이 약 1 바이알 중,

- 유효성분: 타이제사이클린 (별규)50 mg (역가)
- 첨가제(부형제): 유당수화물106 mg
- 기타 첨가제: 염산, 수산화나트륨

[성상]

주황색의 동결·건조된 가루 또는 덩어리가 무색투명한 바이알에 충전된 주사제

[효능·효과]

1. 유효균종

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

<통성호기성 그람양성균>

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

<통성호기성 그람음성균>

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 100 mg을 투여한 후, 매 12시간마다 50 mg씩 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 7-14일이다. 투여기간은 감염의 정도와 부위, 환자의 임상적 및 세균학적 경과에 따라 정해져야 한다.

<배합 가능/배합 금지>

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.

<주사액의 조제>

반드시 투여하기 전에 다음과 같이 재구성하고 희석한다.

1. 0.9% 염화나트륨주사액, 5% 포도당 주사액 또는 링거 주사액(Lactated Ringer's) 5.3

mL을 취하여 이 약 50 mg 바이알에 넣어 10 mg/mL로 재구성한다 (참고: 이 약 각각의 바이알에는 6% 과량이 함유되어 있으므로 용해액 5 mL는 이 약 50 mg과 동등하다.).

2. 위의 용액 5 mL를 100 mL 점적주사용 백에 가한다 (100 mg 투여시 이 약 2 바이알을, 50 mg 투여시 이 약 1 바이알을 점적주사용 백에 가해 조제한다). 점적주사용 백에서의 최대 농도는 1 mg/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. 이 약은 기존 항생제 치료에 실패한 경우에만 필요·적절히 투여해야 한다.

- 2) 아나필락시스/아나필락시스양 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. 치아 변색은 테트라사이클린을 장기간 사용하는 동안 더 흔하지만, 단기간 반복적인 사용 후에도 관찰되었다. 또한, 사기질 형성부전이 보고되었다.
- 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 100 mg, 이후 매 12시간마다 50 mg씩 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 군에서 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%]).

- 8) 임신 2-3분기, 영아 및 8세 이하의 소아에서 이 약의 사용은 가역적인 뼈 성장 억제를 유발할 수 있다. 모든 테트라사이클린은 어떠한 골 형성 조직에서든지 안정한 칼슘 복합체를 형성한다. 6시간 마다 25mg/kg 용량의 경구용 테트라사이클린을 투여한 미숙아에게 종아리뼈 성장률 감소가 관찰되었다. 이 반응은 테트라사이클린을 중단하였을 때 가역적으로 보인다. 만약 임신 2-3분기 동안 이 약을 사용하는 경우 태아의 잠재적 위험에 대하여 환자에게 조언한다.

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 약의 유지용량이 50% 감소되어야 한다. 성인용량은 초기용량 100 mg 투여 후 매 12시간마다 25 mg씩 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/아스트레오남, 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

감염 종류	이 약		대조약		위험도차이
	n/N	%	n/N	%	% (95% CI)
cSSSI	12/834	1.4	6/813	0.7	0.7 (-0.5, 1.9)
clAI	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 환자의 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.

참고: 임상시험은 300, 305, 900(cSSSI), 301, 306, 315, 316, 400(cIAI), 308, 313(CAP), 311(HAP), 307[MRSA 또는 반코마이신 내성 Enterococcus (VRE)가 있는 피험자에서 내성 그람 양성 병원체 연구], 및 319 (골수염이 있는 DFI와 골수염이 없는 DFI)를 포함한다.

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 $\geq 1\%$ 이고 $<10\%$

때때로 $\geq 0.1\%$ 이고 $<1\%$

드물게 $\geq 0.01\%$ 이고 $<0.1\%$

매우 드물게 $< 0.01\%$

빈도불명 기존의 자료로 평가할 수 없음

(1) 혈액 및 림프계

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

때때로: INR 증가

드물게: 저섬유소원혈증

(2) 면역계

빈도불명: 아나필락시스/아나필락시스양 반응

(3) 대사 및 영양

흔하게: 저단백혈증, 저혈당증, 식욕 감소

(4) 신경계

흔하게: 어지럼증, 두통

(5) 혈관계

흔하게: 정맥염

때때로: 혈전정맥염

(6) 호흡, 흉곽 및 종격동계

흔하게: 폐렴

(7) 소화기계

매우 흔하게: 오심, 구토, 설사

흔하게: 복통, 소화불량

때때로: 급성 췌장염

(8) 간담도계

흔하게: AST 증가, ALT 증가*, 고빌리루빈혈증

때때로: 황달

빈도불명: 담즙정체

(9) 피부 및 피하 조직

흔하게: 가려움증, 발진

빈도불명: 중증 피부 반응(스티븐스-존슨 증후군 포함)

(10) 전신 질환 및 주사 부위 상태

흔하게: 치유장애, 주사부위 반응

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

(11) 검사

흔하게: 혈청 아밀라아제 증가, 혈액요소증가

* AST/ALT 이상은 대조약으로 치료받은 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 속, 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 7년 동안 3,169명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 32.98%(1,045/3,169명, 총 1,624건)로 보고되었다. 중대한 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 13.22%(419/3,169명, 468건)로 패혈증 4.39%(139/3,169명, 140건), 폐렴 1.48%(47/3,169명, 47건), 악성신생물 1.42%(45/3,169명, 45건), 다발기관부전 1.04%(33/3,169명, 33건), 간실조 0.35%(11/3,169명, 11건), 급성신부전

0.32%(10/3,169명, 10건), 농양, 만성신부전악화, 혈소판감소증 각 0.25%(8/3,169명, 8건), 저혈압, 호흡기능부족 각 0.22%(7/3,169명, 7건), 골수기능억제, 복막염 각 0.19%(6/3,169명, 6건), 간경변, 심부전, 파종혈관내응고 각 0.16%(5/3,169명, 5건), 과립구성백혈병, 심근경색증, 심장정지 각 0.13%(4/3,169명, 4건), SGOT증가, 간신증후군, 감염악화, 담관염, 순환기능상실, 신기능이상, 심방세동, 질소혈증, 췌장염, 호흡곤란증후군 각 0.09%(3/3,169명, 3건), SGPT증가, 경련, 뇌저산소증, 부정맥, 빌리루빈혈증, 세로칸염, 스티븐스-존슨증후군, 위장관출혈, 절단, 황달, 혈종, 흑색변 각 0.06%(2/3,169명, 2건), 간기능이상, 간세포손상, 간염, 근육염, 기도출혈, 뇌간장애, 뇌경색, 뇌부종, 뇌출혈, 담석증, 당뇨병폐양, 대장염, 동기능부전증후군, 만성신부전, 만성폐쇄성기도질환, 명시안된출혈, 백혈구감소증, 백혈구증가증, 백혈병, 범혈구감소증, 병의악화, 산증, 상처결손, 서맥, 소장암, 수술적중재, 신우신염, 심근병증, 심근허혈, 심부혈전정맥염, 심실세동, 악성흑색종, 연조직염, 위막성대장염, 육종, 응고장애, 이식편대숙주질환, 이차암증, 일산화탄소헤모글로빈혈, 장루, 장천공, 저산소증, 적용부위반응, 질식, 창자허혈, 천식, 출혈성위궤양, 클로스트리듐감염, 폐부종, 호흡곤란, 호흡저하, 각 0.03%(1/3,169명, 1건)이 보고되었다.

이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응 발현율은 0.13%(4/3,169명, 5건)으로, 간기능이상, 골수기능억제, 빌리루빈혈증, 신기능이상, 황달 각 0.03% (1/3,169명, 1건)이 보고되었다. 예상하지 못한 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 8.24%(261/3,169명, 총 319건)로 보고되었으며, 골수기능억제, 급성신부전 각 0.47%(15/3,169명, 15건), 불면증 0.35%(11/3,169명, 11건), 기침, 흑색변 각 0.28%(9/3,169명, 9건), 고혈압, 만성신부전악화, 수면장애, 호흡곤란, 호흡기능부족 각 0.25%(8/3,169명, 8건), 복막염, 심부전 각 0.22%(7/3,169명, 7건), 변비 0.19%(6/3,169명, 7건), 비염, 설마, 통증 각 0.19%(6/3,169명, 6건), 심방세동 0.16%(5/3,169명, 6건), 간경변, 감염악화, 파종혈관내응고, 혈소판증가혈증 각 0.16%(5/3,169명, 5건), 간신증후군, 과립구성백혈병, 부정맥, 심근경색증, 심장정지 각 0.13%(4/3,169명, 4건), 담관염, 대장염, 명시안된출혈, 모닐리아증, 배뇨곤란, 불안, 순환기능상실, 토혈, 혈종, 호흡곤란증후군 각 0.09%(3/3,169명, 3건)

등이 보고되었다. 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응 발현율은 0.44%(14/3,169명, 16건)로 골수기능억제 0.25%(8/3,169명, 8건), 지질분해효소증가 0.06%(2/3,169명, 2건), 간세포손상, 감마-지티증가, 급성신부전, 섬망, 위식도역류, 응고시간증가 각 0.03%(1/3,169명, 1건)이 보고되었다

- (2) 이 약에 대한 국내 재심사 이상사례 및 자발적 부작용 보고자료를 국내 시판 허가된 모든 의약품에 대상으로 보고된 이상사례 보고자료와 재심사 종료시점에서 통합평가한 결과, 다른 모든 의약품에서 보고된 이상사례에 비해 이 약에서 통계적으로 유의하게 많이 보고된 유해사례 중 새로 확인된 것들은 다음과 같이 나타났다. 다만, 이 결과가 해당성분과 다음의 이상사례간에 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 1,382명의 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 속이 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 이 약의 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 고려되어야 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 고려되어야 한다.
- 5) 이 약 투여를 시작하기 전 및 투여기간 동안, 혈액응고지표(혈액 피브리노겐 포함)를 정기적으로 모니터링하는 것이 권장된다.
- 6) 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 모니터링하고 균교대감염이 발생할 경우 적절한 처치를 취해야 한다.
- 7) 검증되거나 매우 의심되는 세균성 감염이 아닌 경우에 이 약을 처방하는 것은 환자에게 유익하지 않을 수 있으며, 약제-내성 세균의 발생 위험성을 증가시킨다.
- 8) 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.
- 9) 이 약은 어지럼증을 유발하여 운전 그리고/또는 기계조작능력을 떨어뜨릴 수 있다.
- 10) 신장애회환자나 혈액투석을 받고 있는 환자에서 이 약의 용량조절은 필요하지

않다.

- 11) 심장 전기생리학: QTc시험을 위해 46명의 건강한 피험자를 대상으로 한 무작위, 위약 및 활성약 대조, 4개군, 교차연구에서 이 약 50 mg 또는 200 mg을 단회 정맥투여시 QTc 간격에 미치는 유의한 영향은 관찰되지 않았다.

6. 상호작용

- 1) 와파린: 건강한 성인에게 이 약 (100 mg 투여 후 12시간마다 50 mg 투여)과 와파린(25 mg 단회 용량)을 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 약(100 mg 투여 후 12시간마다 50 mg 투여)과 디곡신(0.5 mg 투여 후 24시간마다 0,25 mg 투여)을 병용투여하였다. 이 약은 디곡신의 최고혈중농도를 13%정도 약간 감소시켰으나 디곡신의 AUC나 청소율에는 영향을 미치지 않았다. 이러한 최고혈중농도의 작은 변화는 심전도 간격에서의 변화로 측정된 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) 이 약과 칼시뉴린 억제제(예, 타크로리무스, 사이클로스포린)의 병용투여 시, 칼시뉴린 억제제의 혈청 최저농도(trough concentration)가 증가할 수 있다. 따라서 이 약을 투여하는 동안, 약물독성을 피하기 위해 혈청 칼시뉴린 억제제의 혈청 농도를 모니터링해야 한다.

7. 임부, 수유부에 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 체중감소가 관찰되었다.
- (2) 테트라사이클린계 항생제와 같이 이 약은 임신 2-3분기 동안 투여할 때 영구적인 젖니 변색 및 가역적인 뼈 성장 억제를 유발할 수 있다. 임신기간 동안 이 약의 사용 후 주요한 선천성 결함 또는 유산의 위험에 대한 이용 가능한 자료는 없다. 정맥 주사용 타이제사이클린의 투여는 기관 형성 기간 동안 임신한 랫드 및 토끼에게 사람에서 권장된 임상용량의 각각 5배 및 1배에 해당하는 노출에서 태아의 체중 감소 및 부골격이상(골화의 지연) 발생률 증가와 연관이 있었다. 만약 임신 2-3분기 동안 이 약을 사용하는 경우 태아의 잠재적 위험에 대하여 환자에게 조언한다.
- (3) 이 약은 분만 및 출산 중 사용에 대해 연구되지 않았다.

2) 수유부

- (1) 사람에서 타이제사이클린의 유즙 분비 여부에 관한 자료는 없다. 랫드를

이용한 동물시험에서 타이제사이클린/대사체는 유즙으로 분비되었다.

테트라사이클린계 항생제 약물은 유즙으로 분비된다. 타이제사이클린이 수유 영아 또는 유즙 생성에 영향을 미치는지 여부는 알 수 없다. 타이제사이클린은 경구 생체이용률이 낮기 때문에 영아 노출도 낮을 것으로 예상된다. 랫트에서 타이제사이클린이 모유를 통해 노출된 결과 수유한 새끼에서 타이제사이클린의 전신 노출은 거의 없었다. 약물이 동물의 유즙으로 분비되는 경우 사람도 유즙으로 분비될 수 있다.

모유수유의 발달상 및 건강상의 이점과 이 약에 대한 모체의 임상적 필요를 고려해야 하며, 이 약이 수유 영아에 미치는 잠재적인 부작용과 모체의 건강 상태가 수유 영아에 미치는 잠재적인 부작용을 고려해야 한다.

- (2) 3주 이상 이 약을 투여하는 경우 치아 변색 및 뼈 성장 억제의 이론상 위험 때문에 모유수유를 피한다. 또한, 수유 영아에게 약물 노출을 최소화하기 위해 수유부는 이 약의 투여기간 동안 및 마지막 투여 이후 9일(대략 반감기의 5배)까지 수유 중단 및 모유를 짜내어 버리는 것을 고려한다.

3) 수태능

타이제사이클린의 사람 수태능에 대한 영향은 연구되지 않았다. 랫드에 대한 비임상시험에서, 타이제사이클린은 수태능 또는 생식능력에 유해한 영향을 나타내지 않았다.

8. 소아에 대한 투여

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

이 약을 투여받은 성인 환자에서의 사망률 증가가 관찰되었으므로 만 18 세 미만의 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성을 확립하기 위한 임상시험은 실시되지 않았다 따라서 대체 항생제가 없는 경우를 제외하고는, 만 18 세 미만 환자에서는 사용되어서는 안된다. 이에도 불구하고 이 약의 투여가 필요한 경우에는 다음의 용량이 권장된다.

- 만 8 세-만 11 세의 소아환자: 이 약 1.2 mg/kg 을 12 시간마다 정맥투여 하며, 1 회 투여용량은 50 mg 을 초과하지 않는다.

- 만 12 세-만 17 세의 소아환자: 이 약 50 mg 을 매 12 시간마다 투여한다.

이 약은 매 12 시간마다 약 30 분-60 분에 걸쳐 정맥투여한다.

소아에서 이 약의 권장용량은 약동학 시험에서 관찰된 노출을 근거로 하였으며, 이 시험에는 소수의 소아환자가 포함되었다.

- 2) 만 8 세 이상의 소아환자에서, 감염 치료를 위한 이 약 사용의 임상경험은 매우 제한적이다. 따라서, 다른 치료법이 없는 경우를 제외하고 소아 환자에서의 이 약 사용은 제한된다.

소아 및 청소년에서 구역 및 구토는 매우 흔한 이상반응이다. 탈수 가능성에 대한 주의도 필요하다.

성인에서와 마찬가지로, 소아에서도 복통이 흔하게 보고되었다. 복통은 췌장염의 징후일 수 있다. 만약 췌장염이 발생하면, 이 약 투여를 중단한다.

이 약 투여 전과 투여기간 동안 간기능검사, 응고지표, 혈액학적 지표, 아밀라아제, 지질분해효소를 정기적으로 모니터링해야 한다.

- 3) 매우 제한된 안전성 자료가 2 건의 약동학 시험에서 있었다.

공개, 단회투여 용량상승 약동학 시험에서, 최근에 감염으로부터 회복된 25 명의 소아(만 8 세-만 16 세)를 대상으로 이 약의 안전성이 연구되었다. 이 25 명의 소아에서, 이 약의 이상반응은 일반적으로 성인에서와 유사하였다.

공개, 반복투여 용량상승 약동학 시험에서, 복잡성 피부 및 피부조직 감염(n=15), 복잡성 복강내 감염(n=24) 또는 지역사회 획득 폐렴(n=19)을 동반한 58 명의 소아(만 8 세-만 11 세)를 대상으로 이 약의 안전성이 연구되었다. 이러한 58 명의 소아에서 이 약의 이상반응은 일반적으로 성인에서와 유사하였으나, 구역(48.3%), 구토(46.6%), 혈청지질분해효소 상승 (6.9%)은 성인보다 소아에서 높은 빈도를 나타냈다.

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. 임상검사치에의 영향

약물-검사실 검사상의 상호작용은 보고된 바 없다.

11. 과량투여시의 처치

이 약의 과량투여의 치료에 이용할 수 있는 정보는 없다. 건강한 지원자에게 이 약 300 mg을 60분에 걸쳐 단회 정맥투여했을 때 구역 및 구토 발생률이 증가했다. 마우스에서 1회 정맥투여 독성시험에서 산출된 LD₅₀는 수컷에서 124 mg/kg, 암컷에서 98 mg/kg이었다. 랫드에서의 LD₅₀는 암수 모두 106 mg/kg이었다. 이 약은 혈액투석에 의해 유의하게 제거되지 않는다.

12. 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) 생식독성: 랫드의 경우 AUC에 근거하여 사람의 1일 용량의 4.7배 용량까지 투여한 결과, 교미 또는 수태능에 영향을 미치지 않았다. 암컷 랫드에서 AUC에 근거하여 사람 1일 용량의 4.7배 용량까지 투여한 결과, 난소 또는 발정주기에 약물관련 효과는 없었다.

4) 기타

- (1) 랫트와 개의 경우 AUC에 근거하여 사람 1일 투여용량의 각각 8.1배 및 9.8배에 해당하는 이 약의 노출에서 골수 세포저하와 관련하여 적혈구, 망상적혈구, 백혈구 및 혈소판 감소가 관찰되었다. 이러한 변화는 2주 투여 후 가역적이었다.

- (2) 이 약의 정맥 내 대량 투여는 전임상 시험에서 히스타민 반응과 연관되었다.

이러한 영향은 랫트와 개의 AUC에 근거하여 사람 1일 용량의 각각 14.3배 및 2.8배에 해당하는 노출에서 관찰되었다.

(3) 랫트에서 이 약 투여 후 광과민성에 대한 증거는 관찰되지 않았다.

[포장단위]

1바이알 x 10

[저장방법]

밀봉용기. 2-25℃ 보관.

[유효기한]

외부포장을 참조하십시오

[교환]

구입시 사용(유효)기한이 지났거나 변질·변패·오염되거나 손상된 의약품은 약국개설자, 의약품 판매업자에게 한하여 교환하여 드리오니 이와 같은 제품은 구입 유통 경로를 통해서 반송하여 주시기 바랍니다.

[기타]

1. 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
2. 포장에 기록된 사용(유효)기한에 유의하고 사용(유효)기한이 경과된 약은 사용하지 않도록 한다.
3. 이 약을 처방·조제 또는 사용하기 전에 첨부문서를 참고한다.

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

확인하실 수 있습니다.>

설명서작성년월일: 2023.09.14

* 의약품 부작용 신고 및 피해구제 상담: 1644-6223, 피해구제 상담: 14-3330

제품 관련 의학정보 문의: 02-317-2148 / www.pfizermedinfo.co.kr

[제조사]

제조사:

Wyeth Lederle S.r.l.

Via Franco Gorgone Zona Industriale, Catania, 95100 Italy

수입자:

한국화이자제약

서울특별시 중구 퇴계로 100, 5층, 6층