사용상의주의사항

1. 경고

1) 이 약은 칼슘함유용액 또는 약물과 혼합해서는 안되며, 각각 분리된 주입구일지라도 동시에 투여해서는 안된다.

2) 수액제 등 칼슘함유용액의 정맥투여가 요구되는(예상되는) 신생아(≤28일)에는 세프트리악손-칼슘 침전 위험이 있으므로, 이 약을 투여해서는 안 된다.

3) 이 약과 칼슘함유용액을 투여 받은 신생아 또는 미숙아의 폐와 신장에서 침전물질에 의한 치명적인 결과가 몇몇 사례에서 보고되었다. 이 중 일부의 경우 이 약과 칼슘 함유 용액을 동일한 정맥 주입구로 투여한 경우였으며, 일부 정맥 주입구에서 침전물이 관찰되었다. 이 약을 칼슘함유용액의 주입구 및 투여시점과 다르게 투여한 1명의 신생아에서 최소 1건의 치명적인 결과가 보고되었다; 이 경우 신생아 부검 시 침전물질은 관찰되지 않았다. 신생아 이외의 환자에서는 유사한 보고가 없었다(6. 상호작용 및 11.적용상의 주의 항 참조).

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약 또는 그 부형제에 과민반응이 있는 환자

2) 세팔로스포린계 항생물질에 과민반응 환자

3) 페니실린계 항생물질에 과민반응 또는 그 병력이 있는 환자

4) 리도카인 등의 아닐리드계 국소마취제에 과민반응 환자(근육주사에 한함.)

5) 리도카인을 함유한 이 약을 정맥으로 투여해서는 안된다.

6) 미숙아: 이 약은 미숙아의 경우 월경 후 연령 41주 미만(재태기간+출생주수)까지 금기이다.

7) 황달이 있거나 저알부민혈증, 산증이 있는 신생아처럼 빌리루빈 결합에 장애가 있을 것으로 생각되는 신생아(이 약은 혈청알부민과 결합된 빌리루빈을 떼어낼 수 있고 이는 빌리루빈 뇌병증의 잠재적인 위험을 초래할 수 있다.)

8) 칼슘 함유 용액 또는 약물을 투여 받고 있는 신생아 (세프트리악손-칼슘염 침전 발생의 위험이 있다.)

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 이 약 또는 세펨계 항생물질에 과민반응의 병력이 있는 환자에는 투여하지 않는 것을 원칙으로 하나 부득이 투여할 경우에는 신중히 투여한다.

2) 약물 알레르기의 병력이 있는 환자

3) 본인 또는 부모 형제가 기관지천식, 발진, 두드러기 등의 알레르기증상을 일으키기 쉬운 체질인 환자

4) 중증의 신장애 환자(혈중농도가 장시간 지속되므로 투여량을 감소하거나 투여간격을 두고 투여한다.)

5) 경구섭취가 용이하지 않은 환자 또는 비경구영양 환자, 고령자, 전신상태가 나쁜 환자(비타민 K 결핍증상이 나타날 수 있으므로 프로트롬빈 시간을 측정하거나 필요하면 비타민 K를 투여해야 한다.)

4. 이상반응

이 약에서 가장 흔하게 보고된 이상반응은 호산구증가증, 백혈구감소증, 혈소판감소증, 설사, 발진, 간효소 증가이다. 임상시험의 결과로 이 약의 이상반응의 빈도가 결정되었다. 매우 흔하게(≥1/10), 흔하게(≥1/100, <1/10), 흔하지 않게(≥ 1/1,000, <1/100), 드물게(≥1/10,000, <1/1000), 매우 드물게(< 1/10,000)로 빈도를 분류하였다.

표 1. 이상반응표

신체기관	흔하게	흔하지 않게	드물게
감염 및 침습		생식기진균감염	위막성대장염
혈액 및 림프계 이상	호산구증가증, 백혈구 감소증, 혈소판 감소증	과립구감소증, 빈혈, 응고병	
신경계 이상		두통, 어지러움	뇌병증
호흡기계, 흉부, 종격 이상			기관지연축
위장관계 이상	설사, 묽은변	오심, 구토	
간담도계 이상	간효소증가		
피부 및 피하조직 이상	발진	가려움증	두드러기
신장 및 비뇨기계 이상			혈뇨, 당뇨
전신 이상 및 투여부위 상태		정맥염, 주사부위통증, 발열	부종, 오한
조사 (investigation)		혈중크레아티닌 증가	

1) 쇽 : 드물게 쇽을 일으킬 수 있으므로 충분히 관찰하고 불쾌감, 구내이상감, 천명, 어지러움, 변의, 이명, 발한 등의 증상이 나타나는 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.

2) 과민반응 : 발진, 두드러기, 홍반, 발적, 가려움, 오한, 발열, 알레르기성 피부염, 부종, 다형성홍반, 아나필락시 또는 아나필락시양 반응이 나타나는 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.

3) 소화기계 : 드물게 위막성대장염 등의 혈변을 수반하는 중증의 대장염이 나타날 수 있다. 복통, 빈번한 설사가 나타나는 경우에는 즉시 투여를 중지하는 등 적절한 처치를 한다. 또한 때때로 구역, 구토, 묽은 변, 설

사, 미각이상 드물게 복통, 식욕부진, 복부팽만감, 소화불량 등이 나타날 수 있다. 이 외에 췌장염의 발생이 드물게 나타날 수 있는데, 이들 환자 대부분은 담즙정체나, 담즙찌꺼기를 유발할 수 있는 위험인자(예 : 중증의 질환, 비경구적영양법 등)를 가지고 있었다.

4) 호흡기계 : 다른 세펨계 항생물질 투여 시 드물게 발열, 기침, 호흡곤란, 흉부 X선 이상, 호산구 증가 등을 수반하는 간질성 폐렴, 호산구성 폐침윤 등이 나타날 수 있으므로 이러한 증상이 나타나는 경우에는 투여를 중지하고 코르티코이드 투여 등 적절한 처치를 한다.

5) 혈액계 : 호산구 증가, 혈소판 증가, 백혈구 감소, 무과립구증 드물게 빈혈, 용혈성 빈혈, 과립구 감소, 림프구 감소, 혈소판 감소, 프로트롬빈 시간의 연장, 혈청병 등이 나타날 수 있다.

6) 중추신경계 : 때때로 두통, 어지러움 드물게 조화운동불능, 감각이상, 뇌병증이 발생할 수 있다.

7) 피부 : 드물게 중증의 피부 이상반응으로 다형성 홍반, 스티븐슨-존슨증후군, 독성표피괴사용해가 나타날 수 있다.

8) 간장 : 때때로 AST, ALT, ALP의 상승, 담낭 중의 세프트리악손-칼슘염 침전으로 인한 증상, 드물게 빌리루빈, γ-GTP의 상승이 나타날 수 있다.

9) 신장 : 드물게 급성 신부전 등의 중증의 신장애가 나타났다는 보고가 있으므로 정기적으로 검사를 실시하는 등 충분히 관찰하고 이상이 인정되는 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다. 또한 당뇨, 혈뇨, 빈뇨(핍뇨)가 생길 수 있다. 요도에서 이 약의 침전이 보고되었으며, 대개 고용량(예, 80mg/kg/day 또는 총 용량 10g 초과)으로 치료된 소아와 다른 위험요인(예, 탈수 또는 누워서만 생활하는 등)을 가지고 있는 환자에서 보고되었다. 이 침전은 무증후성이거나 증후성일 수 있으며 요도폐쇄나 신후성 급성신부전으로 이어질 수도 있으나 투약을 중지하면 회복된다.

10) 균교대증 : 드물게 구내염, 칸디다증이 나타날 수 있다.

11) 비타민결핍증 : 드물게 비타민 K 결핍증상(저프로트롬빈혈증, 출혈경향 등), 비타민B군 결핍증상(설염, 구내염, 식욕부진, 신경염 등)이 나타날 수 있다.

12) 기타 : 부종, 심실성 기외수축, 혈중 크레아티닌치의 상승, 생식기의 진균증, 발한, 홍조, 심계항진, 코피 등이 나타날 수 있다.

13) 국내 유해사례 보고자료(1989-2010년)를 검토 분석한 결과 다른 의약품에서 발생한 유해사례 보다 통계적으로 유의하게 많이 보고된 유해사례는 다음과 같다. 다만, 이로써 곧 해당성분과 다음의 유해사례 간에 인과관계가 입증된 것을 의미하는 것은 아니다.

· 위장관계 : 클로스트리듐디피실리설사

· 심혈관계 : 저혈압

14) 이 약의 시판 후 사용 중 다음과 같은 이상반응이 확인되었다. 이 반응들은 불확실한 크기의 모집단에서 보고되었으므로 이상반응의 빈도를 확립하거나 이 약과의 연관성을 확인하는 것이 항상 가능하지 않다.

● 위장관계 증상: 췌장염, 구내염, 설염

● 혈액학적 변화: 무과립구증(<500/mm^3)이 10일 이상 치료 후 총 투여용량이 20g일 때 보고되었다.

● 피부반응: 급성전신발진농포증(AGEP)와 중증피부이상반응(다형성홍반, 스티븐슨-존슨증후군 또는 Lyell증후군/독성표피괴사용해)가 보고되었다.

● 신경계 이상: 뇌병증, 경련, 간대성 근경련, 비경련 간질 지속상태

● 감염 및 침습: 균교대증

● 면역계 이상 : 야리슈-헤르크스하이머 반응(Jarisch-Herxheimer Reaction)

● 기타 드문 이상반응: 담낭 내 세프트리악손칼슘염 증후성침전, 핵황달, 핍뇨, 아나필락시스 및 아나필락시스양 반응.

15) 의약품 시판 후 이상사례 보고자료(1989-2017년6월)를 토대로 실마리정보 분석·평가 결과 새로 확인된 이상사례는 다음과 같다. 다만, 이로써 곧 해당성분과 다음의 이상사례 간에 인과관계가 입증된 것을 의미하는 것은 아니다.

• 피부 및 피하조직계-DRESS증후군

16) 의약품 시판 후 이상사례 보고자료(1989-2018.12.)를 토대로 실마리정보 분석·평가 결과 새로 확인된 이상사례는 다음과 같다. 다만, 이로써 곧 해당성분과 다음의 이상사례 간에 인과관계가 입증된 것을 의미하는 것은 아니다.

• 전신 및 투여 부위 이상 - 주사부위반응

5. 일반적 주의

1) 이 약의 사용에 있어서 내성균의 발현 등을 방지하기 위하여 감수성을 확인하고 치료에 필요한 최소 기간만 투여해야 한다.

2) 쇽 등의 반응을 예측하기 위해 충분히 문진하고 사전에 피부반응 시험을 실시하는 것이 바람직하다.

3) 쇽 발생에 대비하여 구급처치(아나필락시성 쇽 발생시 우선 에피네프린을 정맥주사한 후 글루코코르티코이드를 주사한다) 준비를 해두고 투여 후에도 환자를 안정한 상태에서 충분히 관찰한다.

4) 투여 중 정기적으로 임상검사(간기능, 신기능, 혈액 등)를 실시하는 것이 바람직하다.

5) 이 약을 특히 하루에 1g이상 투여받는 환자에서 담낭의 초음파 검사 시 세프트리악손칼슘침전물이 관찰되었다. 이러한 침전물은 소아환자에서 나타날 가능성이 높다. 이 약 투여 중지 후 침전물은 사라지고 증상이 거의 없다. 증상을 수반하는 경우 보존적인 비 수술요법이 권장되며 환자의 유익성-위험성 평가를 근거로 한 의사의 판단에 따라 투여중단 여부를 결정한다.

6) 과량투여 시 혈액투석 또는 복막투석에 의해 이 약의 농도가 감소되지 않는다. 특정한 해독제는 없고 대증요법을 실시해야 한다.

7) 이 약으로 치료시 운전이나 기계작동 능력에 영향을 끼칠 수 있는 바람직하지 않은 효과(예. 현기증)등이 발생할 수 있으므로, 운전 또는 기계작동시 주의하여야 한다.

8) 이 약을 투여받은 환자에서 담도폐쇄 유발가능성이 있는 췌장염이 드물게 보고되었다. 대부분 선행 주치료법, 중증 질환, 완전 비경구영양법(TPN) 등 담즙 정체, 담즙 슬러지(sludge) 생성 위험이 있는 환자였다. 이 약이 담즙 침전 유발인자 및 보조인자로서 작용한다는 점을 배제할 수 없다.

9) 이 약의 권장 용법·용량 범위내에서 신생아, 유아 및 소아환자에 대한 안전성 및 유효성이 확립되어 있으며, 이 약은 다른 세팔로스포린계 약물과 마찬가지로 혈청 알부민으로부터 빌리루빈을 치환시킬 수 있다.

10) 이 약은 빌리루빈 뇌병증의 위험이 있는 신생아(특히 미숙아)에 사용해서는 안된다.

11) 모든 베타락탐계 항생제와 같이 중대하고 가끔 치명적 과민반응이 보고 되었다. 중증 과민반응의 경우, 이 약의 치료는 즉시 중단되어야 하며 적절한 응급처치가 시작되어야 한다. 치료 시작 전에 환자가 이 약 또는 다른 세팔로스포린제제, 다른 계열의 베타락탐계 항생제에 과민반응력이 있는지를 확인해야 한다. 다른 베타락탐계 항생제에 과민반응력이 있는 환자를 치료할 때 주의를 기울여야 한다.

12) 이 약을 포함하는 세팔로스포린계 항생제를 투여 받은 환자에서 면역 매개성 용혈성 빈혈이 보고되었다. 성인 및 소아의 치료기간 중에 중증 용혈성 빈혈이 보고되었으며, 일부는 치명적이었다. 이 약 치료기간 중 빈혈이 발생한 경우에는 세팔로스포린 연관 빈혈을 고려해야 하며, 원인이 밝혀질 때까지 이 약의 투여를 중단해야 한다.

13) 이 약을 포함한 거의 모든 항생제에서 Clostridium difficile 관련 설사(CDAD)가 보고되었으며, 그 정도는 경미한 설사에서부터 치명적인 대장염에 이르기까지 다양하였다. 항생제 치료는 결장의 정상세균총을 변화시켜 Clostridium difficile의 과도한 증식을 일으킨다. Clostridium difficile은 CDAD를 유발할 수 있는 A

독소 및 B독소를 발생시킨다. 이러한 감염은 항균치료에 불응하거나 결장 절제가 필요할 수 있으므로, Clostridium difficile 균주에 의해 과생성된 독소는 이환율 및 사망률을 증가시킨다. 항생제 투여 후 설사가 나타난 모든 환자는 CDAD를 의심해봐야 한다. CDAD는 항생제 투여 후 2개월 이상 지난 이후에도 보고되었으므로, 환자의 병력을 주의 깊게 확인해야 한다. CDAD가 의심되거나 확진된 경우에는 Clostridium difficile에 직접적으로 작용하지 않는 항생제는 투여를 중단해야 한다. 임상적 증상에 따라 적절한 수분 및 전해질 관리, 단백질 보충, Clostridium difficile에 대한 항생제 치료, 수술적 평가를 고려해야 한다.

14) 세프트리악손 투여 시 중대한 신경학적 이상반응(예: 뇌병증)이 보고되었으며 특히, 중증 신기능 장애 또는 중추 신경계 장애가 있는 고령 환자에게서 보고되었다. 세프트리악손과 연관된 신경학적 이상반응이 의심되는 경우(예: 뇌병증, 의식 저하, 의식 상태 변화, 간대성 근경련, 경련, 비경련 간질 지속 상태), 세프트리악손의 투여 중단을 고려해야 한다.

6. 상호작용

1) 유사화합물(다른 세펨계 항생물질)과 푸로세미드 등의 이뇨제와 병용투여 시 신장애가 증가될 수 있으므로 신중히 투여한다.

2) 아미노글리코사이드계 항생물질과 병용투여에 대한 그람음성간균의 실험 연구결과 상가 또는 상승작용이 나타났으며 이 사실은 녹농균과 같은 병원균에 의한 중증 또는 생명을 위협하는 감염증에서 특히 중요하다. 이들 두 약물은 배합금기이므로 권장량 범위 내에서 따로 투여하여야 한다. 세팔로스포린과 함께 투여시, 아미노글리코사이드계 항생제에 의한 신장독성이 잠재적으로 증가하는데 대하여는 상반된 증거가 있다. 임상적사용시 아미노글리코사이드 수준과 신기능을 충실히 모니터링하는 것이 권고된다.

3) 프로베네시드는 이 약의 배설에 영향을 미치지 않는다.

4) 이 약은 일부 다른 세팔로스포린계 항생물질 투여 시 나타나는 에탄올에 대한 불내성 및 출혈과 관계되는 N-메칠치오테트라졸기를 갖고 있지 않아 알콜과 병용투여 시 디설피람 유사효과는 나타나지 않았다.

5) 시험관내 시험에서 클로람페니콜 및 세프트리악손의 병용투여 시 길항효과가 관찰되었다.

6) 정균제는 이 약의 살균효과를 약화시킬 수 있다.

7) 칼슘과의 상호작용 : 성인 혈장 및 신생아 제대혈장을 이용한 두 in vitro시험에서, 세프트리악손과 칼슘의 상호작용을 평가하였다. 최대 1mM 농도의 세프트리악손(in vivo 시험에서 세프트리악손 2g을 30분간 주입 시 도달하는 혈중 농도를 초과하는 수치임)을 최대 12mM(48mg/dL)농도의 칼슘과 혼합하였다. 칼슘 농도 6mM(24mg/ dL) 이상 성인 혈장과 4mM(16mg/dL) 이상 신생아 혈장에서 세프트리악손의 회수율이 감소하였다. 이러한 현상은 세프트리악손-칼슘 침전에 기인한 것으로 보이며, 신생아는 세프트리악손-칼슘 침전의 위험이 더 높은 것으로 생각된다(1. 경고 및 11. 적용상의주의 항 참조).

8) 이 약과 비타민 K 길항제 병용 시 출혈 위험이 증가할 수 있다. 응고 인자를 자주 모니터링해야 하며, 이 약 치료 도중 및 치료 후 항응고제의 용량을 적절히 조절해야 한다.

9) 이 약과 암사크린, 반코마이신, 플루코나졸을 정맥 투여시 화학적 배합금기가 관찰되었다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 이 약은 태반관문을 통과한다.

2) 임신 중의 투여에 대한 안전성이 확립되어 있지 않으므로 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성에는 치료 상의 유익성이 위험성을 상회한다고 판단되는 경우에만 투여한다.

3) 모유로의 이행이 보고되어 있으므로 수유부에는 신중히 투여한다.

8. 소아에 대한 투여

1) 신생아 및 미숙아에 대한 안전성은 확립되어 있지 않다.

2) 연구에 의하면 이 약은 다른 세팔로스포린계 항생물질과 같이 빌리루빈을 혈청알부민으로부터 유리시킬 수 있으므로 과빌리루빈혈증이 있는 신생아, 특히 미숙아에게 투여할 때는 빌리루빈뇌증 발생 위험 때문에 투여하지 않는다.

9. 고령자에 대한 투여

고령자인 경우에는 다음과 같은 점에 주의하여 용량 및 투여간격에 주의하는 등 환자의 상태를 관찰하고 신중히 투여한다.

1) 일반적으로 생리기능이 저하되어 있어 이상반응이 발현하기 쉽다.

2) 비타민 K 결핍으로 출혈경향이 나타날 수 있다.

10. 임상검사치에의 영향

1) 테스테이프 반응을 제외한 베네딕트시약, 펠링시약, 클리니테스트에 의한 요당검사에서 위양성이 나타날 수 있으므로 주의한다. 비효소적 요당검사에서 위양성이 나타날 수 있으므로 이 약으로 치료 시 요당검사는 효소적 방법을 써야 한다.

2) 이 약은 혈당 모니터링 중 혈당 수치 측정값을 낮출 수가 있다. 따라서 각 모니터링시스템의 사용설명서를 따라야 하며 필요하면 대체 검사 방법을 쓸 수 있다.

3) 직접 쿰스시험 양성이 나타날 수 있으므로 주의한다.

4) 다른 항생물질과 같이 갈락토스혈증 시험에서 위양성이 나타날 수 있다.

11. 적용상의 주의

1) 정맥 내 대량투여에 의해 드물게 혈관통, 혈전성 정맥염, 화끈거림, 구역, 구토를 일으킬 수 있으므로 주사액의 조제, 주사부위, 주사방법 등에 대하여 충분히 주의하고 주사속도는 가능한 천천히 한다(정맥주사에 한함.).

2) 용해 후 신속히 투여한다. 특히 글루타치온제제, 고농도의 아미노산류의 보액에 녹여 투여하는 경우에는 주의해야 한다. 점적 주사의 경우는 주사용수를 사용하지 않는다(등장액이 아님.).

3) 침전물이 형성될 수 있으므로, 희석 시 링거액 또는 하트만액 등 칼슘 함유 용액을 사용해서는 안된다. 이 약과 칼슘 함유 용액을 동일한 주입구로 투여한 경우, 세프트리악손-칼슘 침전이 발생할 수 있다. Y-site를 통한 비경구 영양액 등 정맥투여용 칼슘 함유 용액과 이 약을 동시에 투여해서는 안 된다. 그러나 신생아(≤28일)가 아닌 환자의 경우, 주입 전/후 주입선을 적절한 용액으로 철저히 씻어내면 이 약과 칼슘 함유 용액을 서로 순차적으로 투여할 수 있다. (1. 경고 및 6. 상호작용 항 참조)

4) 아미노글리코사이드계 항생물질과 병용투여 시 같은 주사기내에서 혼합투여하지 않는다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항

조제된 용액은 실온에서 6시간 또는 5℃에서 24시간동안 물리적 및 화학적으로 안정하나, 일반적으로 조제 직후 즉시 사용하여야 한다. 조제된 용액의 색은 농도 및 보존기간에 따라 담황색-황갈색이며, 이러한 세프트리악손의 특성은 이 약의 약효나 내약성에 아무런 문제가 되지 않는다.