

사용상의주의사항

1. 경고

- 1) 이 약은 칼슘함유용액 또는 약물과 혼합해서는 안되며, 각각 분리된 주입구일지라도 동시에 투여해서는 안 된다.
- 2) 이 약을 투여한 후 48시간 이내에 칼슘함유용액 또는 약물을 투여해서는 안 된다.
- 3) 수액제 등 칼슘함유용액의 정맥투여가 요구되는(예상되는) 신생아(≤28일)에는 세프트리악손-칼슘 침전 위험이 있으므로, 이 약을 투여해서는 안 된다.
- 4) 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 안 된다.
- 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 세뽴계 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 필요하다면 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($\geq 1/10$), 흔하게($\geq 1/100$, $< 1/10$), 흔하지 않게($\geq 1/1,000$, $< 1/100$), 드물게($\geq 1/10,000$, $< 1/1000$), 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	
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) 속 : 드물게 속을 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, 설사, 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 세렘계 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, 감각이상이 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 세프트리아손-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 Lyell 증후군/독성표피괴사용해)가 보고되었다.

● 신경계 이상: 경련

● 감염 및 침습: 균교대증

● 기타 드문 이상반응: 담낭 내 세프트리아손칼슘염 증후성침전, 핵황달, 핏뇨, 아나필락시스 및 아나필락시 스양 반응.

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

· 피부 및 피하조직계-DRESS증후군

5. 일반적 주의

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

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

3) 속 발생에 대비하여 구급처치(아나필락시스성 속 발생시 우선 에피네프린을 정맥주사한 후 글루코코르티코 이드를 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 세프트리아손칼슘침전물이 관찰되 었다. 이러한 침전물은 소아환자에서 나타날 가능성이 높다. 이 약 투여 중지 후 침전물은 사라지고 증상이 거

의 없다. 증상을 수반하는 경우 보존적인 비 수술요법이 권장되며 환자의 유익성-위험성 평가를 근거로 한 의사 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 A독소 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.

6. 상호작용

- 1) 유사화합물(다른 세렘계 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 vitro 시험에서, 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, 펄링시약, 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 콤스시험 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. (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.