사용상의주의사항

1. 경고

이 약을 투여하는 환자에서 호산구증가와 전신증상을 동반한 약물 반응(DRESS증후군), 스티븐스-존슨 증후군(SJS), 독성표피괴사융해증(TEN), 급성전신성발진성농포증(AGEP)과 같은 중증피부이상반응(SCAR)을 포함하는 전신성 과민반응이 발생할 수 있다. 과민반응의 증상 및 징후로는 발열, 발진, 두드러기, 혈관부종, 저혈압, 급성 기관지연축, 결막염, 혈소판감소증, 호중구감소증, 간 전이효소 상승 또는 독감유사증후군(flu-like syndrome)(쇠약, 피로, 근육통증, 오심, 구토, 두통, 오한, 통증, 가려움, 땀, 현기증, 숨가쁨, 가슴통증, 기침, 실신, 심계항진)이 포함된다.

이러한 반응은 중증일 수 있으며 DRESS증후군은 치명적일 수 있다.

발열, 림프절병증, 또는 실험실 검사 이상(호산구증가증, 간 이상)과 같은 과민반응이 나타날 수 있고 발진은 뚜렷하게 나타나지 않을 수 있다.

이 약을 투여한 환자의 과민반응 증상 및 징후를 모니터링 해야 한다. 해당 징후 및 증상이 발생할 시, 이 약의 투여를 중단하고 보조요법을 시행해야한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것.

1) 담도 폐색증 환자

2) 중증의 간장애 환자, 황달환자

3) 이 약의 성분에 과민반응의 병력이 있는 환자

4) 인디나비르, 사퀴나비르, 넬피나비르, 암프레나비르를 투여중인 환자

5) 미숙아, 신생아

6) 프라지콴텔의 치료적 유효 혈중농도에 도달하지 못할 수도 있으므로 프라지콴텔 투여 환자에게 이 약은 금지됨. 프라지콴텔로 즉각 치료가 필요한 이 약 투여 환자에 대해 대체 약제가 고려되어야 한다. 그러나 프라지콴텔 치료가 필요한 경우 이 약은 프라지콴텔 투여 4주 전에 중단되어야 한다. 그 후 이 약 치료는 프라지콴텔 치료 완료 1일 후에 개시될 수 있다.

7) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안된다.

8) 카보테그라비르 투여 환자에게 이 약은 투여하면 안된다.

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.

1) 간헐 투여 또는 투여를 일시중지한 후 재투여하는 환자[알레르기(쇽 포함)가 나타나기 쉽다.]

2) 부신피질 부전 환자[부신(급성)발증을 일으킬 수 있다.]

3) 간장애 또는 그 병력이 있는 환자(간장애가 더욱 악화될 수 있다.)

4. 이상반응

1) 정신신경계 : 때때로 불면, 초조감 등의 정신증상, 전신권태감, 두통, 졸음, 피로, 운동실조, 집중력 감퇴, 정신착란, 경련, 드물게 어지러움 등이 나타날 수 있다.

2) 소화기계 : 출혈성 미란성 위염, 때때로 식욕부진, 구역, 구토, 위통, 설사 등의 위장장애, 드물게 위막성대장염등의 혈변을 수반한 중증 대장염이 나타날 수 있다. 복통, 빈번한 설사가 나타날 경우에는 즉시 투여를 중지하는 등 적절한 처치를 한다. 치아 변색은 영구적일 수 있다.

3) 혈액계 : 때때로 혈소판 감소, 백혈구 감소, 과립구 감소, 출혈 경향, 드물게 용혈성 빈혈, 무과립구증 등의 혈액장애가 나타날 수 있으므로 충분히 관찰하고 이상반응이 나타나는 경우에는 투여를 중지한다. 때때로 호산구 증가, 비타민 K 의존성 응고 장애(프로트롬빈 시간의 비정상적인 연장이나 비타민 K 의존성 응고 인자 감소)가 나타날 수 있다.

4) 피부 : 홍조, 가려움, 두드러기, 눈의 충혈, 드물게 독성표피괴사용해, 편평태선형 피진, 천포창양 피진, 삼출성 결막염, 자색반 등이 나타날 수 있으므로 충분히 관찰하고 이러한 증상이 나타날 경우에는 투여를 중지한다.

5) 간장 : 드물게 중증의 간장애 때때로 황달, 일과성의 AST, ALT의 상승 등이 나타날 수 있으므로 정기적으로 간기능 검사를 하는 등 충분히 관찰하고 이상반응이 나타나는 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.

6) 신장 : 드물게 알레르기성으로 생각되는 신부전, 간질성 신염, 신증후군을 일으킬 수 있다. 특히 간헐투여 시 또는 투여를 일시중지한 후 투여할 경우에는 이러한 증상이 나타나기 쉬우므로 주의한다. 또한 BUN, 요소치 상승, 때때로 단백뇨, 혈뇨, 혈색소뇨, 용혈 등이 나타날 수 있다.

7) 과민반응 : 발열 등의 flu-like syndrome, 발진, 다형성 홍반[스티븐스-존슨증후군 포함], 급성전신성발진성농포증(AGEP), DRESS증후군(호산구증가와 전신증상을 동반한 약물 반응), 구내염, 혀통증, 드물게 쇽유사 증상이 나타날 수 있으므로 충분히 관찰하고 이상반응이 나타나는 경우에는 투여를 중지한다. 특히 간헐투여 시 또는 투여를 일시 중지하고 재투여하는 경우에는 이러한 증상이 나타나기 쉬우므로 주의한다.

8) 호흡계 : 간질성폐질환, 폐염증, 과민성폐염증, 호산구성폐렴, 폐침습, 기질성폐렴, 호흡부전, 폐섬유증, 급성호흡곤란증후군을 포함하나 이에 국한되지 않는 폐독성이 보고되었다.

9) 기타 : 가슴쓰림, 호흡곤란, 천식성 발작, 기관지 폐쇄, 간질성폐렴, 시력장애, 골연화증, 근쇠약, 사지통, 월경장애 등이 나타날 수 있다. 기이한 약물 반응(Paradoxical drug reaction)이 보고되었다.

5. 일반적 주의

1) 이 약의 사용에 있어서 내성균의 발현 등을 방지하기 위하여 감수성을 확인하고 치료 상의 필요한 최소 기간만 투여하는 것이 바람직하다.

2) 환자는 다음의 증상이 나타나면 즉시 의사에게 알리도록 해야 한다 : 발진, 열, 림프절부종, 식욕감퇴, 불안, 오심, 구토, 어두운 뇨, 피부와 눈의 황변, 기침, 숨가쁨, 천명, 관절의 통증이나 부종.

3) 이 약은 비타민 K 의존성 응고 장애와 출혈을 초래할 수 있다. 비타민 K 결핍의 위험성이 있는 환자(예: 만성간질환, 영양상태불량, 항생제나 항응고제 장기 사용)의 경우, 이 약을 투여하는 동안 응고 검사(프로트롬빈 시간과 다른 응고 검사)를 모니터링 해야 한다. 비정상적인 응고 검사 및/또는 출혈이 발생할 경우, 이 약의 투여를 중지하고 비타민 K 보충제 투여를 고려해야 한다.

국외 시판 후 보고에 의하면 고용량의 세파졸린과 리팜피신 병용 투여는 프로트롬빈 시간(Prothrombin time, PT)을 연장시킬 수 있으며, 중증 비타민 K 의존성 응고 장애로 이어질 수 있고 이것은 생명을 위협할 수도 있다. 출혈의 위험성이 높은 환자에게 세파졸린과 리팜피신을 병용투여하지 말아야 한다. 대체 치료법이 없을 경우, 프로트롬빈 시간과 다른 응고 검사를 면밀히 모니터링하고 권고대로 비타민 K를 투여해야 한다.

4) 이 약에서 기이한 약물 반응(Paradoxical drug reaction)(질환의 재발, 낮은 치료 순응도, 약물 내성, 치료의 부작용 또는 이차 감염/진단 없이 이전에 적절한 항미코박테리아 치료로 개선을 보인 환자에서 새로운 증상, 신체적 징후 및 방사성 징후에 대한 발현 또는 재발)이 시판 후 사례로 보고되었다('이상반응'항 참조). 기이한 약물 반응은 종종 일시적이며 치료에 대한 반응 실패로 오인해서는 안 된다. 만약 항미코박테리아를 치료하는 동안 증상 또는 징후의 악화가 발생하는 경우 감별 진단하여 기이한 약물 반응으로 고려, 관찰 또는 치료한다.

5) 리팜피신 치료 시 간질성폐질환으로 발현되는 폐독성이 보고되었다. 폐독성은 폐염증, 과민성폐염증, 호산구성폐렴, 폐침습, 기질성폐렴을 포함하였으며, 이에 국한되지는 않는다. 폐독성은 치명적일 수 있다. 호흡

부전, 폐섬유증, 그리고 급성호흡곤란증후군을 포함하는 중증 폐독성의 증상 또는 징후가 나타나는 경우 이 약의 투여를 즉시 중단하고 적절한 치료를 실시해야 한다.

6. 상호작용

1) 에탐부톨과 병용투여 시 에탐부톨의 시력장애를 증강시킬 수 있으므로 충분히 관찰하고 신중히 투여한다.

2) 장기투여를 받고 있는 여성에서는 황체 난포호르몬 혼합제제의 월경주기 조정작용이 약화된다는 보고가 있다. 따라서 경구 피임제의 효과가 감소될 수 있다.

3) 이 약이 영향을 미치는 약물대사효소 및 전달체로는 Cytochromes P450(CYP) 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 3A4, UDP-글루쿠론산전이효소(UDP-glucuronosyl transferases, UGT), 황산전달효소(sulfotransferases), 카르복실에스테라제(carboxyesterases)와 P-당단백(P-glycoprotein, P-gp) 및 다제내성-관련 단백질 2(multidrug resistance-associated protein 2, MRP2)을 포함한 전달체가 있다. 대부분의 약물은 이러한 효소 또는 전달체 경로 한 개 이상에 대한 기질이며 해당 경로는 이 약으로 동시에 유발될 수 있다. 따라서 이 약은 대사를 활성화하고, 병용 투여한 특정 약물의 작용을 감소시킬 수 있으며 많은 약물 및 약물 계열에서 임상적으로 중요한 약물상호작용을 지속시킬 가능성이 있다.

다음 약들과 병용투여 시 그 작용을 약화시킬 수 있다. : 쿠마린계 항응고제, 경구 당뇨병용제, 디기탈리스 제제, 키니딘, 코르티코이드제, 시클로스포린, 디아페닐설폰, 케토코나졸, 톨부타미드, 테오필린, 칼슘길항제(베라파밀, 니페디핀 등), 답손, 페니토인, β-차단제(알프레놀롤, 메토프놀롤, 프로프라놀롤 등), 염산멕실레틴, 말레인산에날라프릴, 클로람페니콜, 독시사이클린, 부나조신, 벤조디아제핀계약물(디아제팜, 미다졸람, 트리아졸람), 삼환계항우울제(노르트립틸린), 타목시펜, 토레미펜, 트로피세트론, 아졸계항진균제(플루코나졸 등), 카르바마제핀, 조피클론, 클로피브레이트, 에파비렌즈, 네비라핀, 지도부딘, 리토나비르, 테르비나핀, 타크로리무스, 졸피뎀, 몰핀, 바르비탈계약물

4) 이소니아지드 등 다른 항결핵제와 병용투여 시, 중증의 간장애가 일어날 수 있으므로, 정기적으로 간기능 검사를 한다.

5) 인디나비르, 사퀴나비르, 넬피나비르, 암프레나비르와 병용투여 시 간대사효소 유도작용에 의해 혈중농도가 저하되어 이러한 약물의 효과를 감소시킬 수 있으므로 병용투여하지 않는다.

6) 메타돈과 병용투여 시 약물의 혈장농도 감소 및 간대사 증가로 인해 약물금단증상이 나타날 수 있다.

7) 프로베네시드, 코트리목사졸과 병용투여 시 이 약의 혈중농도가 증가할 수 있다.

8) 제산제 병용투여는 이 약의 흡수를 줄일 수 있다. 이 약은 제산제가 투여되기 최소 1시간 전에 투여되어야 한다.

9) 아토바쿠온을 이 약과 병용하면 아토바쿠온 농도는 감소하고, 이 약의 농도는 증가하며 독성 위험성을 증가시킬 수 있다. 이 약과 아토바쿠온의 병용 투여는 권고되지 않는다.

10) 리팜피신은 답손의 제거율을 증가시켜 답손의 노출을 감소시킨다. 또한, 리팜피신은 메트헤모글로빈혈증의 위험성을 증가시키는 답손의 히드록시아민 대사체 생성을 증가시킨다.

11) 카보테그라비르와 병용투여 시 약물의 혈장 농도가 저하되어 이러한 카보테그라비르의 효능 감소 및/또는 바이러스 내성이 생길수 있으므로 병용투여하지 않는다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 동물실험에서 기형발생이 보고되어 있으므로 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성에는 투여하지 않는 것이 바람직하다.

2) 모유로의 이행이 보고되어 있으므로 수유부에는 치료 상의 유익성이 위험성을 상회한다고 판단되는 경우에만 투여한다.

8. 과량투여시의 처치

1) 증상 : 피부, 타액, 누액, 땀, 안면, 치아의 등적화, 목마름, 구토, 복통, 간비대, 황달, ALT, AST 등의 상승, 급성 폐부종, 기안, 의식장애, 경련이 나타날 수 있다. 또한 더 심한 경우에는 호흡곤란, 빠른맥(빈맥), 하지경련, 심장마비가 나타날 수 있다.

2) 처치 : 위세척, 약용탄 투여, 강제이뇨, 혈액투석 등의 보조요법, 대증요법을 실시한다. 또한 중증 간손상시에는 담낭배액을 실시한다.

9. 임상검사치에 대한 영향

1) BSP 또는 ICG 배설의 지연이 나타날 수 있다.

2) 미생물학적 검사법에 의해 혈청 중 엽산치, 비타민 B_{12}치의 이상이 나타날 수 있다.

10. 기타

1) 요, 변, 타액, 담, 땀, 누액, 치아가 이 약 및 그 대사산물에 의해 등적색으로 착색되고 혈청도 같은 모양으로 착색된다. 또한 소프트 콘택트렌즈가 변색될 수 있다. 치아 변색은 영구적일 수 있다.

2) 포르피린증 환자에 투여한 경우, 증상을 발현 또는 악화시킨다는 보고가 있다.