

# 사용상의주의사항

## 1. 경고

슈도에페드린 함유 의약품 복용시 급성 전신성 발진성 농포증(AGEP)과 같은 중증 피부 이상반응이 나타날 수 있다. 환자들을 주의 깊게 모니터링해야 한다. 발열, 홍반, 다수의 작은 농포와 같은 증상이 관찰될 경우 이 약의 복용을 중단하고 적절한 조치를 취해야 한다.

## 2. 다음과 같은 사람은 이 약을 복용하지 말 것.

- 1) 펙소페나딘, 슈도에페드린 또는 이 약의 기타 성분예 과민반응을 나타내는 사람
- 2) 협우각 녹내장의 위험이 있는 환자
- 3) 요저류 환자
- 4) MAO 억제제를 복용중이거나 복용을 중단한지 14일 이내의 사람
- 5) 중증의 또는 조절되지 않는 고혈압
- 6) 중증의 관상동맥질환을 가진 사람
- 7) 아드레날린 제제 혹은 이와 유사한 화학구조를 가진 약물에 과민반응이 있거나 특이체질인 사람
- 8) 아드레날린 제제에 대한 특이증상(불면증, 어지럼, 허약, 떨림, 부정맥)을 보이는 사람
- 9) 발작 병력이 있는 환자
- 10) 비충혈제거제로 사용되는 기타 혈관 수축제 병용 (구강 또는 비강으로 투여시)
- 11) 중증 급성 또는 만성 신장질환/신부전 환자

## 3. 이 약을 복용하는 동안 다음의 약을 복용하지 말 것.

MAO억제제 : 이 약은 MAO억제제를 복용중인 환자나 복용을 중단한지 14일 이내의 환자는 복용해서는 안 된다.

## 4. 다음과 같은 사람은 이 약을 복용하기 전에 의사, 치과의사, 약사와 상의할 것.

- 1) 고혈압 환자

- 2) 당뇨 환자
- 3) 심장질환 환자
- 4) 안압이 높은 환자
- 5) 갑상샘기능항진증 환자
- 6) 신장애 환자(초기 저용량을 투여해야 한다.)
- 7) 전립선 비대증 환자
- 8) 에페드린에 과다반응 환자
- 9) 뇌졸중 환자
- 10) 정신증 환자
- 11) 메틸페니데이트 또는 항편두통 제제, 특히 맥각 알칼로이드 혈관 수축제의 병용 투여 (슈도에페드린의 교감신경 유사작용으로 인함)
- 12) 혈관수축제를 전신 투여한 후(특히 과다 투여시) 신경학적 및 정신과적 증상과 불규칙한 심장 박동이 보고되었다.
- 13) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성
  - (1) 마우스에 대한 광범위한 생식독성시험에서 펙소페나딘은 생식능력을 손상시키거나 기형발생을 유발하지 않았으며, 출생 전후 발달을 손상시키지 않았다.
  - (2) 테르페나딘을 단독으로 최고 300 mg/kg까지 랫트와 토끼에 경구투여하였을 때 기형발생을 유발하지 않았다(테르페나딘 300 mg/kg은 랫트와 토끼에서 사람 성인의 1일 경구 최고 권장용량에서의 AUC 값에 대해 각각 4배, 30배의 펙소페나딘 AUC 값을 나타내었다.).
  - (3) 테르페나딘과 슈도에페드린염산염을 1 : 2의 비율로 랫트와 토끼에 투여한 시험을 수행하였다. 그 결과 랫트에서 경구용량 150/300 mg/kg을 투여하였을 때 태아의 체중감소와 파상근골을 동반한 골화 지연이 관찰되었다(테르페나딘 150 mg/kg은 성인의 1일 경구 최고 권장용량에서의 AUC 값에 대해 약 4배의 펙소페나딘 AUC 값을 나타내었으며, 슈도에페드린염산염 300 mg/kg은  $\text{mg/m}^2$ 를 기준으로 성인 1일 경구 최고 권장용량의 10배를 나타내었다.).

토끼에서는 경구용량 100/200 mg/kg에서 태아의 체중감소가 나타났으며, 테르페나딘 100 mg/kg은 성인의 1일 경구 최고 권장용량에서의 AUC 값에 대해 약 10배의 펙소페나딘 AUC값을 나타내었다. 슈도에페드린염산염 200 mg/kg은  $\text{mg/m}^2$ 를 기준으로 성인 1일 경구 최고 권장용량의 약 15배를 나타내었다.

(4) 랫트에서 150 mg/kg의 테르페나딘을 투여하였을 때 용량과 관계된 태아 체중증가율과 생존률의 감소가 관찰되었다(이 용량은 성인의 1일 경구 최고 권장용량에서의 AUC 값에 대해 약 4배의 펙소페나딘 AUC 값을 나타내었다).

(5) 임부에 대한 적절한 임상시험은 수행되지 않았으므로 임신기간 중에 치료의 유익성이 태아에 대한 위험성을 상회하는 경우에만 투여한다.

#### 14) 수유부

(1) 펙소페나딘이 모유로 이행되는지는 알려지지 않았으나 수유부에 투여할 때는 신중하게 투여하여야 한다.

(2) 슈도에페드린염산염은 단독으로 모유로 이행하며 모유에서의 농도가 혈중농도에 비해 지속적으로 높게 나타났다. 따라서 수유부에는 신중하게 투여하여야 하며 투여를 중단할 것인지 수유를 중단할 것인지를 결정하여야 한다.

#### 15) 어린이

12세 미만의 어린이 환자에 대해서는 안전성과 유효성이 확립되지 않았다.

#### 16) 고령자

65세 이상의 고령환자에 대해서는 충분한 증례의 임상시험이 수행되지 않았으나 일반적으로 고령환자에 대한 용량 선택은 신중해야 하며 보통 최소용량으로 시작하여 간, 신장, 심장기능의 저하나 합병증 등을 빈번하게 체크하여 그 결과를 반영하여야 한다. 슈도에페드린 성분은 신장으로 배설되는 것으로 알려져 있으며 따라서 고령환자와 같이 신기능이 저하된 환자에 있어서는 이상반응의 우려가 있으므로 용량선택에 있어 신중을 기하여야 하며 신장기능을 모니터링하는 것이 필요하다. 고령 환자는 중추신경계(CNS)에 대한 영향에 더 민감할 수 있다.

5. 다음과 같은 경우 이 약의 복용을 즉각 중지하고 의사, 치과의사, 약사와 상의할 것. 상담시 가능한한 이 첨부문서를 소지할 것.

1) 신경과민, 현기증, 불면증 등의 증상이 나타날 경우

2) 고혈압이 나타날 경우

3) 빈맥, 심계항진, 심장 부정맥이 나타날 경우

4) 두통의 발병 또는 악화와 같은 신경학적 증상이 나타날 경우

5) 임상시험 결과 펙소페나딘염산염과 슈도에페드린염산염 복합제의 이상반응은 펙소페나딘염산염과 슈도에페드린염산염 각각의 이상반응과 유사하며 불면증, 두통, 구역, 구갈, 어지럼, 초조, 신경과민, 불안, 두근거림 등 주로 슈도에페드린염산염군에서 나타난 이상반응이 대부분인 것으로 나타났다.

6) 펙소페나딘염산염 : 졸음, 두통 등 이상반응 발현은 위약(placebo) 투여군과 비슷한 정도의 비율이었다. 피로, 불면, 신경과민, 수면장애 또는 마몽(魔夢), 발진, 두드러기, 가려움 및 혈관부종/홍부압박/호흡곤란/홍조/전신아나필락시스와 같은 과민반응이 드물게 보고되었다.

7) 슈도에페드린염산염 :

- 정신 장애 : 불안, 초조, 환각, 신경과민,
- 신경계 장애 : 뇌졸중, 두통, 발작, 어지러움, 졸음, 떨림, 가역적 후뇌 병증 증후군, 가역적 뇌혈관 수축 증후군
- 심장 장애 : 심계항진, 빈맥, 부정맥
- 혈관 장애 : 고혈압
- 위장관 장애 : 구역, 구토, 구강 건조, 식욕 감소, 허혈성 대장염
- 면역계 장애 : 과민반응
- 호흡기, 흉곽 및 종격 장애 : 호흡 곤란
- 피부 및 피하 조직 장애 : 발진, 두드러기, 가려움, 다한증, 급성전신성발진성농포증(AGEP)
- 신장 및 요로 장애 : 배뇨곤란, 요저류
- 전신 장애 및 투여 부위 병태 : 구갈, 피로, 무력증, 홍통

8) 계절알레르기 비염에 대한 임상시험에서 1 % 이상의 발현율을 보인 이상반응은 다음 표와 같다.

이상반응	펙소페나딘염산염 60 mg /슈도에페드린염산염 120 mg 복합제(1일 2회) (n = 215)(%)	펙소페나딘염산염 60 mg(1일 2회) (n = 218)(%)	슈도에페드린염산염 120 mg(1일 2회) (n = 218)(%)
두통	13.0	11.5	17.4
불면증	12.6	3.2	13.3
구역	7.4	0.5	5.0
구갈	2.8	0.5	5.5

소화불량	2.8	0.5	0.9
인후자극	2.3	1.8	0.5
현기증	1.9	0.0	3.2
초조	1.9	0.0	1.4
요통	1.9	0.5	0.5
심계항진	1.9	0.0	0.9
신경과민	1.4	0.5	1.8
불안	1.4	0.0	1.4
상기도감염	1.4	0.9	0.9
복통	1.4	0.5	0.5

9) 이 약의 시판 후 이상반응으로 조증 증상(불면증, 다행감, 과민성, 자존감 고양, 정신운동 과다활동, 불안정, 이상적으로 빠른 정신활동, 빠른 말하기, 전도성 등)이 보고되었다.

#### 6. 기타 이 약의 복용시 주의할 사항

1) 이 약은 쪼개거나 씹지말고 반드시 그대로 삼켜 복용할 것.

이 약의 불활성 성분이 원래 정제와 비슷한 형태로 분변으로 배출될 수 있다.

2) 이 약은 음식물과 함께 복용하지 말 것.

3) 권장용량을 초과하지 말 것.

4) 다른 항히스타민제와 비충혈제거제와 이 약을 병용투여 하는 것은 피하는 것이 좋다.

5) 슈도에페드린은 다른 교감신경 흥분성 아민과 같이 저혈압을 동반한 경련이나 심혈관계 허탈과 같은 중추신경계 흥분을 일으킬 수 있다.

6) 펙소페나딘염산염과 슈도에페드린염산염은 약물동력학적으로 서로 영향을 미치지 않는다.

7) 펙소페나딘염산염 120 mg을 하루에 2회로 나누어 케토코나졸이나 에리트로마이신과 병용투여 하거나 단독으로 투여할 때 QTc 간격에 영향을 미치지 않으며 이상반응발생에 차이가 없었다. 또한 약물동력학 시험의 결과를 아래표에 요약하였다.

병용약물	C <sub>max</sub> , SS (혈장 피크 농도)	AUC <sub>SS</sub> (0 ~ 12h) (전신 노출량)
에리트로마이신 (8시간 마다 500 mg 투여)	+82 %	+109 %
케토코나졸 (400 mg 1일1회 투여)	+135 %	+164 %

이와 같은 혈장농도의 변화는 적절한 임상시험결과 나타난 혈장농도의 범위내에 들어가는 것이다.

이러한 상호작용의 기전은 *in vitro*, *in situ*, *in vivo* 동물 모델에서 평가되었다. 시험에서 케토코나졸 또는 에리트로마이신과의 병용투여는 펙소페나딘의 위장관 흡수를 촉진한다. 또한 *in vivo* 동물실험에서 케토코나졸은 펙소페나딘의 위장관 분비를 감소시키는 반면 에리트로마이신은 답즙분비를 감소시킬 수 있다.

8) 펙소페나딘염산염 투여 15분 전에 알루미늄과 수산화마그네슘겔을 함유한 제산제를 투여시 생체이용률이 감소되었다. 따라서 펙소페나딘염산염과 알루미늄, 마그네슘 함유 제산제 병용시 2시간 간격을 두고 복용할 것이 권장된다.

9) 펙소페나딘과 오메프라졸의 상호작용은 관찰되지 않았다.

10) P-gp 유도제 : 이 약은 P-gp 기질이므로 아팔루타마이드와 같은 P-gp 유도제와 병용투여해야 하는 경우에는 주의를 기울여야 한다.

11) MAO 억제제와 슈도에페드린을 병용하면 발작성 고혈압 및 고열을 유발할 수 있으며 이는 치명적일 수 있다. MAO 억제제의 긴 지속시간으로 인하여 이러한 상호작용은 MAO 억제제 중단 후 최대 2 주까지 나타날 수 있다. 따라서 MAO 억제제와 병용하거나 MAO 억제제 치료 중단 후 2 주 이내에 이 약을 복용하는 것은 금기이다.

12) 교감신경을 억제하는 항고혈압 제제와 슈도에페드린을 병용하였을 때 항고혈압 효과를 감소시킬 가능성이 있다.

13) 교감신경을 억제하는 항고혈압 제제와 슈도에페드린을 병용하였을 때 슈도에페드린의 충혈제거 효과를 감소시킬 가능성이 있다.

14) 슈도에페드린과 교감신경흥분제 또는 혈관수축제를 병용하면 심혈관 효과가 증가할 가능성이 있다.

15) 슈도에페드린과 삼환계 항우울제를 병용하면 슈도에페드린의 효과가 감소하거나 증가될 가능성이 있다.

16) 슈도에페드린과 디기탈리스, 퀴니딘 또는 삼환계 항우울제를 병용하면 부정맥의 위험이 높아질 가능성이 있다.

17) 슈도에페드린을 디기탈리스와 병용하면 이소성 심박조율을 감소시킬 가능성이 있다.

18) 이 약을 다른 교감신경흥분성 아민과 함께 투여하면 심혈관계에 대한 상호작용으로 환자에게 해로울 수 있으므로 주의해야 한다.

19) 자몽주스, 오렌지 및 사과주스와 같은 과일주스는 펙소페나딘의 생체이용률과 노출량을 감소시킬 수 있다. 히스타민으로 유도한 피부 두드러기 및 발적에 대해 임상시험한 결과, 펙소페나딘염산염을 물과 복용하였

을 때보다 자몽주스나 오렌즈 주스와 함께 복용하였을때 두드러기와 발적의 크기가 유의하게 컸다. 문헌보고에 의하면 사과주스와 같은 과일주스에서도 같은 결과가 추정된다. 이러한 결과의 임상적 유의성은 알려진 바 없다. 또한 자몽주스와 오렌지주스 시험자료들과 생동시험자료로부터 종합된 집단약동학 분석결과, 펙소페나딘의 생체이용률은 36 %까지 감소했다. 따라서 펙소페나딘의 본래의 효과를 최대화하기 위하여 이 약을 물과 함께 복용하는 것을 권장한다.

## 20) 발암성, 돌연변이성, 수태력 장애

(1) 펙소페나딘염산염과 슈도에페드린염산염 복합제의 발암성, 돌연변이성, 수태력 장애에 대한 동물실험은 수행되지 않았다.

(2) 펙소페나딘염산염의 발암성과 생식독성은 테르페나딘 시험에서 평가되었는데 마우스와 랫트에게 각각 18개월, 24개월 동안 테르페나딘을 150 mg/kg 까지 경구투여하였을 때 발암성의 증거는 나타나지 않았다. 마우스와 랫트 모두에서 150 mg/kg의 테르페나딘은 최고 권장용량을 투여한 성인 인간의 AUC의 약 3배를 나타내었다.

(3) 마우스와 랫트에게 슈도에페드린과 유사한 약리학적 특성을 보이는 황산에페드린을 각각 10 mg/kg, 27 mg/kg씩(각각 성인 슈도에페드린염산염 최대 권장용량의 1/3, 1/2) 투여했을 때 발암성의 증거가 나타나지 않았다.

(4) In vitro와 in vivo 시험에서 펙소페나딘염산염은 돌연변이성의 증거를 나타내지 않았다.

(5) 랫트에서 테르페나딘 300 mg/kg/day의 경구 용량으로 시험한 생식 수태력실험 결과 수컷과 암컷의 수태력에 미치는 영향은 없었으나 300 mg/kg/day 용량에서 착상수의 감소와 착상 후 손실이 보고되었고 경구 용량 150 mg/kg/day에서 착상수의 감소가 관찰되었다. 테르페나딘 경구용량 150 mg/kg와 300 mg/kg은 각각 성인의 최대 권장용량의 약 3배, 4배의 펙소페나딘 AUC 값을 나타내었다.

## 21) 과량 투여시의 처치

(1) 펙소페나딘염산염 : 급성 과량투여에 대한 정보는 펙소페나딘염산염 개발시 수행된 임상시험에 제한되어 있다. 그러나 어지럼, 졸음, 구갈이 보고되었다. 최대 800 mg 까지 단회 투여(6명의 피험자), 1달 동안 최대 690 mg 까지 1일 2회 투여(3명의 피험자), 또는 1년 동안 240 mg 1일 1회 투여시 위약에 비해 임상적으로 유의한 이상반응은 나타나지 않았다. 펙소페나딘염산염에 대한 최대 내성용량은 확립되지 않았다.

(2) 슈도에페드린염산염 : 급성 과량투여에 대한 정보는 슈도에페드린염산염 시판 후 경험에 제한되어 있다. 고용량의 교감신경흥분제는 어지럼, 두통, 구역, 구토, 발한, 갈증, 빈맥, 흉통, 심계항진, 고혈압, 배뇨장애, 근쇠약, 근긴장, 불안, 불면증 등을 일으킬 수 있으며, 많은 환자에서 망상, 환각을 동반한 신경증이 나타날 수 있다. 또한 때때로 심실부정맥, 순환기 허탈, 경련, 혼돈, 호흡기 장애 등이 나타날 수 있다.

(3) 처치 : 이 약의 과량투여시 즉시 모든 적절한 조치를 취해야 한다. 혈액투석에 의해 펙소페나딘을 제거하는 것은 효과적이지 않다. 요의 pH를 낮추면 슈도에페드린의 배설이 증가한다. 만약 교감신경흥분성 아민을 투여하는 환자의 경우 슈도에페드린의 존재에 주의하여야 한다. 슈도에페드린에 대한 혈액투석의 효과는 아직 알려지지 않았다.

(4) 성숙한 마우스와 랫트에서 펙소페나딘염산염 최고 5,000 mg/kg 용량(각각 성인 일일 경구 최대 권장용량의 170배, 340배)을 경구투여하였을 때 사망은 관찰되지 않았으며 신생 랫트에서의 경구 중간 치사용량은 438 mg/kg(성인 일일 경구 최대 권장용량의 약 30배)이었다. 개에게 최대 2,000 mg/kg 용량(성인 일일 경구 최대 권장용량의 약 450배)을 투여하였을 때 독성이 관찰되지 않았다. 랫트에서 슈도에페드린염산염의 경구 중간 치사용량은 1,674 mg/kg(성인 일일 경구 최대 권장용량의 약 55배)이었다.

## 22) 임상검사치에의 영향

(1) 슈도에페드린염산염 투여시 도핑 테스트에서 양성 결과를 받을 수 있다는 사실을 선수에게 알려야 한다.

(2) 혈청학적 검사 방해작용

슈도에페드린은 신경내분비 종양에서 iobenguane i-131 흡수를 감소시켜 섬광조영술(scintigraphy)을 방해할 가능성이 있다.

## 7. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관할 것.

2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의할 것.

3) 이 약은 밀폐된 용기에 넣어서 어린이의 손이 닿지 않는 시원하고 습기가 없는 곳에 보관할 것.