

사용상의주의사항

1. 경고

- 1) 코데인은 간에서 대사되어 모르핀으로 전환되며, 대사효소의 차이로 인하여 환자의 반응이 다르기 때문에, 어떤 환자에서는 모르핀의 형성이 빨라 중대한 이상반응이 나타날 수 있다. 이 약 복용 중 느리거나 얇은 호흡, 혼동, 불면, 동공 축소, 변비, 식욕부진 등 모르핀에 의한 독성이 나타나는 경우 투여를 중단하고 의사와 상의하도록 교육한다.
- 2) 매일 세잔 이상 정기적으로 술을 마시는 사람이 이 약이나 다른 해열 진통제를 복용해야 할 경우 반드시 의사 또는 약사와 상의해야 한다. 이러한 사람이 이 약을 복용하면 간손상 및 위장출혈이 유발될 수 있다.
- 3) 이 약은 비스테로이드 소염제를 포함하고 있다. 비스테로이드 소염제는 중대한 심혈관계 혈전반응, 심근 경색증 및 뇌졸중과 같은 중증 심혈관계 질환과 위장관출혈, 궤양, 천공과 같은 중증 위장관계 질환의 위험을 증가시킬 수 있다.
- 4) 간독성 : 이 약에는 아세트아미노펜이 함유되어 있다. 아세트아미노펜은 때로 간이식 및 사망을 초래하는 급성 간부전과 관련이 있으며, 대부분의 간손상은 다른 아세트아미노펜 제품과 함께 복용하여 일일 4,000 mg을 초과하였을 때와 관련이 있으므로 사용시 주의한다. 특히 간장애 환자는 반드시 의사와 상의한 후 복용하여야 한다.
- 5) 중증의 호흡 억제 위험이 증가할 수 있으니 18세 미만의 비만, 폐색성 수면 무호흡증후군 또는 중증 폐 질환을 가진 환자에게 투여를 피한다.
- 6) 마약류와 벤조디아제핀계 약물 또는 알코올을 포함하는 중추신경계억제제의 병용투여는 깊은 진정, 호흡 억제, 혼수 및 사망을 초래할 수 있다. 이러한 위험성 때문에, 마약류와 벤조디아제핀계 약물의 병용투여는 적절한 대체 치료방법이 없는 환자의 경우에 한하여 처방하도록 한다. 이 약과 마약류의 병용투여가 결정되면 최저 유효용량으로 최단기간 처방하도록 하고 호흡억제 및 진정의 징후와 증상에 대해 환자를 면밀히 추적 관찰하도록 한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것.

- 1) 이 약 및 이 약의 구성성분, 다른 아편계 약물에 대한 과민반응 및 그 병력이 있는 환자
- 2) 이 약 또는 다른 감기약, 해열진통제를 사용한 후 천식이 나타난 병력이 있는 환자
- 3) 중증 호흡억제 환자(호흡억제가 증강될 수 있다.)
- 4) 천식발작 지속상태 환자 및 기관지 천식 환자(기도 분비를 방해할 수 있다.)

- 5) 중증 간 · 신장애 환자(혼수에 빠질 수 있고, 대사와 배설의 지연으로 이상반응이 나타날 수 있다.)
- 6) 두개내압 상승과 관련된 두부의 기질적 장애나 손상이 있는 환자(호흡억제가 나타날 수 있다.)
- 7) 만성폐질환에 속발한 심부전 환자(호흡억제와 순환부전이 증강될 수 있다.)
- 8) 경련상태(경련중첩증, 파상풍, 스트리크닌 중독)에 있는 환자(척수자극효과가 나타날 수 있다.)
- 9) 급성 알코올중독 환자(호흡억제가 증강될 수 있다.)
- 10) 심한 혈액 이상 환자
- 11) 심한 고혈압 환자
- 12) 출혈성대장염 환자(대장염 증상이 악화되고, 치료기간이 연장될 수 있다.)
- 13) 소화성 궤양 환자
- 14) 폐쇄성 수면무호흡증(Obstructive sleep apnoea) 치료를 위해 편도절제술(tonsilectomy) 또는 아데노이드절제술(adenoidectomy)을 받은 18세 이하의 환자(호흡억제가 증강될 수 있다.)
- 15) 관상동맥(심장동맥) 우회로술(CABG) 전후 통증발생환자
- 16) 12세 이하의 소아
- 17) 수유부
- 18) CYP2D6의 초고속 대사자로 알려진 경우
- 19) 임신 말기 3개월 기간에 해당하는 임부(비스테로이드성 소염진통제와 마찬가지로 임신 말기에 이 약을 투여시 태아의 동맥관을 조기 폐쇄시킬 수 있다.)
- 20) 항암요법으로 고용량 메토트렉세이트를 투여중인 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.

- 1) 심장애 환자(순환부전이 증강될 수 있다.)
- 2) 호흡억제 환자(호흡억제가 증강될 수 있다.)
- 3) 간 · 신장애 환자(대사와 배설의 지연으로 이상반응이 나타날 수 있다.)
- 4) 두 개내압 상승과 관련된 두부의 기질적 장애나 손상이 있는 환자(호흡억제가 나타날 수 있다.)

- 5) 속 상태에 있는 환자(순환부전과 호흡억제가 증강될 수 있다.)
- 6) 대사성 산증 환자(호흡억제가 나타날 수 있다.)
- 7) 갑상샘저하증(점액수종 등) 환자(호흡억제와 혼수가 나타날 수 있다.)
- 8) 부신피질기능저하증(에디슨씨병 등) 환자(호흡억제에 대한 감수성이 높아진다.)
- 9) 출혈경향이 있는 환자(혈소판기능이상이나 나타날 수 있다.)
- 10) 기관지 천식 환자
- 11) 약물의존 또는 알코올중독의 병력이 있는 환자(의존성이 생길 수 있다.)
- 12) 고령자, 쇠약자, 소아(13세 이상~18세 이하)
- 13) 전립선비대에 의한 배뇨장애, 요도협착, 요관수술 후의 환자(배뇨장애 증상이 악화될 수 있다.)
- 14) 기질적 유문협착, 마비성장폐색, 또는 최근에 소화관 수술을 받은 환자(소화관 운동이 억제될 수 있다.)
- 15) 경련의 병력이 있는 환자(경련이 유발될 수 있다.)
- 16) 췌장염, 담낭질환, 담석이 있는 환자(담도경련으로 증상이 악화될 수 있다.)
- 17) 중증 염증성 장질환 환자(계속 복용시 거대결장증이 나타날 수 있다.)
- 18) 소화성 궤양의 병력이 있는 환자
- 19) 혈액이상 또는 그 병력이 있는 환자
- 20) 고혈압 환자
- 21) 전신성 홍반성 루푸스(SLE) 환자 및 혼합 결합조직질환(MCTD) 환자
- 22) 궤양성 대장염 환자
- 23) 크론병 환자
- 24) 임부(동물실험에서 태자독성이 보고되어 있고 임부에 대한 안전성은 확립되어 있지 않으므로 투여하지 않는 것이 바람직하다.)
- 25) 심근경색이나 뇌졸중 예방목적으로 저용량 아스피린을 복용하는 사람(이 약은 아스피린의 효과를 감소시키고, 중증의 위장관계 이상반응의 발생 위험을 증가시킬 수 있다.)

26) 다음의 약물을 복용하는 환자 :

(1) ACE 저해제(고혈압 효과가 감소될 수 있다는 보고가 있다.)

(2) 리튬(혈청 리튬의 농도를 증가시키고 리튬의 신 클리어런스를 감소시킬 수 있다.)

(3) 푸로세미드 및 치아짓게 이뇨제(임상시험 및 시판 후 조사 결과 이 약의 신장에서의 프로스타글란딘 합성 억제에 의해 일부 환자에서 푸로세미드 및 치아짓게 이뇨제의 나트륨 노배설 효과가 감소할 수 있음이 확인되었다.)

(4) 메토틱렉세이트(신세뇨관에서 메토틱렉세이트의 배설이 지연되어 치명적인 메토틱렉세이트의 혈액학적 독성이 증가될 수 있으므로, 항암요법으로 사용하는 고용량의 메토틱렉세이트와는 병용투여하지 않으며, 저용량의 메토틱렉세이트와 병용투여 시 신중히 투여해야 한다.)

(5) 쿠마린계 항응혈제(와파린 등)(쿠마린계 항응혈제와 병용투여 시 그 작용을 증강시킬 수 있고, 중증의 위장관계 출혈의 위험이 높아질 수 있다.)

(6) 선택적 세로토닌 재흡수억제제(SSRI, 함께 복용 시 위장관 출혈 위험이 증가한다.)

4. 이상반응

1) 이 약과 관련된 중대한 이상반응은 다음과 같다.

① 의존성 : 계속 복용으로 모르핀계 약물과 유사한 약물의존성과 남용이 생길 수 있으므로 충분히 관찰하고 신중히 투여한다.

② 호흡억제 : 고용량에서 호흡억제 증상이 나타날 수 있으므로, 충분히 관찰하고 증상이 나타나면 마약길항제(날록손 등) 투여, 호흡보조 등의 적절한 처치를 한다.

③ 두부손상과 두개내압 상승 : 이 약의 호흡억제 작용으로 인한 2차적인 뇌척수액 압력 증가는 두부손상, 다른 두개내 병변, 또는 이미 있던 두개내압 상승을 더욱 악화시킬 수 있다. 또한 마약성 진통제는 두부손상이 있는 환자의 임상적 경과를 불명확하게 할 수 있다.

④ 속 및 호흡곤란, 전신홍조, 부종, 두드러기 등의 아나필락시 증상이 나타날 수 있으므로 충분히 관찰하고, 이상이 나타나는 경우에는 투여를 중지하고 적절히 처치를 한다.

⑤ 매우 드물게 피부점막만 증후군(스티븐스-존슨 증후군), 독성 표피 괴사 용해(리엘 증후군), 광민감 반응(빈도불명), 다형성 홍반, 탈락 피부염 및 빈도불명의 호산구 증가 및 전신 증후군을 동반한 약물 발진(DRESS 증후군)과 급성 전신 피진성 농포증(AGEP)이 나타날 수 있으므로 충분히 관찰하고 이러한 증상이 나타나는 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.

⑥ 천식 증상이 나타나면 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.

⑦ 황달 또는 전신의 부종, 혈뇨, 단백뇨 등의 증상이 나타나면 투여를 중지한다.

2) 과민반응 : 발진, 가려움 등이 나타나면 투여를 중지한다.

3) 소화기계 : 소화성 궤양, 위장관 출혈, 구역, 구토, 변비, 소화불량, 위복부통, 위부 불쾌감, 구갈, 담도경련, 간기능 이상 등이 나타날 수 있다.

4) 정신신경계 : 어지러움, 신경쇠약, 이명, 우울, 불면, 기분변화, 졸음, 혼란, 안절부절 등이 나타날 수 있다.

5) 순환기계 : 서맥, 심계항진, 기립성저혈압 등이 나타날 수 있다.

6) 혈액계 : 무과립구증, 혈소판감소증이 나타날 수 있다.

7) 비뇨생식기계 : 요관경련, 신기능장애, 가역성 신부전, 신세뇨관 산증이 나타날 수 있다.

8) 대사 및 영양장애: 저칼륨 혈증

9) 심장 : 빈도 불명의 코니스 증후군이 나타날 수 있다.

10) 기타 : 부종, 시력장애, 발한, 저체온증, 축동이 나타날 수 있다.

5. 일반적 주의

1) 환자의 상태를 충분히 관찰하고 이상반응의 발현에 유의한다.

2) 이 약을 4주 이상 연속 투여하는 것에 대한 안전성은 확립되어 있지 않다. 장기투여 시 코데인은 약물의존성과 남용을 유발할 수 있고, 아세트아미노펜은 중증 간장애를 유발할 수 있으며, 이부프로펜은 중증 저칼륨혈증 및 신세뇨관 산증을 유발할 수 있다. 원인불명의 저칼륨 혈증 및 대사성 산증이 발현 되는 경우 이부프로펜 유발 신세뇨관 산증이 고려되어야 한다.

3) 이 약의 반복적인 사용은 내성, 신체적/정신적 의존성, 아편유사제 사용 장애(Opioid Use Disorder, OUD)를 일으킬 수 있다. 이 약의 남용이나 의도적인 오용은 과량투여나 사망을 초래할 수 있다. 이 약의 투여 중단 시 안절부절 및 자극 과민성과 같은 금단증상이 발생할 수 있다.

4) 이 약의 코데인 성분은 운전이나 위험한 기계조작을 하는데 필요한 정신적, 육체적 능력의 장애를 유발할 수 있으므로 주의해야 한다.

5) 코데인에 대한 최고속 대사자에서는 모르핀의 농도가 증가하게 되므로 주의해야 한다.

- 허가사항대로 투여하는 경우에도 생명을 위협하거나 치명적인 호흡억제가 나타나거나 과다복용 징후(극도의 졸음, 혼동 또는 얇은 호흡과 같은)를 경험할 수 있다.

- 편도절제 및/또는 아데노이드절제(adenoidectomy) 수술 이후 기간 동안 동 제제를 투여받은 소아에서 호흡억제 및 사망이 발생하였으며, 코데인에 대한 초고속 대사자인 것으로 입증되었다.(예, 시토크롬P450 동종 효소 2D6 (CYP2D6) 유전자의 다중 복제 또는 높은 모르핀 농도)

- 특히, 수유부가 코데인에 대한 초고속 대사자인 경우, 수유를 받는 영아는 모유를 통해 이행된 고농도의 모르핀에 의해 사망을 포함한 심각한 이상반응의 위험에 노출될 수 있다.

6) 이부프로펜 함유 제품과 관련하여 위중하거나 치명적일 수 있는 중증 피부 이상 반응(탈락 피부염, 다형성 홍반, 스티븐스-존슨 증후군, 독성 표피 괴사 용해, DRESS 증후군, 급성 전신 피진성 농포증(AGEP) 포함)이 보고되었다. 대부분의 경우 이러한 이상반응은 투여 초기 1개월 이내에 발생한다. 이러한 반응의 증상 및 징후가 발현할 경우 이부프로펜 투여를 즉시 중단하고 적절한 치료대안을 고려해야 한다.

7) 이부프로펜 함유 제품 투여 환자에서 코니스 증후군 사례가 보고되었다. 코니스증후군은 관상동맥 수축과 관련이 있는 알레르기 또는 과민반응 후 발생하는 심혈관계 증상으로 심근경색을 초래할 수 있다.

6. 상호작용

1) 이 약과 벤조디아제핀계 약물, 다른 마약성 진통제, 전신마취제, 페노티아진계 약물, 신경안정제, 수면제, 삼환계 항우울제, 신경근육차단제, 또는 알코올을 포함한 다른 중추신경억제제를 병용투여하면 추가적인 중추신경억제작용이 유발되고, 호흡억제, 저혈압, 깊은 진정, 또는 혼수, 사망과 같은 중추신경억제작용이 증가될 수 있다. 따라서 이러한 약물과 병용투여하는 경우에는 2가지 약물 중 하나, 또는 둘 다 용량을 감량해야 한다.

이 약과 중추신경억제제의 병용이 필요한 경우에는 최저유효용량으로 최단기간동안 처방하여야 하고 호흡억제와 진정의 징후와 증상에 대하여 면밀하게 추적관찰하여야 한다.

2) 쿠마린계 항응고제의 작용을 증강시켜, 비스테로이드 소염제의 위장관계 출혈위험을 증가시킬 수 있다.

3) 항콜린제와 병용 시 마비성장폐색까지 갈 수 있는 심한 변비 또는 소변축적을 일으킬 수 있다.

4) 아세트아미노펜 : 바르비탈계 약물, 삼환계 항우울제, 알코올을 투여한 환자는 다량의 아세트아미노펜을 대사시키는 능력이 감소되어 아세트아미노펜의 혈장 반감기를 증가시킬 수 있다. 알코올은 아세트아미노펜 과량투여의 간독성을 증가시킬 수 있다.

7. 임부에 대한 투여

- 1) 마우스를 이용한 비임상시험에서 기형발생 작용이 보고되었으므로, 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성에게는 치료상의 유익성이 위험성을 상회한다고 판단되는 경우에만 투여한다.
- 2) 임신 중의 투여에 대한 안전성이 확립되지 않았으므로, 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성에게는 투여하지 않는다.
- 3) 임신 약 20주 이후 이 약을 포함한 비스테로이드성 소염제(NSAIDs)의 사용은 태아 신기능 이상을 일으켜 양수 과소증을 유발할 수 있으며 경우에 따라서는 신생아 신장장애를 일으킬 수 있다. 비스테로이드성 소염제(NSAIDs) 개시 후 48시간 이내에 양수 과소증이 흔하지 않게 보고되었지만 이러한 부작용은 평균적으로 투여 후 수일에서 수주 사이에 나타난다. 양수 과소증은 보통 투여 중단 시 회복이 가능하나, 항상 그렇지 않다. 양수 과소증이 지속되면 합병증(예, 사지 구축과 폐 성숙 지연)이 발생할 수 있다. 신생아 신기능이 손상된 일부 시판 후 사례에서는 교환 수혈이나 투석 같은 침습적 시술이 필요했다. 임신 20~30주 동안 이 약의 투여가 필요한 경우 최소 유효 용량을 최단 기간 동안 사용하고 투여 시간이 48시간을 경과하는 경우에는 양수의 초음파 모니터링을 고려해야 한다. 양수 과소증이 발생하면 이 약을 중단하고 진료 지침에 따라 추적 관찰한다.
- 4) 마약성 진통제는 태아순환계로 쉽게 이행되어 신생아 호흡억제를 유발할 수 있으므로, 만약 산모가 분만 시 마약성 진통제를 투여받았다면 신생아 호흡억제의 여부를 면밀히 관찰해야 하고, 특히 조산아가 예상되는 경우에는 사용해서는 안된다.
- 5) 출산 전 마약제를 규칙적으로 복용하던 임부에서 태어난 신생아는 육체적인 마약의존성이 나타날 수 있다. 출산 후 신생아에게 신경과민, 과도한 움직임, 울음, 불면, 떨림, 발열 등의 마약 금단증상이 나타날 수 있는데, 이러한 증상의 강도는 임부의 마약제 사용량에 꼭 비례하는 것은 아니다. 이러한 신생아 마약 금단증상에 대해 정해진 치료방법은 없으며, 대증요법과 함께 필요 시 진정제나 페노바르비탈 등을 투여한다.

8. 수유부에 대한 투여

- 1) 이 약은 모유로 이행되므로 수유부에게 이 약을 투여할 때는 수유를 중단한다.
- 2) 코데인은 모유로 분비된다. 정상적인 코데인 대사(정상적인 CYP2D6 활성)를 하는 여성에서 모유로 분비된 코데인의 양은 적고 복용량에 의존적이다. 그러나 일부 여성은 코데인에 대해 초고속 대사자이다. 이들 여성은 코데인의 활성 대사물질인 모르핀의 예상 혈중 농도보다 높아 모유 내 모르핀을 예상 보다 높은 수준으로 유도하고, 모유수유 유아에서 잠재적 위험이 높은 고농도의 혈중 모르핀 수준을 유도한다. 따라서 코데인의 임부 사용은 잠재적으로 수유 유아의 사망을 포함한 심각한 이상반응으로 이어질 수 있다. 모유를 통한 코데인 및 모르핀에 대한 유아 노출의 위험성이 어머니와 아기 모두에게 모유 수유의 유익성을 상회한다. 코데인을 수유부에게 투여하는 경우에 주의가 필요하다. 코데인 함유 제품을 선택하는 경우, 원하는 임상효과를 얻기 위해 최소 복용량을 최단기간동안 처방한다. 코데인을 복용하는 어머니는 즉각적인 치료방법을 찾아야

하는 경우와 졸음, 진정작용, 모유 수유의 어려움, 호흡곤란 및 아기의 울음 저하와 같은 신생아 독성의 징후 및 증상을 파악하는 방법에 대해 잘 알고 있어야 한다. 초고속 대사자인 수유부는 극단적 졸음, 혼란 또는 알은 호흡과 같은 과다복용 징후를 경험할 수도 있다. 처방자는 어머니 - 아기를 쌍으로 면밀히 모니터링 해야 하고, 모유수유 중 코데인의 사용이 소아에게 위험함을 알려야 한다.

9. 소아에 대한 투여

1) 12세 이하의 소아 : 본 제제에 함유된 코데인이 모르핀으로 대사되는 과정이 다양하고 예측불가능하여 모르핀으로 인한 독성이 나타날 위험이 있으므로 12세 이하의 소아에게는 사용하지 않는다.

2) 편도수술 및/또는 아데노이드절제 수술 후 기간 동안 동 제제를 투여받은 폐쇄성 수면 무호흡이 있는 소아들에게 호흡억제 및 사망이 발생하였다. 이들은 모르핀으로 빠르게 대사되는 코데인의 호흡억제 효과에 특히 민감하므로, 폐쇄성 수면 무호흡증 치료를 위하여 편도절제술 또는 아데노이드절제술을 받은 18세 미만의 소아에게는 사용하지 않는다.

10. 고령자에 대한 투여

일반적으로 고령자 및 쇠약자는 생리기능이 저하되어 있고, 이상반응이 나타나기 쉬우므로 투여 시 환자의 상태를 관찰하면서 필요한 최소량을 투여하는 등 신중히 투여한다.

11. 과량투여시의 처치

1) 아세트아미노펜 : 과량투여 시 심각한 간손상을 유발할 수 있다. 신장요세관괴사, 저혈당성 혼수, 혈소판감소증도 나타날 수 있다.

과량투여 시 즉시 구토를 유발하거나 위세척 실시, 약용탄 투여 등 일반적인 과량투여 처치부터 실시한다. 간을 보호하기 위해 16시간 이내에, 늦어도 24시간 이내에 해독제인 N-아세틸시스테인을 투여한다.

2) 코데인 : 흥분, 경련, 고용량에서 호흡억제가 나타날 수 있다. 대증요법을 실시하며, 필요 시 마약길항제를 투여할 수 있다.

3) 이부프로펜 : 과량투여 시 상복부통, 구역, 구토, 대사산증, 의식 수준 저하 및 전신 쇠약 등을 동반한 저칼륨 혈증 및 신세뇨관 산증이 나타날 수 있다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관하도록 주의할 것.

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

13. 기타

1) CYP2D6 대사

- 코데인은 간대사효소인 CYP2D6에 의하여 활성대사체인 모르핀으로 전환된다. 따라서 이 효소가 결핍된 환자에서는 진통작용이 나타나지 않을 수 있으며, 빠른 대사능력을 가진 환자(extensive metabolizer)나 초고속 대사능력을 가진 환자인 경우 상용량 투여시에도 아편류에 의한 독성(opioid toxicity)이 증가할 수 있다.

- *1/*1×N 또는 *1/*2×N로 나타나는 유전자중복 등 특정 CYP2D6 유전형을 가진 사람은 코데인의 초고속 대사자일 수 있다. 이러한 CYP2D6 표현형은 매우 다양하며, 아시아인에서 1.2~3%, 코카시안에서 3.6~6.5%, 아프리카계 미국인에서 3.4~6.5%, 그리스인에서 6.0%, 헝가리인에서 1.9%, 북유럽인에서 1~2%, 아프리카인 및 에티오피아인에서 29%로 알려져 있다.