

사용상의주의사항

1. 경고

- 1) 이 약은 마약류 중독 치료에 사용되지 않아야 한다.
- 2) 이 약은 수술 직후 또는 좁은 치료역이나 진통제 필요량이 빠르게 변하는 것이 특징적인 상황에서 진통제로 사용해서는 안된다.
- 3) 마약류와 벤조디아제핀계 약물 및 벤조디아제핀 유사 약물 등과 같은 진정제 또는 알코올을 포함하는 중추 신경억제제의 병용투여는 깊은 진정, 호흡억제, 혼수 및 사망을 초래할 수 있다. 이러한 위험성 때문에, 마약류와 이러한 진정제의 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. 이런 증상을 인지하여야 함을 환자 또는 보호자에게 강하게 주지시켜야 한다. (6. 상호작용 항 참고)
- 4) 이 약은 수면무호흡증후군(중추수면무호흡 포함)과 저산소증(수면 관련 저산소증 포함)을 야기할 수 있으며, 발생 위험은 용량 의존적으로 증가한다. 수면무호흡증 발생 혹은 기존 증상 악화여부를 지속적으로 평가해야 하며, 이 경우 약물 용량을 서서히 감량 혹은 중단하는 것을 고려해야 한다.
- 5) 일반적으로 마약사용을 중단해야 하는 경우에는 용량을 서서히 낮추어 가는 방법을 사용해야한다. 마약류에 신체적 의존성이 있는 환자가 마약성 진통제를 사용 중 갑자기 중단한 경우에 중대한 금단증상, 조절되지 않는 통증, 자살이 보고된 바 있다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 이전에 적용부위 알레르기성 접촉성 피부염이 있었던 환자를 포함하여 부프레노르핀이나 다른 부형제에 알려진 과민반응이 있는 환자
- 2) 약물 내성, 아편 유사제 의존성이 있는 환자 및 마약류 금단 증상 치료 환자
- 3) 중증 호흡기능 장애 환자 또는 호흡억제상태
- 4) MAO 저해제를 복용하고 있거나 지난 2주 이내에 복용한 적이 있는 환자
- 5) 임부 및 임신 가능성이 있는 부인

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 이 약은 경련성 장애, 두부손상, 쇼크, 불특정 근원의 의식 저하, 두개강 내 병소 또는 두개강 내압 상승을 보이는 환자나 중증의 간장애 환자에서 특별히 주의하여 사용하여야 한다.

2) 담도질환 환자

3) 정신적 의존성(중독), 약물 및/또는 알코올 남용 병력이 있는 환자

4) 호흡저하, 저혈압, 심각한 진정을 야기시키거나 또는 혼수에 이르게 할 수 있는 다른 중추신경 억제제나 근육이완제를 현재 복용하고 있는 환자

5) 발작성 장애의 병력이 있는 환자(발작 역치를 낮출 수 있다)

6) 변비 환자

4. 이상반응

임상사용에서 이 약의 사용과 관련있을 수 있는 중대한 이상반응은 호흡저하(특히 다른 중추신경억제제와 함께 투여시) 및 저혈압을 포함하여 다른 마약성 진통제에서 발견되는 것과 유사하였다.

빈도는 다음과 같다.

매우 흔한: $\geq 10\%$

흔한: $\geq 1\%$, $<10\%$

흔하지 않은: $\geq 0.1\%$, $<1\%$

드문: $\geq 0.01\%$, $<0.1\%$ (독립된 경우)

매우 드문 : $<0.01\%$

기관 분류	매우 흔한	흔한	흔하지 않은	드문	매우 드문	빈도불명 (사용가능한 자료로부터 추정불가)
면역계			과민 반응 (인두중 양부의 팽창과 혀 의 팽창을 포함)	아나필락시스 반응		
대사 및 영 양		식욕 부진		탈수		
정신계		혼돈상태, 우울, 불면 증, 신경과 민, 불안	감정불안, 흥분, 도 취감, 환각, 성욕감 퇴, 악몽, 수면장 애, 안절부절, 공격 성	정신병적 이상	감정요동, 약 물 의존성	이인증

신경계	어지러움, 두통, 기면	떨림	집중장애, 비정상 적 공조, 구음장 애, 미각장애, 지각 저하, 기억장애, 편 두통, 기절, 감각 이상, 진정	평형장애, 언 어장애	불수의 근육수 축	경련, 통각과 민증
안구			안구건조, 시야흐 림	동공축소, 시 각장애, 눈꺼 풀부종		
귀 및 내이			귀울림, 현기증		이통	
심장계			두근거림, 빈맥	협심증		
혈관계			홍조, 고혈압, 저혈 압, 순환 허탈	혈관확장, 기 립성 저혈압		
호흡기계, 홍부 및 종 격		호흡곤란	기침, 딸꾹질, 쌉쌉 거림	호흡부전, 호 흡저하(저산 소증 포함), 천 식악화, 과호 흡증후군, 비 염		
위장관계	변비, 구역, 구토	복통, 설사, 소화불량, 목마름증	헛배부름	삼킴곤란, 장 폐색		게실염
간담관계						담관 통증
피부 및 피 하 조직	가려움, 홍 반	발진, 땀이 남, 피진	피부 건조, 두드러 기, 접촉성 피부염 *	안면 부종	고름물집, 수포	
근골격계 및 결합 조 직			근육 연축(근육 경 련 포함), 근육통			
신장 및 비 뇨기계			요실금, 폐노, 소변 보기 어려움			
생식계 및 유방				성기능 장애, 발기기능장애		
일반적 또 는 투약 부 위	적용부위 반 응(적용부 위 홍반, 부 종, 가려움 및 발진)	무기력(근 육 약화, 권 태감, 피로 포함), 통 증, 말초 부 종	부종, 발열, 오한, 금단 증상, 적용부 위 피부염*, 가슴 통증	독감과 유사 질환		신생아약물 금단증후군, 약물 내성
관찰 사항			알라닌 아미노트란 스페라제 (Alanine aminotransferas e) 증가, 체중감소			
상해, 중독 및 시술상 의 합병증			우발적 상해(추락 포함)			

* : 일부 사례에서 이 증상은 지연형 국소 알레르기 반응(알레르기성 접촉성 피부염)이 현저한 염증징후와 함
께 나타났다. 이 경우 부프레노르핀 패취 투여를 중단하여야 한다.

- 국내 시판 후 조사결과

국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 693명의 환자를 대상으로 실시한 시판 후 사용성적조사결과 유해사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 9.09%(63명/693명, 72건)로 보고되었고, 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응 발현율은 8.51%(59명/693명, 67건)로, 구역 3.90%(27명/693명, 27건), 구토 2.31%(16명/693명, 16건), 어지러움 1.01%(7명/693명, 7건), 가려움 0.87%(6명/693명, 6건), 두통 0.29%(2명/693명, 2건), 변비, 발진, 적응부위반응, 적응부위발진, 적응부위피부염, 전신통증, 혈압상승, 알레르기, 졸림 각각 0.14%(1명/693명, 1건)순으로 보고되었다. 이 중 중대한 약물유해반응은 1명에서 어지러움, 구역, 혈압상승이 각 1건 보고되었고, 시판 전 임상시험에서 나타나지 않았던 예상하지 못한 유해사례의 발현율은 0.14%(1명/693명, 1건)로 혈압상승이 있었고, 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응이었다.

- 국외 시판 후 경험

저혈당증: 오피오이드를 복용하는 환자에서 저혈당증이 발생한 사례가 보고되었으며 대부분의 보고사례는 한 가지 이상의 위험 요인(예: 당뇨병)이 있는 환자에서 발생하였다.

5. 일반적 주의

- 1) 중대한 호흡저하가 부프레노르핀과 관련있음이, 특히 정맥투여시 확인되었다. 중독자가 일반적으로 벤조디아제핀계와 병용하여 부프레노르핀을 정맥투여로 남용하였을 때, 과량투여 사망이 다수 발현하였다. 부프레노르핀과 병용한 에탄올 및 벤조디아제핀계로 인한 추가적인 과량투여 사망이 보고되었다.
- 2) 이 약은 수술 직후 또는 좁은 치료역이나 진통제 필요량이 빠르게 변하는 것이 특징적인 상황에서 진통제로 사용해서는 안된다.
- 3) 부프레노르핀을 포함한 마약성 진통제에 정신적 의존성(중독)이 발생할 가능성이 있다. 부프레노르핀은 다른 마약성 진통제와 비슷한 남용 프로파일을 가진다. 부프레노르핀은 잠재적이거나 명백한 중독장애가 있는 환자들에게 남용될 수 있다. 이 약은 알코올 오용을 포함한 약물 남용 장애(알코올 남용 포함) 또는 정신 건강 장애가 있는 환자에게는 특히 주의하여 사용하여야 한다.
- 4) 부프레노르핀의 만성 사용은 약물에 대한 내성을 야기할 수 있고 환자는 통증 조절을 유지하기 위해 점차적으로 더 높은 용량을 요구할 수 있다. 이 약의 지속적 사용은 신체적 의존성을 야기할 수 있고 갑자기 중단하게 되었을 때 금단 증상을 일으킬 수 있다. 이 약의 치료가 더 이상 필요하지 않을 때 금단 증상을 막기 위하여 용량을 서서히 낮추어 가는 방법이 권장될 수 있다.
- 5) 이 약을 투여받는 동안, 운전 또는 기계조작을 하지 않도록 환자에게 주의시켜야 한다.
- 6) 추가 투여시 부프레노르핀의 용량 증가에 반응하지 않는 통각과민증은 고용량에서 특히 발생할 수 있다. 용량 감소 또는 마약류의 변경이 필요할 수 있다.

7) 이 약 투여로 인한 적용부위 반응은 보통 경미한 또는 중등도의 피부반응으로 나타나며, 전형적인 형태는 적용부위의 홍반, 부종, 가려움, 발진, 작은 물집(수포), 통증/작열감을 포함한다. 대부분의 원인은 피부 자극(자극성 접촉성 피부염)이다. 이러한 반응들은 이 약을 중단하면 저절로 소실된다. 이 약은 또한 알레르기성 접촉성 피부염을 일으킬 수 있다. 알레르기성 접촉성 피부염은 나중에 나타날 수 있고 (치료 시작 몇 달 후일 수도 있다) 자극성 접촉성 피부염과 유사한 증상 또는 더 심각한 증상(예. 물집과 분비물을 동반한 화상 느낌의 병변)으로 나타날 수 있으며, 이는 적용 부위 밖으로 번지고 이 약 중단 후에도 바로 회복되지 않을 수 있다.

환자와 보호자는 이러한 반응들에 대하여 적용부위를 모니터링하도록 교육받아야 한다. 알레르기성 접촉성 피부염이 의심된다면, 감각이 일어났는지 여부와 실제 원인 판단(부프레노르핀 또는 이 패치의 다른 부형제)을 위하여 관련된 진단 검사를 실시해야 한다. 알레르기성 접촉성 피부염이 진단된다면, 이 약을 중단해야 한다. 알레르기성 접촉성 피부염이 발생한 환자에게 이 약을 계속 사용한다면 피부 물집, 개방 상처, 출혈, 궤양과 그에 따른 감염을 포함하여 합병증을 일으킬 수 있다. 또한, 약한 피부를 가진 환자의 경우 패치 제거 시의 기계적 손상(열상)이 나타날 수 있다. 합병증들이 만성 염증으로 진행되어 흉터와 닳은 건조하고 두꺼운 비늘 같은 피부 병변 뿐만 아니라 염증 후의 색소침착과다와 색소침착저하와 같은 오래 지속되는 후유증을 일으킬 수 있다.

8) 이 약과 MAO 억제제, 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(SSRIs), 세로토닌-노르에피네프린 재흡수 억제제(SNRIs)나 삼환계 항우울제와 같은 세로토닌성 약물을 병용 투여하였을 때 잠재적으로 생명을 위협하는 세로토닌 증후군을 일으킬 수 있다. 다른 세로토닌성 약물과의 병용투여가 임상적으로 필요한 경우, 특히 투여 초기 및 증량 시 환자를 주의 깊게 관찰할 것이 권고된다.

세로토닌 증후군 증상은 정신상태변화, 자율신경불안증, 신경근증상, 위장관계 증상을 포함할 수 있다. 세로토닌 증후군이 의심된다면 증상의 중증도에 따라 용량 감량이나 투여 중단을 고려해야 한다.

9) 이 약에 대한 QT 연구에서 QT 연장이 15msec 이하로 나타났다. 저칼륨 혈증, 서맥, 최근 심방 세동에서 전환된 경우, 울혈성 심부전, 디기탈리스 요법, 기저 QT 연장, 무증상 긴 QT 증후군, 중증 저마그네슘 혈증과 같은 위험 인자가 있는 환자에게 이 약을 처방 시 임상 의사 결정에 이러한 관찰 사항을 고려해야 한다.

6. 상호작용

1) 이 약과 벤조디아제핀계 약물 및 벤조디아제핀 유사약물과 같은 진정제, 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 약

물 중 하나, 또는 둘 다 용량을 감량해야 한다. 이 약과 중추신경억제제의 병용이 필요한 경우에는 최저유효용량으로 최단기간동안 처방하여야 하고 호흡억제와 진정의 징후와 증상에 대하여 면밀하게 추적 관찰하여야 한다.

2) 일부 전신마취제(예: 할로탄) 및 다른 약물로 유도된 간 혈류감소는 간에서 이 약의 제거속도를 감소시킬 수 있다.

3) 부프레노르핀은 주로 글루쿠론산 포합(glucuronidation) 및 CYP3A4에 의해 대사된다. 이 약을 CYP3A4 저해제와 병용 시 혈장 농도가 상승하여 부프레노르핀의 효능이 증가할 수 있다. CYP3A4의 저해제인 케토코나졸과의 약물상호작용 연구에서 이 약 단독에 비해 케토코나졸 투여 후 이 약을 사용한 경우, 부프레노르핀의 최고 혈중농도(Cmax) 또는 총 혈중농도-시간곡선하 면적(AUC)은 임상적으로 의미 있는 증가를 나타내지 않았다. 부프레노르핀과 CYP3A4 유도제 사이의 상호작용은 연구되지 않았다. 부프레노르핀과 효소유도제(예. 페노바르비탈, 카르바마제핀, 페니토인, 리팜피신 등)의 병용은 청소율을 높여 약물의 효능을 감소시킬 수 있다.

4) 이 약과 MAO 억제제, 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(SSRIs), 세로토닌-노르에피네프린 재흡수 억제제(SNRIs)나 삼환계 항우울제와 같은 세로토닌성 약물을 병용 투여하였을 때 잠재적으로 생명을 위협하는 세로토닌증후군의 위험이 증가된다.

5) 부프레노르핀과 항콜린제 또는 항콜린성 작용이 있는 제제(예: 삼환계 항우울제, 항히스타민제, 정신병치료제, 근육이완제, 파킨슨병치료제) 병용투여는 항콜린성 이상반응 증가를 초래할 수 있다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

부프레노르핀에 대한 제한적인 생식시험이 실시되었다. 이 약에 대한 임부에서의 시험은 실시되지 않았다. 고용량의 임상시험에서, 임부의 중독치료를 위하여 부프레노르핀 설하투여시 신생아의 금단증후군, 자궁 내 성장저해 및 소두증이 발견되었다. 임신 중에 부프레노르핀을 장기간 사용하면 신생아 금단증후군이 나타날 수 있다. 이 약은 가능한 이익이 가능한 위험을 상회하지 않는 한 임신 중 사용하지 않아야 한다.

랫드나 토끼에서 배·태자 발달독성에 대한 영향이 관찰되지 않았다. 이 약으로 랫드의 산전후 발달 독성 연구에서 임상 증후와 음식 섭취 감소를 나타나게 하는 모체 용량에서 새끼의 생존률 저하와 체중 감소가 있었다.

2) 수유부

부프레노르핀은 모유 중 분비되고 모유량을 감소시켜 수유부에게 투여시 유아의 체중증가를 감소시킬 수 있다. 그러므로 부프레노르핀은 수유부의 통증완화를 위해 사용되지 않아야 한다.

3) 수태능

부프레노르핀이 생식능에 미치는 영향에 대한 임상데이터는 없다. 동물 실험에서 이 약이 생식능에 미치는 영향은 관찰되지 않았다.

8. 소아에 대한 투여

이 약의 18세 미만 환자에 대한 안전성 및 유효성은 확립되어있지 않다.

9. 과량투여시의 처치

증상: 호흡저하, 진정, 졸음, 구역, 구토, 순환기 허탈 및 특징적인 축동과 같은 다른 중추작용 진통제 투여시의 증상과 유사한 증상이 예상된다.

치료: 환자의 피부에서 이 약을 떼어낸다. 지시된 바에 따라, 개방기도를 확보 및 유지하고 호흡을 보조하거나 조절하며 적절한 체온 및 체액 균형을 유지한다. 지시된 바에 따라 산소, 정맥내 체액, 승압제 및 기타 보조 대책을 사용하도록 한다. 날록손과 같은 마약성 길항제는 부프레노르핀의 작용을 역전시킬 수 있다. 날록손의 용량은 정맥투여로 5~12 mg이다. 날록손의 작용시작은 30분 이상 지연될 수 있다. 적절한 환기 유지가 날록손 치료보다 중요하다.

10. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관하도록 주의한다
- 2) 직사일광을 피하고 될 수 있는 한 습기가 적은 서늘한 곳에 보관할 것
- 3) 오용을 피하고 다른 용기에 바꾸어 넣지 말 것. 끝.