

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 신경계억제제의 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) 주성분인 부프레노르핀이나 다른 부형제에 과민반응이 있는 환자
- 2) 아편 유사제 의존성이 있는 환자 및 마약류 금단 증상 치료 환자
- 3) 호흡 중추 및 기능의 손상이 중증이거나 중증으로 악화될 가능성이 있는 환자
- 4) MAO 저해제를 복용하고 있거나 지난 2주 이내에 복용한 적이 있는 환자
- 5) 중증 근무력증 환자
- 6) 떨림성망 환자
- 7) 임부, 수유부

8) 소아

9) 대두유에 과민하거나 알레르기 병력이 있는 환자

10) 콩 또는 땅콩에 과민증이 있는 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 급성 알콜 중독 환자

2) 경련성 장애 환자

3) 두부 손상 환자

4) 쇼크 환자

5) 불특정 원인에 의한 의식 저하 환자

6) 두개내압 상승 환자(인공호흡에 의한 것이 아님)

7) 호흡 기능이 저하된 환자 또는 호흡 저하를 유발할 수 있는 약물을 복용중인 환자

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

9) 간장애 환자

10) 발열 환자 또는 다른 이유로 피부 온도가 증가한 환자

4. 이상반응

아래 표는 이 약의 임상시험 및 시판 후 조사를 통해 보고된 이상반응을 나타낸다.

빈도에 대해서는 다음의 정의가 사용되었다.

매우 흔하게: $\geq 1/10$

흔하게: $\geq 1/100, < 1/10$

흔하지 않게: $\geq 1/1,000, < 1/100$

드물게: $\geq 1/10,000, < 1/1,000$

매우 드물게: $< 1/10,000$

알 수 없음: 사용 가능한 자료로부터 추정 불가

1) 가장 흔하게 나타난 전신 이상반응은 구역 및 구토였으며 국소 이상반응은 홍반 및 가려움증이였다.

2) 이상반응 목록

면역계 이상	
매우 드물게:	심한 알레르기 반응*
대사 및 영양계 이상	
드물게:	식욕 상실
정신계 이상	
흔하지 않게:	혼란, 수면 장애, 안절부절
드물게:	정신병 유사 증상 (예. 환각, 불안, 악몽), 성욕 감소
매우 드물게:	의존증, 기분의 두드러진 변화
신경계 이상	
흔하게:	어지러움, 두통
흔하지 않게:	진정, 졸음
드물게:	집중장애, 언어장애, 무감각, 평형감각장애, 감각이상(예. 찌르는 것 같은 아픔 또는 피부 작열감)
매우 드물게:	근섬유다발수축, 미각이상
안과계 이상	
드물게:	시각장애, 시야흐림, 눈꺼풀 부종
매우 드물게:	동공수축
이비인후과계 이상	
매우 드물게:	귀 통증
심혈관계 이상	
흔하지 않게:	순환장애(저혈압 또는 드물게 순환허탈)
드물게:	얼굴 홍조
호흡기, 흉부 및 종격동 이상	
흔하게:	호흡곤란
드물게:	호흡 저하
매우 드물게:	과호흡, 딸꾹질
소화기계 이상	
매우 흔하게:	구역
흔하게:	구토, 변비
흔하지 않게:	구강 건조
드물게:	가슴쓰림
매우 드물게:	구역질
피부 및 피하조직계 이상	
매우 흔하게:	홍반, 가려움증
흔하게:	피부발진, 발한
흔하지 않게:	발진
드물게:	두드러기
매우 드물게:	고름물집, 잔물집
알 수 없음:	접촉성 피부염*, 적용부위 피부 변색

신장 및 비뇨기계 이상	
흔하지 않게:	요 저류, 배뇨 장애
생식계 및 유방 이상	
드물게:	발기 감소
전신 및 투여 부위 상태	
흔하게:	부종, 피로
흔하지 않게:	실증
드물게:	금단 증상*, 부착 부위 반응
매우 드물게:	가슴 통증

*: 3)항 참조

3) 일부 사례에서 현저한 염증 증상을 동반한 지연성 알레르기 반응이 나타났다. 이와 같은 경우, 이 약의 투여를 중단해야 한다.

4) 이 약은 의존성을 유발할 위험이 낮다. 이 약 투여 중단 후 금단 증상이 나타날 가능성도 낮다. 이는 이 약이 아편제 수용체로부터 매우 천천히 해리되고 이 약의 혈청 농도가 서서히 감소하기 때문이다(보통 마지막 경피 패취제를 제거한 후 30시간 이상 소요됨). 그러나 이 약을 장기간 투여했을 때의 금단 증상은 아편제 투여 시 나타나는 금단 증상과 유사하여 가능성을 완전히 배제할 수 없다. 이러한 증상들에는 초조, 불안, 신경 과민, 불면, 운동 과다, 떨림 및 위장관 장애 등이 포함된다.

5) 부프레노르핀 5, 10, 20 µg/h 경피흡수제의 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.

6) 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) 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.
- 3) 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.
- 4) 아편유사제를 남용하는 환자의 경우, 부프레노르핀을 대체 약물로 투여하면 금단 증상을 예방할 수 있다. 그러나 이와 같은 사용으로 부프레노르핀의 남용이 발생하였으므로 약물 남용 문제가 예상되는 환자에게 이 약 투여 시 주의해야 한다.
- 5) 이 약은 간에서 대사된다. 이 약 효과의 강도 및 시간은 환자의 간 기능 장애에 의해 달라질 수 있다. 따라서 이러한 환자에게 이 약을 투여하는 동안 주의깊게 모니터링 해야 한다.
- 6) 이 약은 금지 약물 검사에서 양성 반응을 나타낼 수 있다.
- 7) 발열 및 외부의 열은 이 약의 피부 투과성을 증가시킬 수 있다. 이론적으로 이와 같은 상황에서 이 약 투여 시 부프레노르핀의 혈청 농도는 증가할 수 있다. 따라서 발열 환자 또는 다른 이유로 피부 온도가 증가한 환자에게 이 약 투여 시 아편양제제 반응이 증가할 수 있으므로 주의를 기울여야 한다.
- 8) 이 약을 투여하는 동안 그리고 이 약을 제거한 후 최소 24시간 동안에는 운전 또는 기계조작을 하지 않는다.
- 9) 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 부형

제)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 패취 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.

10) 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) 아편유사제 중 하나인 ‘페치딘’을 투여하기 14일 전에 MAO 저해제를 투여하였을 때 중추신경계, 호흡기계 및 심혈관계 기능에 영향을 미쳐 생명을 위협하는 상호작용이 관찰되었다. 이 약과 MAO 저해제가 동일한 상호작용을 나타낼 가능성을 배제할 수 없다.

2) 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 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.

3) 이 약을 CYP 3A4 저해제와 병용 투여했을 때에는 이 약의 유효성이 강화될 수 있고 이 약을 CYP 3A4 유도제와 병용 투여했을 때에는 이 약의 유효성이 약화될 수 있다.

4) 일부 전신마취제(예: 할로탄) 및 다른 약물로 유도된 간 혈류감소는 간에서 이 약의 제거속도를 감소시킬 수 있다. 이 약의 대사 및 제거가 전적으로 CYP450 효소시스템에만 의존하지 않으므로, CYP3A4 효소 저해는 직접 글루쿠론산 포합과 같은 비 CYP450 경로에 의한 이 약 제거를 감소시키지 않는다. CYP450 경로를 저해하는 약물의 상용량은 이 약의 대사에 영향을 미치지 않을 것으로 예상된다.

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: 이 약은 임부에서의 사용에 대한 적절한 자료가 없다. 동물실험에서 생식 독성이 나타났으며 인체에 투여했을 때 발생할 수 있는 잠재적인 위험은 알 수 없다. 임신 말기 무렵에 부프레노르핀을 고용량으로 투여할 경우, 투여 기간이 짧았더라도 신생아에게 호흡 저하를 유발할 수 있다. 임신 말기 3개월 간 부프레노르핀을 장기간 투여한 경우 신생아에게 금단 증상을 유발할 수 있다. 임부의 중독치료를 위하여 부프레노르핀 설하투여시 신생아의 금단증후군, 자궁 내 성장저해 및 소두증이 발견되었다. 따라서 이 약을 임부에게 투여해서는 안된다.

2) 수유부: 이 약은 모유 중 분비되고 모유량을 감소시켜 수유부에게 투여 시 유아의 체중증가를 감소시킬 수 있다. 랫드에서 부프레노르핀이 유즙 분비를 억제하는 효과를 나타냈다. 따라서 이 약을 수유부에게 투여해서는 안된다.

8. 소아에 대한 투여

소아에서 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

9. 고령자에 대한 투여

고령자에서 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다.

10. 신장애 환자에 대한 투여

신장애 환자에서 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다.

11. 간장애 환자에 대한 투여

이 약은 간에서 대사된다. 이 약 효과의 강도 및 시간은 환자의 간 기능 장애에 의해 달라질 수 있다. 따라서 이러한 환자에게 이 약을 투여하는 동안 주의깊게 모니터링 해야 한다.

12. 과량투여시의 처치

1) 증상: 이 약 과량 투여 시 다른 중추작용 진통제(아편유사제)와 유사한 증상이 예상된다. 이러한 증상에는 호흡 억제, 진정, 졸음, 구역, 구토, 심혈관 허탈 및 현저한 동공축소 등이 있다.

2) 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 보조대책을 사용하도록 한다. 날록손과 같은 마약성 길항제는 부프레노르핀의 작용을 역전시킬 수 있다. 고용량

의 날록손을 반복적인 일시주입 또는 점적주입으로 투여할 필요가 있다(예를 들어, 1-2mg을 정맥내 일시주입하고 적절한 길항 효과가 나타나면 날록손의 혈장 농도를 일정하게 유지하기 위해 점적주입이 권장된다). 따라서 적절한 환기 유지가 중요하다.

13. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
- 2) 직사일광을 피하고 될 수 있는 한 습기가 적은 서늘한 곳에 보관한다.
- 3) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.