

사용상의주의사항

1. 경고

- 1) 내성 및 아편유사제 사용 장애(남용 및 의존성) : 이 약의 반복적인 사용은 아편유사제 사용 장애(Opioid Use Disorder, OUD)를 일으킬 수 있다. 이 약의 남용이나 의도적인 오용은 과량투여나 사망을 일으킬 수 있다. 아편유사제 사용 장애 발병 위험은 약물 사용 장애(알코올 사용 장애 포함)의 개인 또는 가족력이 있는 환자, 흡연 또는 기타 정신 건강 장애의 병력이 있는 환자(예: 주요 우울증, 불안, 인격 장애)에서 증가한다. 환자의 약물 추구 행동(drug-seeking behavior)의 징후 및 아편유사제와 항정신성 약물(예: 벤조디아제핀계) 병용 등을 모니터링 한다. 아편유사제 사용 장애의 징후가 있는 환자는 중독 전문가와의 상담을 고려한다.
- 2) 호흡억제 : 고용량 또는 μ -아편양 수용체 작용제에 민감한 환자들에서 이 약은 용량 관련 호흡억제를 유발할 수 있다. ('5. 일반적 주의' 항 참조)
- 3) 신생아 아편양 금단증후군: 임신중 이 약을 장기사용한 경우 신생아에게 금단 증후군이 발생할 수있다('7. 임부 및 수유부에 대한 투여' 항 참조).
- 4) 마약류와 벤조디아제핀계 약물 또는 알코올을 포함하는 중추신경계억제제의 병용투여는 깊은 진정, 호흡억제, 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 또는 이 약의 구성성분에 과민성이 있는 환자
- 2) μ -아편양 수용체 효현제 활성이 있는 약물이 금기인 경우: 중증의 호흡 억제 환자, 급성 또는 중증 기관지천식 환자, 고탄산혈증(hypercapnia)환자
- 3) 마비성 장폐색증이 있거나 의심되는 환자
- 4) 알코올, 수면제, 중추작용성 진통제 또는 항정신성의약품에 대한 급성 중독 환자
- 5) MAO 억제제를 투여받고 있거나 최근 14일 이내 이를 복용했던 환자
- 6) 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 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 1) 신기능 장애 환자(중증의 신기능 장애 환자에 대한 투여경험은 없다).
- 2) 간장애 환자(중증의 간장애 환자에 대한 투여경험은 없다).
- 3) 저혈압 환자
- 4) 급성 췌장염을 포함한 담도질환 환자
- 5) 호흡억제 환자
- 6) 머리손상, 뇌종양 환자 등 두개내압 상승 가능성이 있는 환자
- 7) 발작 환자
- 8) 임부 및 수유부

4. 이상반응

1) 위약 대조군 시험에서 이 약으로 치료받은 환자의 약 65%가 이상약물반응을 경험했다. 중증도는 주로 경증 및 중등증이었다. 가장 빈번한 이상약물반응은 위장관계와 중추신경계(오심, 어지러움, 구토, 졸림, 두통) 증상이었다.

제2/3상 임상시험에서 이 약으로 치료받은 환자의 약 9%가 이상약물반응으로 시험을 중단했으며, 공개라벨 치료 중 중단한 환자는 1% 미만이었다.

2) 아래 표1은 임상시험 및 시판 후 경험에서 확인된 이 약과 관련된 이상반응 목록으로 범주와 빈도로 기재되어 있다. 빈도는 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(이용가능한 자료로 추정할 수 없음)으로 정의된다.

표1. 이상약물반응

기관계	빈도				
	매우 흔하게 ($\geq 1/10$)	흔하게 ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	흔하지 않게 ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$)	드물게 ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$)	알 수 없음 (이용가능한 자료로 추정 할 수 없음)
면역계장애				약물과민성*	
대사 및 영양장애		식욕감소			

정신장애		불안, 혼돈 상태, 환각, 수면장애, 이상한 꿈	우울한 기분, 지남력 장애, 초조, 신경과민, 안절부절, 다행감, 공황발작	이상 사고	섬망**
신경계장애	어지러움, 졸림, 두통	진전	주의력 장애, 기억 이상, 전신헌진, 진정, 운동실조, 조음장애, 감각저하, 지각이상, 불수의 근육 협착	경련, 의식저하수준, 협응 이상	
눈장애			시각장애		
심장장애			심박수 증가, 두근거림	심박수 감소	
혈관장애		홍조	혈압감소		
호흡기, 흉곽 및 종격장애			호흡억제, 산소포화도 감소, 호흡곤란		
위장관장애	오심, 구토	변비, 설사, 소화 불량, 입건조	복부 불편감	위배출 장애	
피부 및 피하조직 장애		소양증, 다한증, 발진	두드러기		
근골격 및 결합 조직장애		근육연축	무거운 느낌		
신장 및 요로장애			배뇨주저, 빈뇨		
전신장애 및 투여부위 병태		무력증, 피로, 체온이 변한 느낌	약물 금단증후군, 부종, 이상한 느낌, 술취한 느낌, 과민성, 이완감		

* 시판후 이상 반응으로 드물게 혈관부종, 아나필락시스, 아나필락시스성 쇼크가 보고되었다.

** 시판후 이상 반응으로 암과 고령 등의 추가 위험인자를 가진 환자들에서 섬망이 보고되었다.

3) 이 약으로 실시한 임상시험에서 최대 90일 동안 노출된 환자들에게서 갑작스럽게 이 약을 중단했을 때 금단증상에 대한 증거는 거의 보이지 않았다. 발생한 금단증상은 전반적으로 경증으로 분류되었으나, 의사들은 금단증상을 모니터해야 하며 금단증상이 발생하는 경우 이에 따라 환자를 치료해야 한다.

4) 자살관념이 이 약의 시판 후 기간동안 보고된 바 있다. 자살관념과 타펜타돌 약물 노출 사이의 인과관계는 임상시험 및 시판 후 보고된 자료를 근거로 확립되지 않았다.

5) 국내 시판 후 조사결과

국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 638명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 15.52%(99/638명, 총 131건)로 보고되었다. 이 중 인과관계와 상관없는 중대한 이상사례는 발현 빈도에 따라 아래 표에 나열하였으며, 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응은 보고되지 않았다.

		인과관계와 상관없는 중대한 이상사례 5.33%(34/638명, 36건)
흔하게 (1~10% 미만)	양성, 악성 및 상세 불명의 신생물(낭종 및 용종 포함)	간세포 암종, 췌장 암종
흔하지 않게 (0.1~1% 미만)	양성, 악성 및 상세 불명의 신생물(낭종 및 용종 포함)	악성 폐 신생물, 담관암, 담관의 암종, 식도 암종, 위암, 유방암, 전이, 직장암, 형질 세포성 골수종
	각종 위장관 장애	복통, 오심, 장 폐쇄
	전신 장애 및 투여 부위 병태	무력증, 발열
	감염 및 기생충 감염	패혈성 쇼크
	혈액 및 림프계 장애	발열성 중성구 감소증
	호흡기, 흉곽 및 종격 장애	호흡 곤란

또한, 인과관계와 상관없는 예상하지 못한 이상사례와 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응은 발현 빈도에 따라 다음의 표에 나열하였다.

		인과관계와 상관없는 예상하지 못한 이상사례 9.25%(59/638명, 71건)	인과관계를 배제할 수 없는 예상 하지 못한 약물이상반응 0.47%(3/638명, 3건)
흔하게 (1~10% 미만)	양성, 악성 및 상세 불명의 신생물(낭종 및 용종 포함)	간세포 암종, 췌장 암종	-
흔하지 않게 (0.1~1% 미만)	양성, 악성 및 상세 불명의 신생물(낭종 및 용종 포함)	악성 폐 신생물, 담관암, 담관의 암종, 식도 암종, 위암, 유방암, 전이, 직장암, 형질 세포성 골수종	-
	각종 위장관 장애	복통, 복부 팽창, 위 식도 역류 질환, 장 폐쇄	-
	전신 장애 및 투여 부위 병태	발열, 전신 부종, 말초 부종	-
	혈액 및 림프계 장애	빈혈, 중성구 감소증, 발열성 중성구 감소증	-
	임상 검사	중성구 수 감소	-
	손상, 중독 및 시술 합병증	상처 분비, 늑골 골절, 척추 압박 골절	상처 분비, 척추 압박 골절
	감염 및 기생충 감염	모낭염, 인두염, 패혈성 쇼크	-
	근골격 및 결합 조직 장애	골관절염, 골다공증, 근육 쇠약	골다공증
	대사 및 영양 장애	섭식 저하, 저나트륨 혈증	-
	각종 신경계 장애	복합 국소 통증 증후군	-
	각종 정신 장애	불면	-
	간담도 장애	황달	-

	생식계 및 유방 장애	발기 기능 장애	-
	호흡기, 흉곽 및 종격 장애	구인두 통증	-

5. 일반적주의

1) 호흡억제 : 고용량 또는 μ -아편양 수용체 작용제에 민감한 환자들에서 이 약은 용량에 따른 호흡억제를 유발할 수 있다.

가) 호흡기능 장애가 있는 환자(만성 폐쇄성 폐질환이나 폐질환 환자, 저산소혈증, 호흡억제 환자 등)에서는 신중하게 투여해야 한다. 이러한 환자들의 경우, 비 μ -아편양 수용체에 작용하는 진통제로의 대체를 고려해야 하며, 이 약은 최저 유효 용량에서 면밀한 의학적 감독하에서만 사용해야 한다. 호흡억제가 발생하면, μ -아편양 수용체 작용제로 유발된 호흡억제의 경우에서와 같은 방법으로 치료해야 한다. (7. 과량투여시 처치 참조)

나) 아편양 수용체 작용제로 인한 호흡억제 작용은 이산화탄소 저류와 이차적인 뇌척수액 압력의 증가를 포함하며, 이러한 작용은 머리손상 또는 두개내압 상승 환자들에서 그 효과가 악화될 수 있으므로, 이 약은 이러한 환자들에 대해 주의하여 사용해야 한다. 또한, 이 약으로 인한 동공의 변화(축동)는 두 개강내 병소의 존재, 크기 또는 진행상태를 모호하게 할 수 있다. 임상 의는 이 약을 처방하는 환자의 정신상태(Mental Status)의 변화를 평가할 때 이상약물반응에 대한 주의를 기울여야 한다. 다른 μ -아편양 수용체 작용제와 마찬가지로, 이 약은 두개내압 상승, 의식 장애 또는 혼수 등과 같이 이산화탄소 축적의 두개내 영향에 특히 감수성을 가질 수 있는 환자들에게 사용해서는 안 된다.

2) 저혈압 : 다른 마약성 진통제들과 마찬가지로 이 약물은 혈관운동상태를 악화시킬 수 있는 페노치아진 또는 전신마취제 등의 CNS 저해제와 함께 투여한 후 또는 혈압유지를 위한 각 개인의 능력이 혈액량 고갈에 의해 악화되었을 경우에 중증의 저혈압을 유발할 수 있다. 또한, 다른 마약성 진통제와 마찬가지로 약물로 인한 혈관확장효과가 심박출 및 혈압을 더 낮출 수 있기 때문에, 순환기계 속이 있는 환자에게는 주의하여 사용한다.

3) 발작장애 : 이 약은 발작장애가 있는 환자를 대상으로 체계적으로 평가되지 않았다 (이러한 환자들은 임상 시험에서 제외되었다). 그러나, 다른 μ -아편양 수용체 작용을 갖는 진통제와 같이, 발작 장애 과거력이 있거나 환자에게 발작의 위험을 줄 수 있는 모든 상태의 환자에서 이 약은 신중하게 처방해야 한다. 또한, 이 약은 발작 역치를 낮추는 다른 약물을 복용하는 환자에서 발작의 위험을 증가시킬 수 있다 (6. 상호작용 참조).

4) 담도질환 환자 : μ -아편양 수용체 효현제 활성이 있는 약물은 오디(Oddi) 괄약근 연속을 초래할 수 있으므로, 급성 췌장염을 포함한 담도질환 환자의 경우 신중하게 사용해야 한다.

5) 아편류의 사용, 특히 한 달 이상의 사용으로 부신기능부전의 사례가 보고되었다. 부신기능부전의 증상에는 오심, 구토, 식욕부진, 피로, 어지러움, 저혈압과 같은 비특이적인 증상이나 징후가 포함된다. 부신기능부

전이 의심되면 가능한 빨리 진단적 검사로 확진하여야 한다. 부신기능부전으로 진단되면, 생리적 대체 용량에 해당하는 코르티코스테로이드로 치료한다. 부신기능이 회복할 수 있도록 아편류 투여를 중단하고, 부신기능이 회복될 때까지 코르티코스테로이드 치료를 지속한다. 다른 아편류 사용으로 부신기능부전이 재발하지 않은 일부 사례가 보고되었으므로 다른 아편류를 사용해 볼 수 있다. 어떠한 특정 아편류가 부신기능부전과 더 관련성이 있는지는 가용한 정보에서 확인되지 않았다.

6) 운전이나 기계조작에 미치는 영향 : μ -아편양 수용체 작용을 갖는 다른 약물과 마찬가지로, 이 약은 중추신경계에 영향을 주어 운전이나 기계 조작에 영향을 줄 수 있다. 이는 치료를 시작할 때와 용량이 변경될 때 뿐만 아니라 알코올이나 진정제와 관련된 경우에도 고려되어야 한다. 운전 또는 기계 조작에 영향을 줄 수 있다는 사실을 환자에게 알려주어야 한다.

7) 수면관련 호흡 장애 : 마약성 진통제는 중추성 수면 무호흡 증후군과 수면관련 저산소증을 포함한 수면관련 호흡장애를 야기할 수 있다. 마약성 진통제 사용은 중추성 수면 무호흡 증후군의 발생 위험을 용량 의존적으로 증가시킨다. 중추성 수면 무호흡 증후군을 보이는 환자는 마약성 진통제 총 사용량의 감량을 고려해야 한다.

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 중추작용제/중추신경계억제제(알코올, 중추신경계 억제 마약성 약물 포함)의 병용이 필요한 경우에는 최저유효용량으로 최단기간동안 처방하여야 하고 호흡억제와 진정의 징후와 증상에 대하여 면밀하게 추적관찰하여야 한다. 또한, 오피오이드제와 가바펜티노이드계 제제(가바펜틴, 프레가발린) 병용은 오피오이드 과다복용, 호흡억제, 사망 위험을 증가시킨다.

2) 노르에피네프린 수치에 대한 잠재적 부가효과로 인해 심혈관계 부작용이 유발될 수 있으므로, 이 약은 MAO 억제제를 투여 중인 환자 또는 최근 14일 이내에 이를 복용했던 환자들에게는 금기이다.

3) 이 약을 선택적 세로토닌 재흡수억제제(SSRI), 세로토닌-노르에피네프린 재흡수억제제(SNRI), 삼환계 항우울제, 근이완제(예, 시클로벤자프린, 메탁살론)와 같은 세로토닌성 의약품과 병용투여하였을 때 일시적인 세로토닌 증후군 사례가 보고된 바 있다. 아래의 증상 중 하나가 관찰되면, 세로토닌 증후군의 가능성이 있다:

- 자발적인 간헐성 클로누스

- 초조나 발한을 동반한 유도 클로누스 또는 안구 클로누스

- 진전 및 반사항진

- 근육긴장항진증 및 체온 38℃ 초과 및 유도 클로누스 또는 안구 클로누스

세로토닌성 의약품을 중단하면 보통 신속하게 개선된다. 치료는 증상의 속성과 중증도에 따라 달라진다

4) 아편양 수용체 작용제나 길항제의 복합제(펜타조신, 날부핀 등) 또는 μ -아편양 부분 작용제와 이 약의 병용 투여에 대한 임상자료는 없다. 이 경우 순수 μ -아편양 작용제와 마찬가지로 이 약의 μ -아편양 성분으로 인한 진통효과는 이론적으로 감소될 수 있다. 따라서, 이러한 약물과 이 약을 병용하는 경우 신중하게 투여해야 한다.

5) 이 약의 주요 배설경로는 UGT(주로 UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7)에 의한 글루크로닌산과의 포합과정 이므로, 이 효소에 대한 강한 억제제(예. 케토코나졸, 플루코나졸, 메클로페녹세이트)와 병용투여하는 경우 이 약의 전신노출이 증가할 수 있다. 이 약을 투여하는 환자는 이 효소에 대한 강한 유도제(예, 리팜피신, 페노 바르비탈, 세인트존스워트(*Hypericum perforatum*))와 병용을 시작하거나 중단할 때, 효과가 감소하거나 부작용의 위험성이 있으므로 주의를 기울여야한다.

6) 이 약은 경련을 유발할 수 있고, 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(SSRI), 세로토닌-노르에피네프린 재흡수 억제제(SNRI), 삼환계 항우울제, 항정신병제 및 발작 역치를 낮추는 다른 약물들의 경련 유발 가능성을 증가시킬 수 있다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부: 임부에서의 사용에 대한 자료는 매우 제한적이다. 동물시험에서 최기형성은 나타나지 않았다. 그러나 과다한 약리작용(치료범위를 상회하는 용량에서 μ -아편양 관련 중추신경계 작용)을 초래하는 용량에서 발생 지연 및 배태자 독성이 관찰되었다. 출생 후 발달에 대한 영향은 모체 NOAEL인 40mg/kg/day에서 이미 관찰되었다. 이 약의 경우 임신 중에는 잠재적 유익성이 태아에 대한 잠재적 위험성을 상회하는 경우에만 사용해야 한다. 임신 중 임부가 마약성 진통제를 장기간 복용하면 태아에도 함께 노출된다. 신생아는 이후에 신생아 금단증후군(Neonatal withdrawal syndrome, NOWS)을 겪을 수 있다.

2) 출산: 사람에서 출산에 대한 이 약의 영향은 알려져있지 않다. 이 약은 출산 직전 및 출산 중 여성에게 사용은 권장되지 않는다. 타펜타돌의 μ -아편양 수용체 작용 활성으로 인해, 산모가 이 약을 복용했던 신생아의 경우 호흡억제를 모니터링해야 한다.

임신 중 이 약을 장기사용하는 경우 나타날 수 있는 신생아 금단증후군은 성인과 달리 생명을 위협할 수 있으므로 전문의에 의하여 적절히 관리되어야 하며, 투여 기간이 길어질 경우에는 환자에게 신생아 금단증후군의 가능성에 대해 설명하고 이에 대한 조치를 마련하여야 한다.

3) 수유부: 이 약이 사람 모유로 분비되는지에 대한 정보는 없다. 모체에 이 약을 투여했던 랫드시험에서 이 약이 유즙으로 분비되는 것으로 확인되었다. 따라서 수유 중인 아이에 대한 위험성은 배제할 수 없다. 수유부에서 이 약의 유익성을 고려하여, 수유를 중단하거나 투여를 중단한다.

8. 과량투여시의 처치

1) 증상

이 약의 과량투여 경험은 매우 제한적이다. 전임상 자료에서 μ -아편양 수용체 작용 활성을 갖는 다른 중추 작용성 진통제의 중독과 유사한 증상이 타펜타돌의 과량투여에서 예상되는 것으로 나타났다. 원칙적으로 임상 상황에서 이러한 증상에는 특히 축동, 구토, 심혈관 허탈, 최대 혼수에 이르는 의식장애, 경련, 심하면 호흡정지에 이르는 호흡억제가 포함된다.

2) 처치

과량투여시의 처치는 μ -아편양 수용체 작용성 증상의 치료에 초점을 맞추어야 한다. 이 약의 과량투여가 의심되는 경우 일차적으로 환자의 기도 확보와 보조환기 또는 조절환기 실시에 주의를 기울여야 한다.

날록손과 같은 아편양 길항제가 아편양제제의 과량투여로 초래된 호흡억제에 대한 해독제이다. 과량 투여 후의 호흡억제는 아편양 길항제의 작용시간을 초과하여 지속될 수 있다. 아편양 길항제의 투여로 아편양 과량 투여 후 기도, 호흡, 순환의 지속적 모니터링을 대신할 수는 없다. 아편양 길항제에 대한 반응이 최적수준에 미달되거나 특성상 단기 작용성인 경우에만 의약품의 제조사 지침에 따라 추가적 길항제를 투여해야 한다.

흡수되지 않은 의약품의 제거를 위해 위장관 오염제거를 고려할 수 있다. 약용탄을 사용한 위장관 오염제거 또는 위세척을 섭취 2시간 이내에 고려할 수 있다. 위장관 오염제거를 시도하기 전, 기도 확보에 주의를 기울여야 한다.