

안전성·유효성 검토서

2004년 11월 02일

담당자	연구관	과 장
정주연	김은정	이선희

① 신청자	먼디파마유한회사	② 구분	자료제출의약품	
③ 제품명	노스판패취 5, 10, 20밀리그램	④ 분류번호	114 (전문,향정)	
⑤ 원료약품 분량 (주성분)	이 약 1매(베이지색 정/직사각형 패취) 중 부프레노르핀 (EP) :			
		5 mg	10 mg	20 mg
	1매의 크기	4.5cm×4.5cm, 20.2cm ²	4.5cm×6.8cm, 30.4cm ²	7.2cm×7.2cm, 51.6cm ²
	주성분	약물점착층 중 부프레노르핀의 함량		
	5 mg	10 mg	20 mg	
⑥ 신청 효능·효과	중등도 및 중증 암성통증과 비오피오이드성 진통제에 반응하지 않는 중증 통증치료. 급성통증치료에는 적절하지 않다.			
⑦ 신청 용법·용량	<p>이 약은 7일마다 부착하여야 한다.</p> <p>성인 및 노인 : 초기용량으로 이 약의 최저용량(5mg)을 사용. 환자의 전반적 상태 및 의학적 상황뿐 아니라 오피오이드 내성을 포함한 환자의 오피오이드 사용력에도 주의하여야 한다.</p> <p>증량 : 이 약의 투여시작 및 증량기간동안 환자는 이 약으로 진통효과를 얻을 때까지 필요한 경우 단시간형 추가진통제를 권장 상용량으로 사용하여야 한다. 주어진 용량은 최대효과를 얻은 후 3일까지 증량하지 않아야 한다. 이후 추가적인 통증완화에 대한 필요성 및 이 약에 대한 환자의 진통반응에 따라 증량할 수 있다. 용량을 증량하기 위하여 현재 부착하고 있는 패취를 떼어내고 피부의 다른 부위에 보다 높은 용량의 패취를 부착하거나 혹은 원하는 용량에 도달하기 위하여 여러장의 패취를 혼합하여 부착하여야 한다. 동일한 피부 위치에는 이후 3~4주간 새로운 패취를 부착하지 않아야 한다.</p> <p>오피오이드 또는 고정용량 오피오이드/비오피오이드 혼합약물로부터 전환 :</p>			

	<p>이 약은 저용량의 오피오이드(1일 90mg까지의 경구 모르핀과 동등량) 및 혼합진통제를 복용하고 있던 환자에서 대체치료로 사용되었다. 이러한 환자는 가능한 최저용량(5mg 패취)으로 시작하여야 하며 증량기간동안 필요한 경우 단시간작용 부프레노르핀 제품을 지속하여 투여하여야 함</p> <p>신장애 : 특별한 용량조절은 필요하지 않다.</p> <p>간장애 : 경증 및 중등도 간장애 환자에서 이 약의 특별한 용량조절은 필요하지 않다. 중증의 간장애 환자에서 이 약의 치료중 부프레노르핀이 축적될 수 있다. 이러한 환자에서 대체치료를 고려하며, 이 약은 주의하여 투여</p> <p>치료중단 : 이 약을 제거한 후 혈장 부프레노르핀의 농도는 점차 감소하고 진통효과는 일정시간동안 지속됨. 다른 오피오이드를 복용할 경우 이를 고려하여, 이 약을 제거한 후 24시간 내에 오피오이드를 연속하여 투여하지 않아야 함</p> <p>부착방법 : 이 약은 큰 상처가 없는 상완 바깥쪽, 상흉부, 상배부 또는 흉부 측면의 자극 및 손상되지 않는 피부에 부착함. 비교적 또는 거의 체모가 없는 피부에 부착함. 부착부위의 체모는 가위로 잘라내야 하며 면도하지 않음</p> <p>부착부위 세정법 : 깨끗한 물로만 세정함. 부착전 피부를 건조(이하 생략)</p> <p>이 약은 7일간 연속하여 부착하여야 함</p> <p>열이 나거나 또는 외부 열에 노출된 환자 :</p> <p>외부 열원에 부착부위의 노출을 피하도록 함. 열이 부프레노르핀의 흡수를 증가시켜 부프레노르핀 혈장농도를 증가시키고 오피오이드 반응 위험을 증가시킬 수 있음</p>
<p>⑧ 신청 저장방법 및 유효기간</p>	<p>기밀용기, 25℃이하 보관, 제조일로부터 24개월</p>
<p>⑨ 기원및개발의 경위</p>	<ul style="list-style-type: none"> · 생물학적이용률이 낮아 비경구제형으로서 짧은 작용시간을 가지는 부프레노르핀 주사제의 한계를 극복하기 위하여 지속적인 통증조절작용발현 및 이상반응 감소를 목적으로 개발 · 유럽에서 허가된 3일 작용제제와 달리 동 품목은 7일 지속형 제제로 개발하여 순응도를 높임
<p>⑩ 약리작용 기전</p>	<p>마약성진통제: 반합성의 강력한 partial mu-Opioid receptor agonist.</p> <p>opioid receptor에 결합하여 opioid agonist와 유사한 약리작용 발현</p>
<p>⑪ 국내외사용현황</p>	<p>▶ 국내 : 패취제 없음, 염산부프레노르핀 주사제 (최초허가: '90. 3. 12.)</p>

	<p>▶ 국외 : 덴마크 시판허가('03. 7.), 미국, 캐나다, 일본 등에서 등록 중</p> <p>- 유사제품 : Trantec patch(NAPP pharmaceuticals)</p> <p>: 3일 요법제, ABPI2004 수재</p>
⑫ 관련조항	<p>의약품안전성유효성심사에관한규정, 제2조제1항제2호, 자료제출의약품</p> <p>“새로운 투여경로(주사→외용), 유효성분의 함량증감(단일제, 염류)”</p> <p>“제형의 특수성이 인정되는 제제(패취제)”</p>
⑬ 검토결과	<p>시정적합</p> <p>< 시정사항 ></p> <p>저장방법, 효능효과, 용법용량, 사용상의 주의사항을 시정 - 붙임</p>
※ 참고사항	<p>마약류(향정신성의약품)</p> <p>제출자료목록 : 별첨</p>

< 시정사항 >

- 효능·효과, 용법·용량, 사용상의주의사항, 저장방법을 다음과 같이 시정하여 주시기 바랍니다.

가. 효능·효과

비마약성진통제에 반응하지 않는 중등도 및 중증의 만성 통증 완화. 이 약은 급성 통증의 치료에는 적절하지 않다.

나. 용법·용량

이 약은 7일 마다 부착하여야 한다.

성인 및 노인 : 초기용량으로 이 약의 최저용량(5mg)을 사용하여야 한다. 환자의 현재 전반적 상태 및 의학적 상황 뿐 아니라, 내성을 포함한 환자의 마약성 진통제 사용력도 고려되어야 한다.

증량 : 이 약의 투여시작 및 증량기간 동안 환자는 이 약으로 진통효과를 얻을 때까지 필요한 경우 단시간형 추가진통제를 권장 상용량으로 사용할 수 있다.

주어진 용량은 최대 효과를 얻은 후 3일까지 증량하지 않아야 한다. 이후 추가적인 통증 완화에 대한 필요성 및 이 약에 대한 환자의 진통반응에 따라 증량할 수 있다. 용량을 증량하기 위하여, 현재 부착하고 있는 패취를 떼어내고 피부의 다른 부위에 다음 단계의 높은 용량의 패취를 부착하거나 혹은 원하는 용량에 도달하기 위하여 여러 장의 패취를 혼합하여 부착할 수 있다. 동일한 피부 위치에는 이후 3~4주간 새로운 패취를 부착하지 않아야 한다.

적절한 용량과 치료기간을 평가하기 위하여 주의깊게 정기적으로 환자를 모니터 하여야 한다.

마약성 진통제 또는 고정비율 마약성 진통제/비마약성 진통제 복합제로부터의 전환 :

이 약은 저용량의 마약성 진통제(경구용 모르핀 동등량으로 환산시 1일 90mg 이하) 및 복합진통제를 복용하고 있던 환자에서 대체치료제로서 사용되었다. 이러한 환자는 가능한 최저용량(5mg 패취)으로 시작하여야 하며 증량기간동안 필요한 경우 단시간형 추가진통제를 권장 상용량으로 사용할 수 있다.

신장장애 : 신장장애환자에서 이 약의 특별한 용량조절은 필요하지 않다.

간장애 : 경증 및 중등도의 간장애 환자에서 이 약의 특별한 용량조절은 필요하지 않다. 중증의 간장애 환자에서 이 약의 치료 중 부프레노르핀이 축적될 수 있다. 이러한 환자에서 대체치료를 고려하여야 하며, 이 약은 주의하여 투여하여야 한다.

치료의 중단 : 이 약을 제거한 후 혈장 부프레노르핀 농도는 점차 감소하고 진통효과는 일정시간동안 계속된다. 이 약의 치료후 다른 마약성 진통제를 복용할 경우 이를 고려하여야 한다. 일반적으로 이 약을 제거한 후 24시간 내에 마약성 진통제를 연속하여 투여하지 않아야 한다.

부착방법 : 이 약은 큰 상처가 없는 상완 바깥쪽, 상흉부, 상배부 또는 흉부 측면의 자극 및 손상되지 않은 피부에 부착하여야 한다. 이 약은 비교적 또는 거의 체모가 없는 피부에 부착하여야 한다. 이것이 가능하지 않다면 부착부위의 체모는 가위 등으로 잘라내야 하며, 면도하지 않는다.

부착부위를 세정해야 한다면, 깨끗한 물로만 세정하도록 한다. 비누, 알코올, 오일, 로션 또는 연마기는 사용하지 않아야 한다. 부착 전 피부를 건조시키도록 한다. 이 약은 밀봉한 파우치에서 꺼낸 후 즉시 부착하도록 한다. 박리지를 제거한 후, 가장자리 주변 등의 접촉이 완전한지 확인하여 이 약을 제 위치에 놓고 약 30초간 손바닥으로 단단히 눌러야 한다. 이 약의 가장자리가 떨어지기 시작하였다면 가장자리에 적절한 피부용 테이프를 붙일 수 있다.

이 약은 7일간 연속하여 부착하여야 한다.

간단한 목욕, 샤워, 수영은 이 약에 영향을 미치지 않는다. 만약 이 약이 떨어졌다면 새로운 패치를 부착하여야 한다.

열이 나거나 또는 외부열에 노출된 환자 :

부프레노르핀의 흡수 증가가 일어날 수 있으므로, 환자는 이 약을 부착하는 동안 핫팩, 전기담요, 전열램프, 사우나, 온탕욕, 가온 물침대와 같은 외부 열원에 부착부위의 노출을 피하도록 한다. 열성 환자를 치료할 때 열이 흡수를 증가시켜 부프레노르핀 혈장농도를 증가시키고 마약성 진통제의 반응 위험을 증가시킬 수 있음을 주지하여야 한다.

만성 통증환자를 대상으로 한 임상시험에서 이 약 20mg을 초과하는 용량으로 투여시 안전성 및 유효성에 대한 평가는 체계적으로 수행되지 않았다. 용량은 개개 환자의 반응과 임상적 필요에 따라 최소유효량이 되도록 적절히 조절되어야 한다.

의사는 환자들을 주기적으로 모니터링하여 지속적인 치료의 필요성을 결정해야 한다.

다. 사용상의 주의사항

1. 경고

- 1) 이 약은 마약류 중독치료에 사용되지 않아야 한다.
- 2) 이 약은 수술 직후 또는 좁은 치료역이나 진통제 필요량이 빠르게 변하는 것이 특징적인 상황에서 진통제로 사용해서는 안된다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것.

- 1) 부프레노르핀이나 다른 부형제에 알려진 과민반응이 있는 환자
- 2) 중증 호흡기능 장애 환자 또는 호흡억제상태
- 3) MAO저해제를 복용하고 있거나 지난 2주내에 복용한 적이 있는 환자
- 4) 임부 및 임신 가능성이 있는 부인

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 1) 이 약은 경련성 장애, 두부손상, 속, 불특정 근원의 의식저하, 두개강내 병소 또는 두개강내압 상승을 보이는 환자나 중증의 간장애 환자에서 특별히 주의하여 사용하여야 한다.
- 2) 담도질환 환자
- 3) 약물의 남용력이 있거나 의심되는 환자
- 4) 마약류 또는 약물의존의 병력이 있는 환자
- 5) 호흡저하, 저혈압, 심각한 진정을 야기시키거나 또는 혼수에 이르게 할 수 있는 다른 중추신경 억제제나 근육이완제를 현재 복용하고 있는 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.

신경계

매우 **흔한** (>10%) : 현기, 기면

흔한 (>1%, <10%) : 불안, 혼란, 우울, 불면증, 신경과민, 감각이상

대사 및 영양

흔한 (>1%, <10%) : 부종, 말초부종

심혈관계

흔한 (>1%, <10%) : 혈관확장

호흡기계

흔한 (>1%, <10%) : 호흡곤란

위장관

매우 **흔한** (>10%) : 변비, 구갈, 오심, 구토

흔한 (>1%, <10%) : 식욕부진, 설사, 소화불량

피부

매우 **흔한** (>10%) : 가려움, 부착부위의 가려움

흔한 (>1%, <10%) : 부착부위 반응, 발진, 발한, 부착부위의 발진 및 홍반

전신-전반적 이상

매우 **흔한** (>10%) : 두통

흔한 (>1%, <10%) : 복통, 무기력, 흉통, 통증

감각기관 : 미각도착

5. 일반적 주의

- 1) 중대한 호흡저하가 부프레노르핀과 관련있음이, 특히 정맥투여시 확인되었다. 중독자가 일반적으로 벤조디아제핀계와 병용하여 부프레노르핀을 정맥투여로 남용하였을때 과량투여 사망이 다수 발현하였다. 부프레노르핀과 병용한 에탄올 및 벤조디아제핀계로 인한 추가적인 과량투여사망이 보고되었다.
- 2) 이 약은 수술 직후 또는 좁은 치료역이나 진통제 필요량이 빠르게 변하는 것이 특징적인 상황에서 진통제로 사용해서는 안된다.
- 3) 통제된 동물 및 임상시험에서 부프레노르핀은 순수한 마약성 효현진통제보다 의존도 가능성이 낮았다. 인체에서의 제한된 다행감 유발작용(euphorigenic effect)이 부프레노르핀에서 관찰되었다. 이는 이 약의 남용을 일부 야기할 수 있으므로 약물남용력이 있거나, 의심되는 환자에게 처방시 주의하여야 한다.
- 4) 부프레노르핀의 만성적 사용은 신체적 의존성의 진전을 야기시킬 수 있다. 금단(금단 증후군)은 발현했을 경우 일반적으로 경미하고 2일 후 시작되어 2주까지 지속될 수 있다.
- 5) 이 약을 투여받는 동안, 운전 또는 기계조작을 하지 않도록 환자에게 주의시켜야 한다.

6. 상호작용

- 1) 이 약은 모든 마약성 진통제와 마찬가지로 호흡저하, 저혈압, ~ (중략) ~. 이러한 제제로 진정제 또는 수면제, 전신마취제, 기타 마약성 진통제, 페노치아진계, 중추작용 항구토제, 벤조디아제핀계 및 알코올을 포함한다.
- 2) 일부 전신마취제(예: 할로탄) 및 다른 약물로 유도된 간 혈류감소는 간에서 이 약의 제거속도를 감소시킬 수 있다. 부프레노르핀의 대사 및 제거가 전적으로 CYP450 효소시스템에만 의존하지 않으므로, CYP3A4 효소저해는 직접 글루쿠론산 포합과 같은 비 CYP450 경로에 의한 부프레노르핀 제거를 감소시키지 않는다. CYP450 경로를 저해하는 약물의 상용량은 이 약의 대사에 영향을 미치지 않을 것으로 예상된다. 인체 마이크로솜, 간세포에서의 in vitro 시험에 따르면 부프레노르핀은 이 약의 사용시 나타나는 농도에서 CYP450 동위효소에 의한 대사를 방해할 가능성이 없다.

8. 소아에 대한 투여

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

9. 과량투여시의 처치

증상 : 호흡저하, 진정, 졸음, 오심, 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 보조대책을 사용하도록 한다.

날록손과 같은 **마약성 길항제**는 부프레노르핀의 작용을 역전시킬 수 있다. 날록손의 용량은 정맥투여로 5~12 mg이다. 날록손의 작용시작은 30분 이상 지연될 수 있다. 적절한 환기 유지가 날록손 치료보다 중요하다.

라. 저장방법

차광기밀용기