마 약

전문의약품
분류번호 821

나르코®설하정200마이크로그램
(펜타닐시트르산염)

【원료약품 및 그 분량】 1정 중
유효성분 : 펜타닐시트르산염(USP) ······························ 314.2μg
(펜타닐로서 200μg)

첨가제(동물유래) : 스테아르산마그네슘 (소 또는 양, 지방)
기타첨가제 : 라우릴황산나트륨, 콜로이달실리콘디옥사이드, 크로스포비돈, 포비돈, D-만니톨

【성상】 흰색의 타원형 정제

【효능효과】 만 18세 이상 성인 : 현재 지속성통증에 대한 아편양제제 약물 치료를 받고 있으며, 이에 대한 내약성을 가진 암 환자의 돌발성 통증

【용법용량】

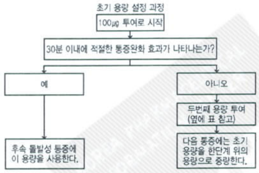
[용법]
블리스터로부터 이 약을 꺼낸 후 혀 밑에 적용한다. 씹거나, 빨거나, 삼키지 않아야 하며 정제가 완전히 녹도록 하여야 한다. 정제가 완전히 녹을 때까지 음식물을 먹거나 음료를 마시지 않도록 한다. 입이 마른 환자의 경우 정제 투여 전 물로 구강을 적시도록 한다.
[용량]
환자 개개인마다 충분한 진통 효과를 나타내고 이상반응을 최소화할 수 있는 용량을 반드시 설정해야 한다.

1) 용량 적정
1. 투여 시작
암성 돌발성 통증 치료를 위한 이 약의 초기 용량은 100μg이다. 약동학적 특성이나 개인차가 있으므로 다른 펜타닐 제제를 투여받던 환자라도 초기용량은 100μg으로 한다. * 흡수패턴이 다르기 때문에 다른 펜타닐제제에서 이 약으로 변경할 경우, 함량을 1:1비율로 변경해서는 안 되며, 아래의 용량 적정을 따라야 한다.

2. 통증 1회 발생시의 재투여
적절한 용량에 도달할 때까지는, 통증단회 발생시에 환자에게 이 약을 추가로 더 투여해야 할 필요성이 생길 수 있다.
만일 30분 안에 적절한 진통효과를 얻지 못하였을 경우, 두번째 용량을 투여 받을 수 있다.
한 번의 돌발성통증에 대해 2회 투여를 초과하지 않도록 한다. 또 다른 돌발성통증에 대한 이 약의 투여는 최소 2시간 이후 이어야한다.

3. 용량의 증량
초기용량인 100μg으로 충분한 진통효과를 얻지 못할 경우 적절한 진통효과를 얻기 위해 100μg 단위로 400μg까지 증량할 수 있으며, 이로써 충분하지 않으면 각각 600μg, 800μg이 다음 용량이다. 만일 충분한 진통효과를 얻지 못할 경우 30분 후 재투여할 수 있다. 용량 적정 중에는 100μg 또는 200μg정제를 이용할 수 있으나 동시에 4정을 초과해서 사용해서는 안된다. 일단, 환자 개인에게 적절한 용량이 설정되면 설정된 용량으로 하나의 정제를 투여하도록 하여야 하며, 600μg 및 800μg은 각각 300μg과 400μg을 2정 투여한다. 적절한 진통효과를 얻지 못하면 30분 후 재투여를 할 수 있다. 그러나, 한 번의 돌발성통증에 2회 투여를 초과하지 않도록 하여야하며 또 다른 돌발성 통증에의 투여 시는 최소 2시간 이후 투여한다.

초기 용량 설정 과정


100μg 투여로 시작
30분 이내에 적절한 통증완화 효과가 나타나는가?
예
아니오
두번째 용량 투여 (옆에 표 참고)
후속 돌발성 통증에 이 용량을 사용한다.
다음 통증에는 초기 용량을 한단계 위의 용량으로 증량한다.

돌발성 통증 발생에 사용한 초기 설하정 용량(μg)	초기 복용 30분 후, 추가 복용할 용량(μg)
100	100
200	100
300	100
400	200
600	200
800	–

4. 1일 제한량
1일 4회 이상의 돌발성통증이 발생할 경우 지속적인 암성 통증에 사용되는 장시간 지속형 아편양 제제의 투여량을 재조절 해야 한다. 이 약의 투여는 1일 4회 이하로 제한되어야 한다.

2) 용량 재조절
용량 조절된 이 약의 반응에 현저한 변화가 있을 경우 최적 용량을 확인하기 위한 용량조절이 필요할 수 있다. 만약 4일 연속된 어떤 기간 동안 4회 이상의 돌발성 통증을 경험한 경우 정기적으로 복용하는 아편양 제제의 투여량을 재평가 해야 한다. 또한, 정기적으로 복용하는 아편양 제제의 투여량에 변화가 있는 경우에도 이 약의 용량을 재평가하고 재조절해야 한다.

3) 복용의 중단
돌발성 통증이 더 이상 나타나지 않을 경우 이 약의 투여는 즉각 중단한다. 지속적인 배경 통증의 치료는 유지되어야 한다.
만약 모든 아편양 제제 투여를 중단할 필요가 있는 경우, 갑작스러운 금단 효과를 피하기 위해 환자를 면밀히 관찰해야 한다.

【사용상의 주의사항】

1. 경고
1) 이 약은 현재 지속성 통증에 대한 아편양 제제 약물 치료를 받고 있으며, 이에 대한 내약성을 가진 암 환자의 돌발성 통증에 사용하는 제제이다. 아편양 제제 약물에 내약성이 있는 환자는 적어도 모르핀 60mg/일, 적어도 경피흡수형 펜타닐 25μg/시간, 적어도 1일 옥시코돈 30mg, 적어도 1일 하이드로모르폰 경구제제 8mg 또는 1주일 이상의 동등 진통 용량의 다른 아편양 제제를 복용하고 있는 환자이다.
2) 이 약은 아편양 제제를 장기간 복용하지 않은 환자에서 어떠한 용량에서든 생명을 위협할 수 있는 호흡 저하가 일어날 수 있기 때문에 급성 또는 수술 후 통증 치료에는 사용해서는 안 된다. 이 약은 아편양 제제에 내약성이 없는 환자에서 사용하여서는 안된다.
3) 이 약은 암 통증치료에 전문적 지식 및 기술을 가지고 있는 전문가에 의해 암 환자의 치료에만 사용되어야 한다.
4) 환자 및 이 약을 다루는 사람은 이 약이 어린이에게 치명적일 수 있는 양의 주성분을 함유하고 있으므로 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관하고, 개봉하고 남은 의약품을 적절히 처리하여야 한다.
5) 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.
6) 이 약을 사용하는 동안 진정 작용이 있는 항히스타민제 또는 CYP3A4의 강력한 저해제(예를 들어 에리트로마이신, 케토코나졸, 일부 프로테아제 저해제)를 병용할 경우 억제 작용이 증가될 수 있으며, 호흡 저하와 저혈압, 강한 진정 작용이 나타날 수 있다.
7) 이 약은 MAO(monoamine oxidase) 저해제를 투여한 지 14일이 경과하지 않은 환자에게는 투여하지 않는 것이 권장되는데, 이는 MAO 저해제에 의한 아편양 진통제의 심각하고 예상치 못한 상승 작용이 보고된 바 있기 때문이다.
8) 아편양 제제 치료를 받을 때 발생할 수 있는 잠재적인 심각한 이상반응 때문에, 환자 및 이 약을 다루는 사람은 이 약의 바른 복용법의 중요성과 과량 복용에 따른 증상을 미리 잘 파악해야 한다.
9) 이 약의 치료를 시작하기 전에 지속적 통증을 통제하기 위하여 환자의 지속적 통증에 대한 아편양 제제의 치료 설정을 해두는 것은 중요하다.
10) 펜타닐과 같은 아편양 제제의 반복 투여에 있어서, 내약성과 물리적, 심리적 관계가 설정될 수 있다. 아편양 제제의 치료적 사용에 따르는 의원성 중독은 드물다.
11) 이 약의 치료 중단에 따른 눈에 띄는 효과는 없으나 중단에 따른 금단증상으로 불안, 떨림, 발한, 창백, 구역, 구토가 있을 수 있다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것
1) 펜타닐 또는 이 약의 구성 성분에 대한 불내성이나 과민증이 있는 환자
2) 아편양 제제 약물 치료 유지요법을 받고 있지 않은 환자(호흡 저하의 위험이 증가할 수 있음)
3) 심각한 호흡 저하 또는 심각한 폐색성 폐질환 환자
4) 아편양 제제를 만성적으로 복용하는 환자가 아닌 경우의 급성 통증 또는 수술 후 통증에 대한 투여

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것
1) 호흡 억제 환자
호흡 저하는 이 약의 주성분인 펜타닐을 포함한 아편 효능약의 주요 위험요소이다. 호흡 억제는 아편양 제제에 내약성이 없는 환자에게 높은 초기용량을 투여하였을 때, 특히 노약자에게 나타나기 쉽고, 또는 아편양 제제를 다른 호흡 저하 약물과 병용투여하였을 때 문제가 된다. 아편양 제제로 인한 호흡 저하는 호흡하는 힘이 약해지고 호흡수가 감소하는 것이 특징이며, '한숨'과 같은 호흡의 형태와도 관련이 있다(깊은 호흡 사이의 비정상적인 긴 호흡 중지). 아편양 제제에 의한 호흡 억제로 인한 CO_2 정체는 아편양 제제의 진정 효과를 악화시킬 수 있다. 이는 진정 효과를 가진 약물 및 아편양 제제의 과량투여를 유발하므로 특히 위험하다.

2) 만성 폐질환 환자
강력한 아편양 제제는 호흡 저하를 일으킬 수 있기 때문에, 만성 폐색성 폐질환을 가진 환자나 호흡 저하가 쉽게 발현될 수 있는 상태인 환자에게 이 약의 용량을 설정할 경우에는 주의가 요구된다. 그러한 환자의 경우, 이 약의 일상적인 투여 용량에 의해서도 호흡능 저하로 인한 호흡 부전이 나타날 수 있다.

3) 두부 손상 및 뇌압 상승 환자
이 약은 특히 뇌압의 증가 또는 의식 손상 등 CO_2 정체에 의한 두개내 효과가 나타날 가능성이 있는 환자의 경우에는 매우 조심스럽게 투여해야 한다. 아편양 제제는 두부 손상 환자의 임상 경과를 불명확하게 할 수 있으므로, 임상적으로 타당한 경우에만 투여하여야 한다.

4) 심장 질환 환자
펜타닐은 서맥을 유도할 수 있다. 따라서 이 약은 서맥성 부정맥을 가지고 있거나, 이전에 서맥성 부정맥이 있었던 환자에게는 주의하여 투여해야 한다.

5) 신장애 또는 간장애 환자
신기능이나 간기능 장애가 있는 환자에서 이 약의 투여에 대한 정보는 충분하지 않다. 펜타닐은 주로 시토크롬 P450 3A4 동종효소계를 통해 대사되어 대부분이 소변으로 배설된다. 신장애나 간장애가 있는 환자에게 이 약을 투여할 경우 펜타닐의 간대사 및 신배설로 인하여 주의가 필요하다.

6) 혈량저하증과 저혈압을 지닌 환자

7) 구강 질환 환자
구강 내 상처나 점막염이 있는 환자에서 연구된 바 없다. 이러한 환자에서 약의 전신노출 증가의 위험이 있으므로 용량 설정 시에 추가적인 주의가 요구된다.

8) 세로토닌 증후군
세로토닌-노르에피네프린 재흡수 억제제(SNRIs) 및 세로토닌 선택적 재흡수 억제제(SSRIs) 및 세로토닌 대사를 저해하는 약물들(MAO 저해제 포함)을 병용투여했을 때, 잠재적으로 생명을 위협할 수 있는 세로토닌 증후군으로 발전이 보고되었다. 이것은 권장 용량에서도 일어날 수 있다. 세로토닌 증후군 증상은 정신상태 변화(예: 초조, 환각, 혼수), 자율신경불안정(예: 빈맥, 불안정한 혈압, 고열), 신경근이상(예: 과다반사, 조화불능, 경축), 위장관계 증상(예: 구역, 구토, 설사)를 포함할 수 있다. 세로토닌 증후군이 의심될 경우, 이 약의 투여는 중단되어야 한다.

4. 이상반응
이 약은 아편양 제제의 이상반응이 나타날 수 있다. 이 약의 안전성과 유효성을 평가하기 위한 임상시험은 돌발성 통증이 있는 암환자를 대상으로 실시되었다. 모든 환자들은 지속적인 통증에 서방형 모르핀, 서방형 옥시코돈 혹은 경피흡수 펜타닐과 같은 아편양 약물을 동시에 투여하고 있었다. 따라서, 이 약에 대한 이상반응만을 구분하여 기술할 수는 없다. 가장 흔하게 관찰된 이상반응은 아편양 제제의 전형적인 이상반응인 구역, 변비, 졸음, 두통이었다. 임상시험과 외국의 시판후 조사에서 관찰된 이상약물반응을 기관계와 빈도에 따라 정리하면 다음과 같다. 각각의 빈도에서는 중증도가 큰 순서대로 기술하였다.

	빈도			
	매우흔하게 ≥1/10	흔하게 ≥1/100, <1/10	흔하지않게 ≥1/1,000, <1/100	빈도불명
면역계 이상			과민반응	
대사 및 영양 이상			식욕부진 식욕감퇴	
정신계 이상			우울 편집증 혼돈 방향감각 상실 정신상태의 변화 불안 도취감 불쾌감 정서적 불안정 주의산만 불면증	환각
신경계 이상		어지러움 두통 졸음	건망증 이상후각 미각이상 떨림	경련
			무기력 지각감퇴 수면장애	
안구 이상			시야흐림	
심장 이상			빈맥 서맥	
혈관 이상			저혈압	
호흡기,흉부, 종격 이상		호흡 곤란	인두 통증 인두 경직	호흡 저하
소화기계 이상	구역	구내염 구토 변비 구강건조	구강 궤양 잇몸 궤양 입술 궤양 위배출 장애 복부통증 소화불량 위 불쾌감 혀 이상 아프타구내염	혀부종 설사
피부 및 피하 조직계 이상		다한증	피부병변 발진 알레르기성 가려움증 가려움증	
			식은땀 멍	
근골격계 이상			관절통 근골격 경직 관절 경직	
생식기 이상			발기부전	
일반적 증상 및 투여부위		피로	약물 금단 증후군* 허약 권태감	홍조 및 열감 말초부종 발열
부상, 중독, 처치 합병증			우발적 과량투여	낙상

* 구역, 구토, 설사, 불안, 오한, 떨림, 땀과 같은 약물 금단 증상이 점막 흡수형 펜타닐 제제에서 발견되었다.

5. 일반적주의
1) 돌발성 통증 발생시 치료를 위한 이 약의 초기 용량은 100μg으로 해야 한다. 개개인의 환자는 충분한 진통 효과가 나타나는 동시에 이상반응을 최소화 할 수 있는 용량으로 조정을 받아야 한다.

2) 펜타닐은 운전 및 기계 조작 능력에 미치는 영향에 대한 연구가 수행된 바는 없으나, 위험성이 있는 작업(예를 들어 자동차 운전 또는 기계 조작)을 수행하는데 필요한 정신적, 신체적 기능을 저하시킬 수 있다. 이 약을 복용하는 환자는 졸음이나 나른함 또는 흐리게 보이거나 겹쳐 보이는 시각 효과를 경험할 수 있으므로 기계 조작 또는 운전을 하지 말아야 함을 숙지하고 있어야 한다.

3) 다른 목적으로 전환되는 것을 최소화하기 위해 이 약의 접근 제한 등이 필요하다. 남용, 중독(addiction) 및 전환되어 사용되는 것에 대한 우려가 통증의 적절한 조절을 막아서는 안 된다. 그러나 아편양 진통제는 적절하게 의료용으로 사용하더라도 중독의 위험성을 가지고 있기 때문에 이 약을 투여받는 모든 환자는 남용, 중독 증후에 대해 주의깊게 모니터링해야 한다. 중독은 그 발달과 현상에 영향을 주는 유전적, 사회심리적 그리고 환경적 요소를 가진 기본적, 만성적, 신경생물학적 질환이다. 이는 다음 중 하나 이상을 포함하는 행동에 의해 특징지어진다.: 약물 사용에 대한 조절 이상, 강박적인 사용, 피해에도 불구하고 지속된 사용, 갈망. 약물 중독은 종합적인 접근법을 사용하여 치료할 수 있는 질환이나 재발이 흔하다. 약물 추구는 약물 남용자와 중독자에게 매우 일반적인 행동이다. 이 약은 양극성장애 혹은 정신분열 환자를 포함하여 약물 남용 위험이 있는 환자에서 주의하여 처방되어야 한다. 남용과 중독은 신체적 의존성과 내성으로부터 구별되어야 한다. 의사는 모든 중독자에 있어 신체적 의존성과 내성이 함께 나타나는 것이 아님을 알아야 한다. 또한, 마약성 약물의 남용은 실제적인 중독 증상이 없이도 발생할 수 있으며, 때로는 향정신성의약품과 함께 비의료적 목적으로 오용되기도 한다. 이 약은 비의학적 사용으로 전환될 수 있으므로 처방 수량, 빈도, 갱신 요청을 포함한 처방 정보를 주의깊게 기록 및 유지하여야 한다. 마약성 약물의 남용을 제한하기 위하여 환자를 적절히 평가하고, 처방 행위를 적절히 하며, 치료법을 주기적으로 재평가하고 조제와 보관의 관리가 필요하다.

4) 만성 통증을 가진 환자는 자살 위험이 높을 수 있다.

5) 이 약의 투여는 환자의 반응에 의해 조절되어야 한다. 신체적 의존성, 그 자체는 만성통증을 가진 암환자를 치료할 때 대개 우려할 사항은 아니다. 내성 및 신체적 의존성에 대한 두려움이 통증을 적절히 경감시키는 용량의 투여를 방해해서는 안된다. 아편양 진통제는 신체적 의존성을 일으킬 수 있다. 신체적 의존성은 갑자기 약물을 중단하는 환자에서 금단 증상을 일으킨다. 금단 증상은 날록손, 날메펜, 혹은 효현제/길항제가 혼합된 진통제(펜타조신, 부토파놀, 부프레놀핀, 날부핀)과 같은 아편양 제제 길항 효과를 가진 약물을 투여함으로 촉진될 수 있다. 신체적 의존성은 아편양 제제를 지속적으로 몇 주 사용한 후 까지는 보통 임상적으로 유의한 정도로는 나타나지 않는다. 내성은 동일한 진통효과를 위해 점차 고용량이 요구되는 것이며, 이는 초기에는 진통효과 지속시간의 단축으로 나타나고 이후에는 진통강도의 감소로 나타난다.

6) 아편양 제제에 내약성이 있는 여성과 남성 암환자 모두에서 돌발성 암통증에 대해 연구가 되었다. 투여 요구량이나 관찰된 이상반응에서 임상적으로 의미 있는 성 차가 나타나지 않았다.

6. 상호작용
1) 펜타닐은 주로 사람 CYP3A4 동종 효소에 의해 대사된다. 따라서 이 약을 CYP3A4 활성에 영향을 주는 물질과 병용시 잠재적인 상호작용이 일어날 수 있다. 이 약과 CYP3A4 억제제(예: 인디나비르, 넬피나비르, 리토나비르, 클래리트로마이신, 이트라코나졸, 케토코나졸, 네파조돈, 사퀴나비르, 텔리트로마이신, 아프레피탄트, 딜티아젬, 에리트로마이신, 플루코나졸, 자몽주스, 베라파밀, 시메티딘) 병용은 잠재적으로 위험한 펜타닐 혈중 농도 증가를 일으켜 약물 이상반응을 증가시키거나 연장시키고 잠재적으로 치명적인 호흡 저하를 일으킬 수 있다. 이 약을 투여받으면서 CYP3A4 억제제 치료를 시작하거나 용량을 증가시키는 환자는 더 장기간 동안 아편양 제제의 독성 징후에 대해 면밀히 모니터해야 한다. 용량 증가는 주의해서 이루어져야 한다. 이 약과 CYP3A4 유도제의 병용(예: 바르비튜레이트계, 카바마제핀, 에파비렌즈, 글루코코티코이드, 모다피닐, 네비라핀, 옥스카바제핀, 페노바비탈, 페니토인, 피오글리타존, 리파부틴, 리팜핀, 성요한풀, 트로글리타존)은 펜타닐 혈중 농도를 감소시켜 이 약의 효과를 낮출 수 있다. CYP3A4 유도제는 시간 의존적인 방식으로 효과가 나타나며, 투약 후 최대 효과에 도달하려면 최소 2주가 소요될 수 있다. 반대로, 투약 중단 시 CYP3A4 유도효과가 감소하는 데도 적어도 2주가 걸릴 수 있다. 이 약을 투여받으면서 유도제를 중단하거나 용량을 감소시키는 환자는 이 약의 활성 증가 징후에 대해 모니터하고 이 약의 용량을 그에 맞춰 조절해야 한다.

2) 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 병용 투여하는 경우에는 2가지 약물 중 하나, 또는 둘 다 용량을 감량해야 한다. 이 약과 중추신경억제제의 병용이 필요한 경우에는 최저 유효용량으로 최단기간동안 처방하여야 하고 호흡억제와 진정의 징후와 증상에 대하여 면밀하게 추적 관찰하여야 한다.

3) 알코올은 모르핀 기반의 진통제의 진정 작용이 증가될 수 있으므로, 알코올 음료나 약품과 이 약을 함께 섭취는 권장되지 않는다.

4) 이 약은 MAO(monoamine oxidase) 저해제를 투여한 지 14일이 경과하지 않은 환자에게는 투여하지 않는 것이 권장되는데, 이는 MAO 저해제에 의한 아편양 진통제의 심각하고 예상치 못한 상승 작용이 보고된 바 있기 때문이다.

5) 일부 진통 작용물질/길항제(예를 들어 부프레노르핀, 날부핀, 펜타조신)의 부수적 사용은 권장되지 않는다. 이 물질들은 상대적으로 낮은 내인성활성과 함께 아편양 제제 수용체와의 높은 결합력을 가지고 있으므로 부분적으로 펜타닐의 진통 작용에 대한 길항작용을 하고 아편양 제제에 의존하는 환자에서 금단증상을 유도한다.

6) 세로토닌 선택적 재흡수 억제제(SSRIs) 또는 세로토닌-노르에피네프린 재흡수 억제제(SNRIs) 또는 MAO 저해제와 같은 세로토닌계 약물을 병용투여했을 때, 잠재적으로 생명을 위협하는 세로토닌 증후군의 위험이 증가될 수 있다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여
1) 임부
임부에 대한 적절하고 적절히 통제된 연구자료는 없다. 이 약은 잠재적 이익이 태아에 대한 위험을 정당화할 경우에만 임신 중에 투여되어야 한다. 이 약을 임신 중에 투여한 여성에서 태어난 신생아에서 선천적 기형이 보고된 역학조사 연구는 없다. 임신기간 중 펜타닐의 모체 만성 투여는 신생아에서 신생아 금단증상의 특징인 일시적인 호흡 저하, 행동 변화, 발작과 관련이 있다. 선천성 호흡 저하나 신경계 저하 증세는 진통 중에 펜타닐을 정맥이나 경막외로 급성 투여를 받은 여성에서 태어난 신생아에 대한 연구에서 예상된 것보다 더 흔하지는 않다. 펜타닐 정맥투여를 받은 임부에서 태어난 신생아에서 일시적인 신생아 근육 강직이 관찰된 바 있다. 이 약의 배아독성(embryocidal)은 임신 랫드에 펜타닐 30mcg/kg 정맥주사나 160mcg/kg 피하주사시 배아의 흡수 증가에 의해 증명되었다. 인간에서 동등한 용량으로 환산시 이는 이 약의 권장 투여량 범위 내에 있다. 펜타닐 시트르산염은 임신 동물에 투여시 최기형성을 유발하지 않았다. 발표된 연구들은 임신한 쥐에 21일간의 임신 기간 중 7-21일간 주입된 미세 삼투 소형펌프를 통해 펜타닐 투여시(10, 100, or 500mcg/kg/day) 최기형성을 유발하지 않았다(고용량은 mg/m^2기준으로 인간에서 통증 발생 당 1600mcg 투여 용량의 약 3배임). 임신 6-18일에 걸쳐 임신한 암컷 쥐에 펜타닐 정맥투여(10 or 30 mcg/kg)시 배아나 태아에 독성이 있었고 30mcg/kg/day 투여 군에서 평균 출산 시간이 약간 증가했으나 최기형성을 유발하지 않았다. 이 약은 쉽게 태반을 통과하여 태아에 전달된다. 따라서 진통이나 출산시에 이 약을 진통제로 사용해서는 안 된다(제왕절개 포함). 이는 태아나 신생아의 호흡 저하를 일으킬 수 있다.

2) 수유부
펜타닐은 모유로 이행되어 신생아의 진정효과나 호흡 저하를 유도할 수 있다. 펜타닐은 수유부에게 투여하여서는 안되며, 펜타닐 투여 후 최소 5일까지는 다시 수유를 시작해서는 안된다.

8. 소아에 대한 투여
만 18세 미만 소아 환자에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

9. 고령자에 대한 투여
펜타닐을 정맥 주사한 기존의 시험결과에 따르면, 고령의 환자는 청소율이 낮고, 반감기가 지연되며 젊은 환자에 비하여 펜타닐에 대한 감수성이 더 강한 것으로 보였다. 따라서, 노인 또는 노약자는 펜타닐 독성에 대한 징후를 주의하여 관찰하여야 하며, 필요하면 복용량을 줄인다.

10. 과량 투여시의 처치
1) 이 약 과량 투여시의 증후는 펜타닐 정맥주사나 다른 아편양 제제를 투여한 경우와 사실상 유사할 것으로 예측된다. 가장 중증의 이상반응은 호흡 저하이며 이와 함께 약물의 약리학적 반응이 연장될 것으로 예상된다.

2) 아편양 제제의 과량투여시의 응급처치법에는 만약 약물이 입안에 남아있을 경우 이 약을 제거하고, 기도를 유지하고 환자의 신체적 및 언어 자극, 의식상태의 평가와 호흡계 및 순환기계 상태의 평가 등을 포함한다. 필요한 경우, 경구기도유지기 또는 기관내 관 삽입이 되어야 하며, 산소를 주입하고 기계적인 환기를 적절히 시켜준다. 적절한 체온과 비경구적 체액 보충을 유지시켜 준다.

3) 아편양 제제에 대한 내약성이 없는 환자에게 과량 투여시의 치료(사고로 인한 섭취) : 환기 보조와 정맥(내)접근, 임상 적응증에 따른 날록손 또는 다른 아편 길항제의 투여가 필요하다. 과용량 투여로 인한 호흡 억제 기간이 더 길게 지속되는 경우, 길항제의 반복 투여가 필요할 수 있다.

4) 아편양 제제에 대한 내약성이 있는 환자에게 과량 투여시의 치료 : 환기 보조와 임상 적응증에 따른 정맥(내)접근이 필요하다. 상황에 따라서는 날록손이나 다른 아편 길항제를 적절히 투여하는 것이 필요할 수도 있으나, 그러한 경우 급성 금단 증상이 촉적될 위험성이 있다.

5) 과용량 투여에 대한 일반적인 주의사항
환자의 기도 확보, 환기 보조 또는 조절, 정맥(내)보급 설치, 환자의 기도가 안전한 상태인 경우 체척과(또는) 활성탄을 통한 위장관의 오염 제거, 호흡 저하 또는 무호흡 증세가 있을 경우, 환기 보조 또는 환기 조절이 필요하며 지시사항에 따라 산소를 주입한다. 과량 복용한 환자의 경우, 임상적 상태 조절이 잘 이루어질 때까지 신중하게 관찰하고 적절한 조치가 이루어져야 한다. 비록 이 약을 투여한 이후 호흡을 방해하는 근육 강직이 나타나지는 않았지만, 펜타닐과 다른 아편양 제제 투여시 그러한 증상이 나타날 가능성이 있다. 만약 그러한 증상이 나타난다면, 보조 환기 또는 환기 조절의 실시, 아편 길항제 투여로 조치하여야 하며, 대안으로 신경근 차단제를 투여하여야 한다.

11. 적용상의 주의
이 약은 암 환자의 치료 목적으로만 투여할 수 있으며, 암성 통증 치료를 위한 아편양 제제의 투여에 대한 지식과 숙련된 기술을 가진 암 또는 통증 부문 전문가에 의해서만 투여가 이루어져야 한다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항
1) 이 약은 복용 이전까지 25℃ 이하에서 보관해야 하며, 결빙과 습기에 주의한다. 포장이 개봉된 상태의 제품은 복용하지 않는다.
2) 이 약에 함유된 분량의 펜타닐은 소아에게 치명적일 수 있다. 환자 및 보호자에게 이 약이 소아의 손이 닿지 않도록 지시해야 한다.

13. 기타
1) 펜타닐의 발암성에 대해 랫드에서 104주 투여 및 Tg.AC transgenic 마우스에서 6개월간 투여한 연구에서 평가되었다. 랫드 시험에서 수컷에서 50 mcg/kg 및 암컷에서 100 mcg/kg 까지 피하로 투여되었으며 투여와 관련한 종양은 관찰되지 않았다(사람에서 발생한 통증에 대해 800 mcg 단회 투여시 AUC에 따른 비교시 각각 2.3배, 3.4배에 해당하는 용량임). 마우스에서는 50mcg까지 국소투여시 치료와 관련한 종양의 발생은 나타나지 않았다. 본 연구의 사람에 대한 관련성은 알려진바 없다.

2) 변이원성
펜타닐 시트르산염은 Ames 복귀돌연변이 시험 혹은 마우스 림포마 시험에서 변이원성이 나타나지 않았다. 또한, 생체내 마우스 소핵시험에서도 염색체이상 유발성이 없었다.

14. 의약품동등성시험 정보
가. 시험약 펜타닐시트르산염설하정100마이크로그램(비씨월드제약(주))과 대조약 앱스트랄설하정100마이크로그램(한국메나리니㈜)을 2x2 교차시험으로 각 1정씩 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구 투여하여 42명의 혈중 펜타닐을 측정한 결과, 비교평가항목치(AUC_t, C_{max})를 로그변환하여 통계처리하였을 때, 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log0.8에서 log1.25 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였다.

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		$AUC_{0\sim36hr}$ (pg · hr/mL)	C_{max} (pg/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
대조약	앱스트랄설하정100마이크로그램 (한국메나리니㈜)	1426±397	282.4±71.6	0.50 (0.17~3.00)	13.51±5.00
시험약	펜타닐시트르산염설하정100마이크로그램 (비씨월드제약㈜)	1308±403	238.4±53.2	0.83 (0.33~3.00)	14.05±6.26
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		log0.8809~ 0.9438	log0.8054~ 0.8960	–	–

(AUC_t, C_{max}, $t_{1/2}$: 평균값 ± 표준편차, T_{max} : 중앙값(범위), n=42)

AUC_t : 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 t까지의 혈중농도-시간곡선하면적
C_{max} : 최고혈중농도
T_{max} : 최고혈중농도 도달시간
$t_{1/2}$: 말단 소실 반감기
* 비교평가항목치를 로그변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간

나. 의약품동등성시험기준 제7조제2항에 따라 펜타닐시트르산염정200마이크로그램 (㈜비씨월드제약)은 펜타닐시트르산염정100마이크로그램((㈜비씨월드제약)과의 비교용출시험자료를 제출하였으며, 대조약과 용출양상이 동등하였다. 이에 따라 해당 자료로서 생물학적동등성을 입증하였다.

【포장단위】 30정(10정/PTP X 3) **【저장방법】** 기밀용기, 25℃ 이하 보관

※ 올바른 사용법을 모르거나 의문사항이 있는 경우 반드시 의사 · 약사와 상담 후 사용하십시오.
※ 본 제품에 관련된 문의는 소비자상담전화 : 02)2182-0400으로 연락하시기 바랍니다.
※ 만약 구입시 사용(유효)기간이 경과되었거나 변질, 변패 또는 오염되었거나 손상된 제품인 경우 복용(사용)하지 마시고 구입처에서 교환하시기 바랍니다.
※ 본 첨부문서의 변경된 최신내용은 당사 소비자상담실 또는 식품의약품안전처 온라인의약도서관(http://drug.mfds.go.kr)에서 확인하실 수 있습니다.

의약품은 어린이의 손에 닿지 않는 곳에 보관하십시오.

181018-I-R(0)

설명서 작성년월일 2018년 10월18일

제조 · 판매자 : bcwp 주|비씨월드제약
경기도 여주시 가남읍 여주남로 872-23
소비자상담실 : 02)2182-0400
www.bcwp.co.kr