

코대원 에스

성분·함량 : 이 약 1포(20 mL) 중

• 유효성분 : 디히드로코데인타르타르산염(BP)	10 mg
dl-메틸에페드린염산염(KP)	26.2 mg
클로르페니라민말레산염(KP)	3.0 mg
염화암모늄(BP)	200 mg
펠라고니움시도이데스11%에탄올추출물(1~8~10)(별규)	1235.52mg
(총페놀성화합물[에피카테킨(C ₁₅ H ₁₄ O ₆ :290.3)으로서] 량 0.93mg)	

• 첨가제 : (보존제) 벤조산나트륨 12 mg / (기타) D-소르비톨액, 분말카라멜색소, 석류향SH09-0788, 수크랄로스, 스테비온100에스, 시트르산수화물, 에데트산나트륨수화물, 진탄검, 정제수

성 상 : 알루미늄 호일 파우치에 든 갈색 내지 흑갈색의 방향성 감미의 시럽제

효능·효과 : 급성 기관지염의 증상 및 징후 개선

용법·용량 : 이 약은 성인 1회 1포(20 mL), 1일 3회 식후 경구 투여한다.

사용상의 주의사항

1. 경고
중증의 호흡 억제 위험이 증가할 수 있으니 18세 미만의 비만, 폐색성 수면 무호흡증후군 또는 중증 폐 질환을 가진 환자에게 투여를 피한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 이 약 또는 이 약의 구성성분에 대한 과민반응 및 그 병력이 있는 환자
- 2) MAO억제제(항우울제, 정신병치료제, 감정조절제, 항파킨슨제 등)를 복용하고 있거나 복용을 중단한 후 2주 이내의 환자
- 3) 12세 미만의 소아(소아에 대한 투여량 참조)
- 4) 임부 및 수유부
- 5) 녹내장 환자(항콜린 작용에 의해 안압이 상승되어 녹내장이 악화될 수 있다.)
- 6) 전립선비대 등 하부요로폐색성 질환 환자
- 7) 출혈경향의 증가 환자, 응고억제제 복용환자
- 8) 중증의 간질환 및 신질환 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 1) 본인, 양친 또는 형제 등이 두드러기, 접촉피부염, 알레르기비염, 편두통, 음식물알레르기 등을 일으키기 쉬운 체질을 갖고 있는 사람
- 2) 지금까지 약에 의해 알레르기 증상(예, 발열, 발진, 관절통, 가려움 등)을 일으킨 적이 있는 사람
- 3) 간장애, 신장애, 갑상샘질환, 당뇨병 등이 있는 사람, 허약자 또는 고열이 있는 사람
- 4) 순환기계 질환, 고혈압을 심혈관계 질환 환자 또는 고령자
- 5) 임신하고 있을 가능성이 있는 여성
- 6) 안압상승 또는 배뇨장애 환자
- 7) 다음과 같은 기침이 있는 사람
흡연, 천식, 만성 기관지염, 폐기종, 기관지확장증, 과도한 가래가 동반되는 기침, 1주 이상 지속 또는 재발되는 기침, 만성 기침, 발열·발진이나 지속적인 두통이 동반되는 기침
- 8) 협착성소화성궤양 또는 유문십이지장 폐색 환자(클로르페니라민의 항콜린 작용에 의해 평활근의 운동억제, 긴장저하가 일어나 증상이 악화될 수 있다.)
- 9) 간질 환자
- 10) 이 약은 카라멜을 함유하고 있으므로 이 성분에 과민하거나 알레르기 병력이 있는 환자

4. 이상반응

1) 임상시험

이 약에 대한 안전성을 19세 이상의 무작위배정된 급성기관지염 환자 204명을 대상으로 활성대조약(디히드로코데인타르타르산염, dl-메틸에페드린염산염, 클로르페니라민말레산염, 염화암모늄 복합시럽 및 펠라고니움시도이데스11%에탄올추출물(1~8~10)시럽)을 대조로 하여 임상시험에서 평가하였다. 7일의 치료기간 동안 코대원에스시럽에서 흔하게 보고된 이상반응은 구강건조 2.99%(2/67명), 오심, 졸음, 안면부종이 각 1.49%(1/67명)이었다. 이 중 안면부종을 제외하고 모두 코대원에스시럽과 인과관계가 있다고 평가한 이상약물반응이었다. 다음 표1은 이 임상시험에서 인과관계와 상관없이 전체투여군에서 발생한 이상반응의 발생빈도를 요약한 것이다.

표1. 이 약 임상시험 중 발생한 이상반응				
기관	코대원에스 시럽군 (N = 67) N(%)	디히드로코데인타르 타르산염, dl-메틸에 페드린염산염, 클로르 페니라민말레산염, 염 화암모늄 복합시럽군 (N = 70) N(%)	펠라고니움시도이데 스11%에탄올추출물 (1~8~10)시럽군 (N = 65) N(%)	전체투여군 (N = 202) N(%)
소화계 장애				
구강건조	2(2.99)	1(1.43)	0(0)	3(1.49)
오심	1(1.49)	0(0)	1(1.54)	2(0.99)
소화불량	0(0)	0(0)	1(1.54)	1(0.50)
위염	0(0)	0(0)	1(1.54)	1(0.50)
신경계 장애				
졸음	1(1.49)	3(4.29)	2(3.08)	6(2.97)
어지러움	0(0)	1(1.43)	0(0)	1(0.50)
전신 및 투여부위				
안면 부종	1(1.49)	1(1.43)	0(0)	2(0.99)
발열	0(0)	0(0)	1(1.54)	1(0.50)
감염				
상기도감염	0(0)	0(0)	1(1.54)	1(0.50)
호흡기, 흉부 및 종격장애				
비강건조	0(0)	1(1.43)	0(0)	1(0.50)

2) 디히드로코데인타르타르산염, dl-메틸에페드린염산염, 클로르페니라민말레산염, 염화암모늄 복합시럽

- ① 쇼크 : 청색증, 호흡곤란, 흉부불쾌감, 혈압저하 등
 - ② 과민반응 : 발진, 발적, 가려움, 광민감반응, 박달피부염, 두드러기, 단일수축, 근허약, 협소불능
 - ③ 소화기계 : 구역, 구토, 변비, 식욕부진, 구갈(지속적이거나 심한), 가슴쓰림, 소화불량, 복통, 설사
 - ④ 정신신경계 : 어지럼, 불안, 떨림, 불면, 졸음, 진정, 신경과민, 두통, 초조감, 복시, 이명, 전정장애, 이상항출감, 정서불안, 히스테리, 진전, 신경염, 협조이상, 감각이상, 흐린시력, 집중력감소, 권태감, 경련, 착란
 - ⑤ 비뇨기계 : 배뇨곤란, 빈뇨, 요폐, 요저류
 - ⑥ 순환기계 : 저혈압, 심계항진, 빈맥, 부정맥, 기외수축, 간염, 황달
 - ⑦ 호흡기계 : 코 또는 기도외 건조, 기관분비액의 점성화, 천명, 코막힘
 - ⑧ 혈액계 : 용혈성빈혈, 혈소판감소, 재생불량성빈혈, 무과립구증
 - ⑨ 기타 : 오한, 발한이상, 홍통, 피로감, 월경이상
- 3) 펠라고니움시도이데스11%에탄올추출물(1~8~10)시럽
- ① 때때로 위통, 속쓰림, 구역, 설사와 같은 위장장애가 발생할 수 있다.
 - ② 드물게 가벼운 잇몸출혈 또는 비출혈이 발생할 수 있다.
 - ③ 드물게 발진, 두드러기, 피부 및 점막의 가려움 등의 과민반응이 발생할 수 있다.
 - ④ 매우 드물게 안면부종, 호흡곤란, 혈압강하와 함께 중증의 과민반응이 발생할 수 있다.
 - ⑤ 드물게 간수치 증가가 발생할 수 있고 일부 환자에서 염증관련 간질환을 나타내기도 하였다.
 - ⑥ 혈소판수치 감소가 발생하였다. 그러나 이것은 기저질환에 의해 야기된 것일 수 있다.
 - ⑦ 시판 후 조사 결과

국내에서 시판 후 조사기간 동안 727명을 대상으로 실시한 안전성 평가 결과, 유해사례 발현율은 인과관계와 상관없이 0.96%(7명/727명, 7건)이었고, 본제와 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해사례 0.28%(2명/727

명, 2건)로 구토 0.16%(1명/727명, 1건), 묽은변 0.16%(1명/727명, 1건)이었다. 이 중 중대한 유해사례 및 예상하지 못한 약물유해반응은 없었다.

⑧ 약물유해반응 보고사례

외국에서 이 약의 복용과 관련하여 간손상과 간염사례가 보고되고 있다. 이러한 사례들은 자발적으로 보고되었기 때문에, 신뢰성 있는 발생빈도는 도출되지 않았다.

5. 일반적 주의

- 1) 복용하는 동안 졸음이 오는 경우가 있으므로 자동차 운전 또는 기계류의 운전 조작을 피한다.
- 2) 과량투여 하거나 장기연용하지 않는다.
- 3) 이 약의 복용과 관련하여 간손상 징후(황달, 짙은 색 소변, 심한 상복부 통증, 식욕감퇴)가 나타나는 경우 즉시 복용을 중지한다.
- 4) 발열이 수일간 지속되거나 호흡곤란, 혈담 등의 상태가 호전되지 않을 경우 즉시 의사와 상의한다.

6. 상호작용

1) 이 약의 주성분인 디히드로코데인타르타르산염, dl-메틸에페드린염산염, 클로르페니라민말레산염, 염화암모늄 복합시럽과 펠라고니움시도이데스 11%에탄올추출물(1~8~10)시럽의 병용투여시 임상적으로 유의한 약동학적 상호작용은 나타나지 않았다.

2) 다른약물들과 본제의 약물상호작용에 대한 연구는 수행되지 않았다.

3) 각 단일제의 허가사항을 참고하였을 때 약물상호작용에 대한 정보는 아래와 같다.

- 디히드로코데인타르타르산염, dl-메틸에페드린염산염, 클로르페니라민말레산염, 염화암모늄 복합시럽

① 다음 약물과 병용투여하지 않는다: 다른 진해거담제, 감기약, 항히스타민제, 진정제 등

② 알코올, 중추신경억제제 병용시 졸음을 유발할 수 있다.

③ 클로르페니라민은 페니토인대사를 억제하여 페니토인 독성을 유발할 수 있다.

- 펠라고니움시도이데스11%에탄올추출물(1~8~10)시럽

현재까지 상호작용이 보고된 바 없다. 이 약이 응고인자에 영향을 미칠 수 있기 때문에 Phenprocoumon, Warfarin과 같은 쿠마린계와의 병용투여시 응고저해 증강효과를 배제할 수 없다. 간강한 피험자들을 대상으로 한 임상시험에서 이 약과 페녹시메틸페니실린(penicillin V) 간의 상호작용이 없었다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부 및 임신하고 있을 가능성이 있는 여성에 대한 안전성이 확립되어 있지 않으므로 투여하지 않는다.

2) 이 약이 유즙 분비를 억제하고 모유로 이행될 수 있으므로 수유부에게 투여하지 않는다.

8. 소아에 대한 투여

1) 이 약은 19세 미만의 소아 및 청소년에서의 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않다.

2) 소아에 과량 투여하면 환각, 흥분, 경련, 사망을 일으킬 수 있으므로 특히 주의한다.

3) 중증 호흡억제가 나타날 수 있으니 12세 미만 소아에게 투여하지 말아야한다(12세 미만 소아는 호흡억제 감수성이 크다. 12세 미만 소아에서 사망을 포함하는 중증 호흡억제 위험이 크다는 국외보고가 있다.).

9. 고령자에 대한 투여

일반적으로 고령자는 생리기능이 저하되어 있으므로 환자의 상태를 관찰하여 신중히 투여해야 한다.

10. 과량투여시의 처치

클로르페니라민의 치사량은 체중 kg당 25 ~ 50 mg이다. 증상으로서는 진정, 중추신경계 비정상적 자극, 중독성 정신병, 경련, 무호흡, 정신착란, 항콜린 효과, 실조증, 부정맥을 비롯한 심혈관계 허탈증 등이 나타날 수 있으며 이 때에는 토근시럽을 이용해 구토를 유발시키거나 위세척을 한다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 장소에 보관한다.

2) 직사광선을 피하고 되도록 습기가 적은 서늘한 곳에 밀전하여 보관한다.

3) 오용을 막고 품질의 보존을 위하여 다른 용기에 바꾸어 넣지 않는다.

12. 전문가를 위한 정보

1) 임상시험 정보

① 약물-약물 상호작용 임상시험

총 30명의 건강한 남성 대상자에서 디히드로코데인타르타르산염, dl-메틸에페드린염산염, 클로르페니라민말레산염, 염화암모늄 복합시럽 단독투여에 대한 디히드로코데인타르타르산염, dl-메틸에페드린염산염, 클로르페니라민말레산염, 염화암모늄 복합시럽 및 펠라고니움시도이데스11%에탄올추출물(1~8~10)시럽의 병용 투여 시의 안전성과 약동학적 특성에 대해 평가하기 위해 공개, 무작위배정, 공복, 경구 투여, 2군 2기 교차시험의 형태로 임상시험을 수행하였다. 그 결과 약동학적 특성의 경우 총 27명의 대상자가 완료하였으며 각 성분의 C_{max} 및 AUC_{last}에 대한 기하평균비와 90% 신뢰구간은 디히드로코데인 0.931[0.856 - 1.013], 1.000[0.960 - 1.041], dl-메틸에페드린 0.955[0.902 - 1.012], 1.004[0.978 - 1.030], 클로르페니라민 0.980[0.936 - 1.025], 1.009[0.964 - 1.057]로 체내 노출에서 동등한 것으로 확인되었다.

② 치료적 확증 임상시험

총 204명의 급성 기관지염 환자를 무작위배정하여 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 평행군, 활성대조, 우월성 임상시험을 실시하여 7일동안 코대원에스시럽(DW1601)을 시험약, 디히드로코데인타르타르산염, dl-메틸에페드린염산염, 클로르페니라민말레산염, 염화암모늄 복합시럽 및 펠라고니움시도이데스11%에탄올추출물(1~8~10)시럽을 활성대조약으로 경구투여하였다.

기저치 수치(연속형 변수)를 공변량으로 포함한 공분산분석으로 분석하였을 때 일차 유효성 평가 결과는 하기의 표와 같았으며 이 약 투여군이 활성대조약(디히드로코데인타르타르산염, dl-메틸에페드린염산염, 클로르페니라민말레산염, 염화암모늄 복합시럽 및 펠라고니움시도이데스11%에탄올추출물(1~8~10)시럽) 투여군에 비해 기저치 대비 4일 후 BSS 총점 변화량이 더 컸으며, 이는 통계적으로 유의하였다(p = 0.0012, p = 0.0006).

[기저치에서의 평균 BSS를 공변량으로 보정한 공분산분석(ANCOVA) 결과 기저치 대비 4일 후 BSS 총점 변화량(시험군 vs 대조군1)]

측정값(FAS군)	시험군(N=67) 코대원에스시럽	대조군1(N=70) 디히드로코데인타르타르산염, dl-메틸에페드린염산염, 클로르페니라민말레산염, 염화암모늄 복합시럽
최소제곱평균	-3.51±0.18	-2.65±0.18
최소제곱평균 변화량	-0.86±0.26	
95% 신뢰구간 (최소제곱평균변화량)	[-1.37, -0.35]	
p 값	0.0012	

[기저치에서의 평균 BSS를 공변량으로 보정한 공분산분석(ANCOVA) 결과 기저치 대비 4일 후 BSS 총점 변화량(시험군 vs 대조군2)]

측정값(FAS군)	시험군(N=67) 코대원에스시럽	대조군2(N=64) 펠라고니움시도이데스11%에탄올추출물(1~8~10)시럽
최소제곱평균	-3.56±0.18	-2.64±0.19
최소제곱평균 변화량	0.92±0.26	
95% 신뢰구간 (최소제곱평균변화량)	[-1.44, -0.40]	
p 값	0.0006	

2) 약리시험 정보

디히드로코데인타르타르산염, dl-메틸에페드린염산염, 클로르페니라민말레산염, 염화암모늄 복합시럽 및 펠라고니움시도이데스11%에탄올추출물(1~8~10)시럽(대조 투여군) 대비 코대원에스시럽의 거담 효과를 확인하기 위하여 효력시험을 수행하였다. phenol red 정량검사를 실시한 결과 각 대조 투여군 대비 코대원에스시럽 투여군에서 phenol red 배출이 통계학적으로 유의하게 증가하였다.

3) 독성시험 정보

랫드에서 4주 반복투여독성시험 및 2주 회복시험 (독성동대시험 포함) 결과 디히드로코데인타르타르산염, dl-메틸에페드린염산염, 클로르페니라민말레산염, 염화암모늄 복합시럽 및 펠라고니움시도이데스11%에탄올추출물(1~8~10)시럽을 혼합하여 투여하였을 때 독성학적으로 유의할만한 상승작용이나 새로운 독성은 관찰되지 않았다.

| **저장방법** : 기밀용기, 실온(1~30℃)보관

| **사용기한** : 외부포장참조

| **포장단위** : 20 밀리리터/포(X 6), 20 밀리리터/포(X 40), 20 밀리리터/포(X 100)

※ 본 약품은 KGMP(약품제조 및 품질관리기준)적격업체에서 생산하여 엄격한 품질 관리를 필한 제품입니다. 만약 구입시 유효기한 또는 사용기한이 경과 되었거나 변질, 변패 또는 오손된 제품은 구입한 약국 등 판매업소에 한하여 구입처를 통하여 교환하여 드립니다. ※ 약은 소아의 손이 닿지 않는 곳에 보관합니다. ※ 작성일자 이후 변경된 내용은 홈페이지(www.daewonpharm.com) 나 전화(080-497-8272)에서 확인하실 수 있습니다. ※ 약약품 용어설명 및 기타 자세한 약약품정보는 약약품통합정보시스템(<https://nedrug.mfds.go.kr>)의약품 정보를 참조하세요. ※ 부작용 피해구제 신청: 한국의약품안전관리원 (1644-6223) • 작성일자 : 2020. 07. 28.

1 제초판매원

Daewon 대원제약주식회사

본사 : 서울특별시 성동구 천호대로 386

공장 : 충청북도 진천군 광혜원면 용소2길 44