

사용상의주의사항

1. 경고

- 1) 이 약은 환자와 다른 사용자들에게 오피오이드 중독, 오남용 위험에 노출시키며, 과용 및 사망을 야기할 수 있다. 이 약을 처방하기 전에 환자의 오피오이드에 대한 의존성 및 남용 위험을 평가해야 하며 이러한 행동 및 상태가 발생하는지 이 약을 투여 받는 모든 환자들을 정기적으로 모니터링 해야 한다.
- 2) 마약류와 벤조디아제핀계 약물 또는 알코올을 포함하는 중추신경억제제의 병용투여는 깊은 진정, 호흡 억제, 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 최저유효용량으로 최단기간 처방하도록 하고 호흡억제 및 진정의 징후와 증상에 대해 환자를 면밀히 추적 관찰하도록 한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것.

- 1) 이 약 및 이 약의 구성성분, 다른 아편계 약물에 대한 과민반응 및 그 병력이 있는 환자
- 2) 중증 호흡억제 환자(호흡억제가 증강될 수 있다.)
- 3) MAO억제제를 투여 중이거나 투여중단 후 2주 이내의 환자
- 4) 출산 중이나 제왕절개 수술 시 태줄을 묶기 전인 임부(신생아 호흡억제를 유발할 수 있다.)
- 5) 이 약 또는 다른 마약성 진통제에 대한 내성이 있는 환자
- 6) 아편양수용체의 부분호현제를 투여 받고 있는 환자
- 7) 두개내압 상승과 관련된 두부의 기질적 장애나 손상이 있는 환자(호흡억제가 나타날 수 있다.)

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.

- 1) 만성폐쇄폐질환 등의 호흡억제 환자(호흡억제가 증강될 수 있으므로 이러한 경우에는 마취 시 보조호흡이나 조절호흡을 해야 한다.)
- 2) 간 · 신장애 환자(대사와 배설의 지연으로 이상반응이 나타날 수 있다.)
- 3) 알코올중독 환자(호흡억제가 증강될 수 있다.)
- 4) 조절이 안되는 갑상샘저하증 환자(혈압의 급격한 저하가 나타날 수 있다.)

4. 이상반응

- 1) 가장 일반적인 이상반응은 호흡억제, 무호흡, 서맥, 골격근강직(특히 체간근육)이다.
- 2) 소화기계 : 구역, 구토가 나타날 수 있다.
- 3) 순환기계 : 부정맥, 빈맥, 고혈압, 저혈압 등이 나타날 수 있다.
- 4) 근골격계 : 근강직(흉벽강직 포함), 골격근 운동, 간대성근경련이 나타날 수 있다.
- 5) 중추신경계 : 졸림, 흐린 시력, 복시, 어지러움, 수술 후 진정, 두통, 수술 후 착란, 수술 후 이상황홀감 등이 나타날 수 있다.
- 6) 호흡기계 : 때때로 성대문연축, 고탄산혈증, 반복적인 호흡억제, 기침, 딸꾹질이 나타날 수 있다.
- 7) 전신 : 때때로 떨림, 발한이 나타날 수 있다.
- 8) 과민반응 : 가려움, 알레르기반응(아나필락시, 두드러기, 기관지 연축)이 나타날 수 있다.
- 9) 정신신경계 : 때때로 방향감각장애, 초조가 나타날 수 있다.
- 10) 기타 : 때때로 주사부위 통증이 나타날 수 있다.

5. 일반적 주의

- 1) 이 약은 정맥마취 및 강력한 마약성 약물로 인한 호흡억제효과에 대한 관리가 가능한 전문가에 의해서만 투여할 수 있다. 또한 기도확보와 호흡관리에 필요한 기관삽관장치, 산소, 마약길항제 등의 소생설비 및 환자 모니터링 장비가 완비된 상태에서 사용해야 한다. 또한, 의사는 카테터 삽입 이전에, 잠재적인 위험요소를 줄일 수 있는 환자의 상태(주사부위의 감염, 출혈상태, 항응고 치료 등)에 대해 반드시 숙지하고 있어야 한다.
- 2) 이 약의 투여 중 활력징후(혈압, 심박수, 호흡, 의식수준)를 정기적으로 모니터링해야 한다. 그리고 수술 후 회복실에서 환자를 내보내기 전에 적절한 호흡이 자발적으로 유지되는지 확인하기 위해 적절한 모니터링을 실시해야 한다. 호흡억제는 투여 수 시간 이상 경과한 후에도 나타날 수 있으므로 충분히 주의한다.
- 3) 이 약을 초회량으로 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 까지 투여 시 골격근강직, 특히 체간강직이 나타날 수 있고, 마취유도용량(130 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 이상)으로 투여 시 사지, 목, 외안근의 다양한 골격근의 움직임과 강직이 나타날 수 있는데, 드물기는 하지만 이러한 움직임으로 인해 환자 관리상의 문제가 유발될 수 있다. 이런 효과는 투여량 및 투여속도와 관련되어 있으므로, 다음과 같은 방법으로 발현을 줄일 수 있다.

① 균형마취 시에는 신경근육차단제를 일률적으로 투여한다.

- ② 130 $\mu\text{g/kg}$ 용량까지 투여하는 경우에는 이 약의 투여 직전에 신경근육차단제를 최대마비용량의 1/4까지 투여하고, 의식소실 후 최대마비용량으로 투여한다.
- ③ 마취유도용량(130 $\mu\text{g/kg}$ 이상)으로 신속하게 투여하는 경우, 최대마비용량의 신경근육차단제 및 이 약을 동시에 투여한다. 단, 사용할 신경근육차단제는 환자의 심혈관계 상황에 적합해야 한다.
- ④ 경미한 용량을 투여할 경우, 천천히 투여한다.
- 4) 비만 환자에 대한 이 약의 반감기는 연장될 수 있다.
- 5) 간장애 환자는 이 약의 혈장 청소율이 감소되어, 수술 후 회복이 지연될 수 있다.
- 6) 마취유도 시 이 약을 3분 이상에 걸쳐 천천히 투여한다. 이 약의 투여로 혈관 긴장도의 감소와 저혈압이 나타날 수 있으므로 안정적으로 혈압이 유지될 수 있도록 이 약 투여 전 수액을 주사하는 등 적절한 처치를 고려해야 한다.
- 7) 아트로핀 처치를 실시하지 않은 경우 매우 드물게 서맥, 심장무수축이 보고되었다. 그러므로 이러한 중증 이상반응에 대비하기 위해 아트로핀, 글리코피롤레이트 등의 항콜린제를 준비해 두는 것이 바람직하다.
- 8) 이 약의 점적 정맥주사는 적어도 수술종료 10~15분 전에 중단해야 한다. 단, 감시마취관리(MAC)시 이 약의 투여는 수술종료 시까지 지속할 수도 있다.
- 9) 마약성 진통제로 인한 호흡억제는 마약길항제인 날록손 등으로 회복시킬 수 있으나, 이 약에 의한 호흡억제의 지속시간이 마약길항제의 작용시간보다 더 길게 지속될 수 있으므로 충분히 관찰해야 한다.
- 10) 다른 강력한 마약성 약물과 마찬가지로 충분한 진통효과는 호흡억제를 동반하며, CO₂에 대한 감수성 감소는 수술 후에도 계속되거나 재발한다. 또한 수술 중 과도한 호흡은 수술 후 CO₂에 대한 감수성에 더욱 영향을 끼칠 수 있다.
- 11) 이 약 투여 후 24시간 동안은 자동차 운전이나 기계조작을 하지 않도록 한다.
- 12) 신경근육차단제의 선택은 혈류역학적 효과와 골격근 이완 정도에 따라 결정한다.
- 13) 신장애 환자에서 이 약의 크레아티닌청소율의 변화가 관찰되지는 않았지만, 이 약의 자율분획의 증가로 인해 감량이 필요할 수도 있다.
- 14) 뇌내순응도가 저하된 환자는 때때로 평균동맥압의 감소로 인한 단기간의 뇌관류압 감소를 유발할 수 있으므로 급속 정맥주사는 하지 않는다.
- 15) 이 약 투여 후 혈압강하가 나타날 수 있으며 그 강도는 순환혈액량감소 환자나 진정제를 투여하고 있는 환자에서 증가한다.

16) 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 악화 여부를 지속적으로 평가해야 하며, 이 경우 약물 용량을 서서히 감량 혹은 중단하는 것을 고려해야 한다.

17) 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.

6. 상호작용

1) 전신마취제 및 중추신경억제제(바르비탈계 약물, 신경이완제, 신경안정제, 마약류 약물, 일반흡입마취제, 할로겐 가스, 알코올 등)와 병용 시 중추신경계 및 순환기계에 대한 효과의 정도, 지속시간이 증가할 수 있고, 또한 수술 후 호흡억제가 증가되고 연장될 수 있으므로 병용시에는 이 약 또는 이들 약물을 감량해야 한다. 제한된 임상례에서 이 약 투여 후 처음 1시간 동안은 흡입마취제를 30~50 % 감량해야 한다.

2) 이 약과 벤조디아제핀계 약물, 다른 마약성 진통제, 전신마취제, 페노티아진계 약물, 신경안정제, 수면제, 삼환계 항우울제, 신경근육차단제, 가바펜티노이드계 약물(예, 가바펜틴, 프레가발린), 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 약은 주로 시토크롬 P450 3A4효소에 의해서 대사되므로, 이 효소의 억제제인 플루코나졸, 에리스로마이신, 딜티아젬, 시메티딘과 병용시 이 약의 대사가 억제된다. In vitro 에서 케토코나졸, 이트라코나졸, 리토나비어 등의 다른 시토크롬 P450 3A4효소억제제에서도 같은 효과가 관찰되었으므로 병용 시 주의한다.

4) 수술 시 투여하는 약물 중 간의 혈류나 효소기능에 영향을 미치는 약물은 이 약의 혈중 청소율을 감소시키고 회복을 지연시킨다.

5) 베타차단제나 마취제처럼 심장기능을 저하시키거나 미주신경긴장을 증가시킬 수 있는 약을 병용투여하는 경우에는 서맥이나 저혈압의 발현율이 증가할 수 있다.

6) 이 약과 같은 아편양 수용체의 완전효현제를 투여받고 있는 환자에게 펜타조신, 날부핀, 부프레노르핀 등의 아편양 수용체의 부분효현제를 투여하면, 경쟁적 수용체 차단으로 인해 이 약의 진통 효과를 감소시키거나 금단증상을 촉진시킬 수 있으므로 병용투여하지 않는다.

7) 디아제팜을 이 약의 고용량 투여 직전 또는 동시에 투여하면 혈관확장, 저혈압을 일으키고 회복을 지연시킬 수 있다.

8) 이 약과 세로토닌성 신경전달물질시스템에 영향을 주는 골격근이완제(예, 시클로벤자프린, 메탁살론)의 병용투여는 세로토닌증후군을 일으킬 수 있다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 랫트와 토끼를 이용한 동물실험에서 태자 기형발생작용은 나타나지 않았으나, 10~30일 이상 사람 용량의 2.5배를 투여한 경우에는 태자 치사효과가 나타났는데, 이는 이 약을 장기간 투여한 후에 나타나는 모체독성(먹이소모량 감소 및 산소결핍증으로 인한 사망률 증가)에 의한 것으로 보인다.

2) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성에게는 치료상의 유익성이 위험성을 상회한다고 판단되는 경우에만 투여한다. 또한 신생아 호흡억제의 위험성 때문에 출산, 분만 중에는 투여하지 않는다.

3) 이 약은 모유 중으로 이행되므로 수유부에게 투여할 경우에는 수유를 중단한다.

4) 임신 중 이 약을 장기 사용한 경우 신생아에게 금단 증후군(Neonatal withdrawal syndrome, Nows)이 발생할 수 있다.

8. 소아에 대한 투여

소아에 대한 안전성과 유효성은 확립되어 있지 않다.

9. 고령자에 대한 투여

고령자 및 쇠약자는 이 약의 반감기가 연장될 수 있고, 혈장 청소율이 감소될 수 있으며, 수술 후 회복이 지연될 수 있으므로, 초회량을 적절히 감량해야 하며 추가용량은 초회량에 따른 효과를 참고하여 결정한다(임상시험에서 고령자가 건강한 젊은 환자에 비해 마취에 필요한 용량이 40 % 낮게 나타났다.).

10. 과량투여시의 처치

1) 증상 : 호흡억제, 의식불명, 혼수, 골격근 이완, 냉한 피부, 축동, 서맥, 저혈압 등이 나타날 수 있다. 심한 경우 무호흡, 순환기계 허탈, 심정지, 사망에 이를 수 있다.

2) 처치

① 호흡억제 및 무호흡이 나타나면 기도를 확보하고, 산소를 투여하며 필요 시 기관삽관, 보조호흡 또는 조절호흡을 실시하는 등 적절한 처치를 한다. 만약 호흡억제가 근강직과 연관되어 나타나면, 조절호흡이나 보조호흡

흡을 위해 신경근육차단제의 투여가 필요할 수 있다. 호흡억제를 완화하기 위해서 날록손 등의 마약길항제를 투여할 수 있으나, 이 약에 의한 호흡억제의 지속시간이 마약길항제의 작용시간보다 더 길게 지속될 수 있으므로, 마약길항제의 투여 후에도 충분히 관찰해야 한다.

② 체온과 적절한 체액의 공급을 유지한다.

③ 만약 심각한 저혈압이 발생하거나 지속될 경우, 혈액량감소증의 가능성을 고려해야 하며, 적절한 정맥 수액요법을 실시해야 한다.

④ 서맥 및 심장무수축의 증상이 나타나는 환자는 아트로핀을 투여하며, 필요 시 심장마사지나 제세동을 실시한다.

11. 적용상의 주의

정맥주사 시 생리식염주사액이나 포도당주사액에 혼합하여, 24시간 이내에 투여해야 한다.

12. 기타

발암성에 대한 장기간 연구는 행해지지 않았다. 암컷 랫트의 미소핵 시험에서 이 약 약 20 mg/kg(사람치료 용량의 약 40배)을 정맥주사시 구조적인 염색체 돌연변이가 발생하지 않았다. Ames Salmonella typhimurium 대사활성 시험에서도 돌연변이가 나타나지 않았다.