

사용상의주의사항

1. 경고

- 1) 급성 통증이나 수술 후 통증의 경우 치료 기간이 짧아 이 약의 용량 조절을 위한 충분한 시간을 확보할 수 없으며, 중대하거나 생명을 위협하는 호흡억제가 나타날 수 있으므로, 이러한 통증의 조절목적으로 이 약을 사용해서는 안된다. 또한, 이 약을 비마약성 진통제로 조절이 가능한 경미한 통증이나, 수시 처방(p.r.n.)이 필요한 간헐적인 통증의 조절에 투여해서는 안된다.
- 2) 마약류와 벤조디아제핀계 약물 또는 알코올을 포함하는 중추신경계억제제의 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 환자(경우)에는 투여하지 말 것

- 1) 이 약 및 이 약의 구성성분, 다른 아편계 약물에 대한 과민반응 및 그 병력이 있는 환자
- 2) 마약성 진통제의 투여 경험이 없거나 마약성 진통제에 대한 내성이 없는 환자
- 3) 급성 통증 조절, 수술 후 통증조절 목적의 사용
- 4) 경미하거나 간헐적인 통증조절 목적의 사용
- 5) 두개내압 상승, 의식장애, 혼수 등 두부의 기질적 장애나 손상이 있는 환자 (호흡억제가 나타날 수 있다.)
- 6) 중증 호흡억제 환자(호흡억제가 증강될 수 있다.)
- 7) 천식발작 지속상태 환자(기도 분비를 방해할 수 있다.)
- 8) 마비성 장폐색 환자
- 9) 18세 미만의 소아 및 청소년
- 10) MAO억제제를 투여 중이거나 투여중단 후 2주 이내의 환자

3. 다음의 환자에는 신중히 투여할 것.

- 1) 만성폐쇄폐질환, 폐성심 등의 호흡억제 환자(호흡억제가 증강될 수 있다.)

2) 서맥성 부정맥 환자(서맥을 유발할 수 있다.)

3) 간 · 신장애 환자(대사와 배설의 지연으로 이상반응이 나타날 수 있다.)

4) 40 ℃ 이상의 고열이 있는 환자

5) 약물의존, 알코올중독 또는 정신질환(예, 우울증)의 병력이나 가족력이 있는 환자에서 의존성의 위험이 증가된다.

6) 고령자, 쇠약자

7) 급성췌장염 및 담도질환 환자(담도경련이 나타날 수 있다.)

8) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성

4. 이상반응

1) 이 약과 관련된 중대한 이상반응은 다음과 같다.

① 의존성 : 계속 복용으로 약물의존성이 생길 수 있으므로 충분히 관찰하고 신중히 투여한다. 다른 마약성 진통제에서 이 약으로 전환한 후 또는 투여량을 급격히 감소시키거나 투여를 중지했을 때 하품, 재채기, 눈물흘림, 땀흘림, 구역, 구토, 설사, 복통, 동공 확대, 두통, 불면, 불안, 헛소리, 경련, 떨림, 전신의 근육과 관절의 통증, 호흡촉박, 가슴두근거림 등의 금단증상이 나타나면 1일 투여량을 서서히 감량하면서 환자의 상태를 신중히 관찰한다.

마약류에 신체적 의존성이 있는 환자는 이 약을 갑자기 중단해서는 안된다. 마약류에 신체적 의존성이 있는 환자가 마약성 진통제를 사용 중 갑자기 중단한 경우, 중대한 금단 증상, 조절되지 않는 통증, 자살이 보고된 바 있다.

임신 중 이 약을 만성적으로 사용한 경우, 신생아가 신생아 금단 증후군을 경험하는 사례가 아주 드물게 보고되었다.

② 호흡억제 : 호흡곤란, 느린호흡, 불규칙호흡, 무호흡 등의 호흡억제 증상이 나타날 수 있으므로, 충분히 관찰하고 증상이 나타나면 마약길항제(날록손 등) 투여, 호흡보조 등의 적절한 처치를 한다.

③ 의식장애 : 의식수준저하, 의식소실 등의 의식장애가 나타날 수 있으므로 충분히 관찰하고 이상이 나타나는 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.

④ 속, 아나필락시양 반응이 나타날 수 있으므로 충분히 관찰하고 이상이 나타날 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.

⑤ 경련 : 간대성 발작 및 대발작이 나타날 수 있으므로 충분히 관찰하고 이상이 나타날 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.

2) 임상시험자료

다기관, 이중맹검, 무작위배정, 위약 대조 임상시험(FEN-EMA-1)에 참여한 총 216명의 피험자의 자료를 통해 이 약의 안전성을 평가하였다. 피험자들은 최소 1회 이상 이 약을 부착하였으며, 안전성 자료를 제공하였다. 대상 피험자는 관절 교체의 필요성이 있거나 관절 교체 수술을 기다리고 있는 엉덩이 또는 무릎의 골관절염으로 인한 중증의 통증이 있는 40세 이상의 환자이다. 환자는 적절하게 통증을 조절할 수 있도록 용량을 조정하여(초기용량 25µg/hour 로 시작하여 25µg/hour 단위로 증량, 최대 100µg/hour까지 투여) 6주간 이 약을 투여받았다. 이 약을 투여받은 환자의 1% 이상에서 보고된 이상약물반응과 위약투여군보다 높은 빈도로 보고된 이상약물반응을 다음 표3에 나타내었다.

표3. 1건의 이중맹검, 위약대조 임상시험 중 이약 투여군에서 1% 이상으로 보고된 이상약물반응 및 위약 투여군보다 높은 빈도로 보고된 이상약물반응

| 신체/기관 분류 이상반응 | 이 약 % (N=216) | 위약 % (N=200) |
|------------------|------------------|-----------------|
| 대사 및 영양 장애 | | |
| 식욕부진 | 4.6 | 0 |
| 정신장애 | | |
| 불면 | 10.2 | 6.5 |
| 우울증 | 1.4 | 0 |
| 신경계 장애 | | |
| 졸음 | 19.0 | 2.5 |
| 어지러움 | 10.2 | 4.0 |
| 귀의 장애 | | |
| 현기증 | 2.3 | 0.5 |
| 심장 장애 | | |
| 가슴두근거림 | 3.7 | 1.0 |
| 소화기계 장애 | | |
| 구역 | 40.7 | 16.5 |
| 구토 | 25.9 | 2.5 |
| 변비 | 8.8 | 1.0 |
| 상복부통증 | 2.8 | 1.5 |
| 구갈 | 2.3 | 0 |
| 피부 및 피하조직 장애 | | |
| 다한증 | 6.5 | 1.0 |
| 가려움 | 3.2 | 2.0 |
| 발진 | 1.9 | 1.0 |
| 근골격계 및 결합조직 장애 | | |
| 근육연축 | 4.2 | 1.5 |
| 전신질환 및 투여부위 상태 | | |

| | | |
|--------|-----|-----|
| 피로감 | 6.5 | 3.0 |
| 추위를 느낌 | 6.5 | 2.0 |
| 권태감 | 3.7 | 0.5 |
| 무력증 | 2.3 | 0 |
| 말초부종 | 1.4 | 1.0 |

만성악성종양 또는 비악성종양 통증환자를 대상으로 한 11개의 임상시험(n=1854, FEN-EMA-1 포함)에서 이 약을 투여한 환자의 1% 이상에서 보고된 이상약물반응 중 표 3에 포함되지 않은 이상약물반응은 다음 표 4와 같다. 모든 환자는 적어도 1회 이상 이 약을 부착하였으며, 안전성 정보를 제공하였다.

표4. 이약에 대한 11개의 임상시험에서 이 약을 투여한 환자의 1% 이상에서 보고된 이상약물반응

| 신체/기관 분류 이상반응 | 이 약 % (N=1854) |
|------------------|-------------------|
| 면역계 장애 | |
| 과민성 | 1.0 |
| 정신 장애 | |
| 불안 | 2.5 |
| 혼돈상태 | 1.7 |
| 환각 | 1.2 |
| 신경계 장애 | |
| 두통 | 11.8 |
| 떨림 | 2.6 |
| 감각이상 | 1.8 |
| 소화기계 장애 | |
| 설사 | 9.6 |
| 복통 | 2.9 |
| 피부 및 피하조직 장애 | |
| 홍반 | 1.2 |
| 비뇨기계 장애 | |
| 뇨저류 | 1.4 |

위의 임상시험(N=1854)에서 1% 미만으로 보고된 이상약물반응은 다음 표5와 같다.

표5. 이 약에 대한 11개의 임상시험에서 이 약을 투여한 환자의 1% 미만에서 보고된 이상약물반응

| |
|------------------|
| 신체/기관 분류 이상반응 |
| 정신 장애 |
| 방향감 장애 |
| 행복감 |
| 신경계 장애 |
| 감각저하 |
| 눈의 장애 |
| 축동 |
| 심장 장애 |

| |
|-------------------|
| 청색증 |
| 호흡기계, 흉부 및 종격계 장애 |
| 호흡억제 |
| 소화기계 장애 |
| 잠복성 장폐색(subileus) |
| 피부 및 피하조직 장애 |
| 피부염 |
| 알레르기성 피부염 |
| 접촉성 피부염 |
| 습진 |
| 피부질환 |
| 근골격계 및 결합조직 장애 |
| 근육단일수축 |
| 생식기계 장애 |
| 발기부전 |
| 성기능장애 |
| 전신질환 및 투여부위 상태 |
| 적용부위 피부염 |
| 적용부위 습진 |
| 적용부위 과민반응 |
| 적용부위 반응 |
| 약물금단증상 |
| 인플루엔자 유사 증후군 |

3) 시판후 자료

이 약의 시판후 사용중 자발적으로 보고된 이상약물반응은 다음과 같다. 이상약물반응은 다음의 빈도에 따라 나열되었다.

매우 흔하게: 1/10 이상

흔하게: 1/100이상 1/10미만

때때로: 1/1,000 이상 1/100미만

드물게: 1/10,000 이상 1/1,000미만

매우 드물게: 1/10,000 미만, 분리된 보고 포함

아래에 나타난 빈도는 자발적으로 보고된 이상약물반응의 보고율을 반영하였으므로, 임상적 혹은 역학 연구로부터 얻어질 수 있는 빈도 보다 더 정확한 추정치를 나타내지 않는다.

표 6. 자발적인 보고율로부터 추정한 빈도에 따른 이 약의 시판후 경험에서 밝혀진 이상약물반응

| |
|--------|
| 면역계 장애 |
|--------|

| | |
|------------------|---|
| 매우 드물게 | 아나필락시스 속, 아나필락시스 반응, 아나필락시양 반응 |
| 정신 장애 | |
| 매우 드물게 | 초조 |
| 신경계 장애 | |
| 매우 드물게 | 경련(간대성 발작 및 대발작 포함), 건망증, 의식수준저하 (depressed level of consciousness), 의식소실, 수면무호흡증후군 |
| 눈의 장애 | |
| 매우 드물게 | 흐려보임 |
| 심장 장애 | |
| 매우 드물게 | 빈맥, 서맥 |
| 혈관 장애 | |
| 매우 드물게 | 저혈압, 고혈압 |
| 호흡계, 흉부 및 종격계 장애 | |
| 매우 드물게 | 호흡곤란(respiratory distress), 무호흡, 느린호흡, 호흡저하, 호흡곤란(dyspnea), 저산소증 |
| 소화기계 장애 | |
| 매우 드물게 | 장폐색, 소화불량 |
| 생식계 및 유방 장애 | |
| 매우 드물게 | 남성호르몬(안드로겐) 결핍 |
| 전신 질환 및 투여부위 상태 | |
| 매우 드물게 | 체온변화를 느낌, 발열, 투여부위 침식, 투여부위 궤양 |

4) 기타 이상 반응

- ① 순환기계 : 부정맥, 가슴통증, 혈압저하, 때때로 혈압상승이 나타날 수 있다.
- ② 정신신경계 : 기억상실, 착란, 신경과민, 손발 협조기능 장애, 언어장애, 사고장애, 보행장애, 정신장애, 실신, 편집증, 언어상실증, 과다근육긴장증, 혼미, 근육긴장저하, 인격상실감, 적개심, 이상황홀감, 때때로 지각 이상, 빈도불명 섬망이 나타날 수 있다.
- ③ 피부 : 발한, 부종, 구진, 박탈피부염, 농포, 때때로 적용부위의 홍반이 나타날 수 있다.
- ④ 소화기계 : 복부팽만감이 나타날 수 있다.
- ⑤ 호흡기계 : 객혈, 인두염, 딸꾹질, 기관지염, 비염, 부비동염, 상기도감염, 코골기, 천식이 나타날 수 있다.
- ⑥ 간장: 간효소수치, γ -GT의 상승과 같은 간기능 이상이 나타날 수 있다.
- ⑦ 비뇨기계 : 배뇨장애(소변저류, 요폐색), 방광통증, 피뇨증, 빈뇨가 나타날 수 있다.
- ⑧ 전신질환 및 투여부위 상태 : 경직, LDH 감소가 나타날 수 있다.
- ⑨ 기타 : 체중감소, 성기능장애(성욕감퇴, 성불감증, 사정곤란, 발기부전), 약시, 결막염, 불수의근 수축, 하품이 나타날 수 있다.

5. 일반적 주의

- 1) 이 약은 마약성 진통제의 지속적인 투여방법, 환자를 관리하는 방법, 호흡억제 등의 이상반응에 대해 마약 길항제를 포함한 처치법을 잘 알고 있는 의사가 처방해야 한다.
- 2) 온도에 따라 이 약에서 펜타닐의 방출이 증가하여, 과량으로 투여되거나 사망에 이를 수 있는 잠재 위험성이 있다. 건강한 성인 피험자를 대상으로 한 임상 약리 시험에서 이 약 시스템에 열을 가했을 경우, 평균적으로 펜타닐 AUC 는 120%, C_{max} 는 61% 가 증가했다. 모든 환자는 이 약을 부착하는 동안 핫팩, 전기담요, 전열램프, 태닝램프, 강한 일광욕, 뜨거운 물병, 사우나, 장시간 온탕욕, 가온 물침대 및 뜨거운 욕조 스파 목욕과 같은 외부 열원에 노출되지 않도록 해야 한다. 열이 이 약의 흡수를 증가시켜 혈중농도를 높이므로 이상반응이 나타나기 쉽다.
- 3) 이 약은 운전이나 기계조작과 같은 잠재적으로 위험한 작업을 수행하는데 필요한 정신적 또는 육체적 능력에 장애를 줄 수 있으므로 이 약을 투여 받은 환자들은 이 약의 이상반응에 대한 내성이 있는 경우가 아니면 자동차 운전이나 위험한 기계조작을 하지 않도록 주의한다.
- 4) 이 약을 마약성 진통제의 투여경험이 없는 환자에게 투여 시 매우 드물게 중증 호흡억제, 사망 사례가 보고되었다. 마약성 진통제 투여경험이 없는 환자는 이 약의 최저 용량으로 치료를 시작할 경우에도 생명을 위협하는 중증 호흡억제의 위험성이 있으므로 투여하지 않는다. 고령이거나 간장애 또는 신장장애가 있는 경우에는 특히 주의한다. 내약성 발달 경향은 개인마다 매우 다양하게 나타난다.
- 5) 이 약 투여 중 언제라도 호흡억제가 발생할 수 있으므로 신중히 투여하고, 이 약 제거 후 20~27시간에도 상당량이 피부로부터 흡수(펜타닐 농도가 50%정도로 감소되는데 약 20~27시간 소요)되므로 호흡억제가 지속될 수 있다. 따라서 호흡억제가 발생한 환자는 호흡이 안정화 될 때까지 진정의 정도와 호흡수를 관찰해야 하며 이 약을 제거한 후에도 적어도 24시간, 또는 임상증상에 따라 그 이상 환자를 관찰해야 한다.
- 6) 이 약은 수면무호흡증후군(중추수면무호흡 포함)과 저산소증(수면관련 저산소증 포함)을 야기할 수 있으며 발생 위험은 용량의존적으로 증가한다. 수면무호흡증 발생 혹은 기존 증상 악화 여부를 지속적으로 평가해야 하며, 이 경우 약물 용량을 서서히 감량 혹은 중단을 고려해야 한다.
- 7) 이 약은 간에서 대사되어 비활성 대사체로 전환되므로 간장애 환자에서는 이 약의 소실속도가 감소될 수 있다. 간장애 환자에게 이 약을 투여할 때는 독성을 주의깊게 관찰해야 하며 필요한 경우에는 감량해야 한다.
- 8) 이 약이 신장에서 미대사체로 배설되는 양은 흡수량의 10 % 미만에 불과하며, 모르핀과는 달리 신장을 통해 배설된다고 알려진 활성 대사체가 없다. 신장애 환자에게 이 약을 투여할 때는 독성을 주의깊게 관찰해

야 하며 필요한 경우에는 감량해야 한다. 신기능 장애가 펜타닐의 제거에 임상적으로 의미있는 영향을 미치지 않을 것으로 예상되지만, 이러한 환자집단에서 펜타닐의 약동학이 평가되지 않았기 때문에 주의가 권고된다. 치료적 유익성이 위해성을 상회하는 경우에만 투여를 고려해야 한다.

9) 약동학 모델에 근거할 때 이 약의 용출율과 피부투과율은 온도 의존적이므로 이론적으로 체온이 40 ℃인 환자의 경우 이 약의 혈중농도가 1/3정도 증가된다. 따라서 이 약을 투여한 뒤 발열을 나타내는 환자에 대해서는 이 약에 의한 이상반응을 주의깊게 관찰해야 하며 필요한 경우에는 감량해야 한다.

10) 이 약은 오디괄약근 연축을 유발할 수 있으므로, 급성체강염 및 담도질환 환자는 주의깊게 투여해야 한다. 이 약과 같은 마약성 진통제는 혈청 아밀라아제 농도를 증가시킬 수 있다.

11) 의사는 육체적 의존성에 대한 염려로 인해 심한 통증처치에 적절한 양의 마약을 사용하는 것을 주저해서는 안된다.

12) 다른 마약성 진통제와 마찬가지로, 이 약은 위장관의 평활근 긴장을 증가시키고 수축력을 감소시켜 위장관 통과시간의 지연을 일으켜 변비를 유발할 수 있다. 변비는 마약성 진통제 사용 시 흔히 보고되는 이상반응이므로 의사는 환자에게 변비를 예방하는 방법을 알려주어야 하고, 완하제의 예방적 사용을 고려해야 하며, 만성변비증상이 있는 환자는 더 큰 주의를 기울여야 한다. 만약 마비성 장폐색증이 나타나거나 의심되면, 이 약의 투여를 중단해야 한다.

13) 대부분의 환자는 72시간 간격으로 투여했을 때, 적절한 진통효과를 나타낸다. 일부 환자에서는 이러한 투여주기를 따를 때, 적절한 진통효과가 나타나지 않아 48시간 간격으로의 적용이 필요할 수도 있으나, 72시간 투여 요법을 유지하기 위해 투여 간격을 변경하기 전에 이 약의 용량을 증가시키는 방안을 검토해야 한다.

14) 패취 이동에 의한 사고성 약물노출: 패취를 부착한 사람과 신체적으로 가까운 접촉을 하거나 침대를 공유하는 과정에서 패취를 부착하지 않은 사람(특히 소아)의 피부로 펜타닐 패취가 우연히 옮겨지게 되어, 패취를 부착하지 않은 사람이 아편양제제에 노출될 수 있다. 사고성 패취 이동이 발생한 경우, 그 패취를 즉시 제거하도록 알려야 한다.

15) 세로토닌 증후군: 이 약을 세로토닌 신경전달물질계에 영향을 주는 약물과 함께 투여하는 경우, 주의가 필요하다. 선택적 세로토닌 재흡수 억제제, 세로토닌-노르에피네프린 재흡수 억제제, 특정 근이완제(예: 사이클로벤자프린, 메텍사론)와 같은 세로토닌성 약물과 병용투여 및 세로토닌 대사를 방해하는 약물(MAO 억제제 포함)과 병용투여시 잠재적으로 생명을 위협하는 세로토닌 증후군이 발생할 수 있으며, 이는 권장용량 범위 내에서 발생할 수 있다. 세로토닌 증후군은 정신상태 변화(예: 초조, 환각, 혼수), 자율신경불안증(예: 빈맥, 불안정혈압, 고열), 신경근이상(예: 과다반사, 협동장애, 경직), 위장관증상(예: 구역, 구토, 설사)을 포함한다. 만약, 세로토닌 증후군이 의심된다면, 이 약을 중단해야 한다.

16) 아편유사제 유발성 통각과민: 아편유사제 유발성 통각과민은 마약성 진통제에 대한 노출이 안정적이거나 증가함에도 불구하고 통증 인지가 증가하는 마약성 진통제에 대한 역설적인 반응이다. 동일한 진통 효과 또는 재발성 통증 치료를 위해 마약성 진통제의 증량이 요구되는 내성과는 다르다. 아편유사제 유발성 통각과민은 질병진행의 근거 없이 통증 증가, 광범위해진 통증(예: 덜 국소적인 통증), 또는 일반적인(비-통증성) 자극에 의한 통증(무해 자극 통증)으로 나타날 수 있다. 아편유사제 유발성 통각과민이 의심될 경우 가능하다면 마약성 진통제 용량을 감량하거나 용량을 서서히 낮추어 가면서 투여 중단을 고려할 수 있다.

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) 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.

2) 이 약을 포함한 마약성 진통제는 신경근육차단제의 효과를 증강시켜 과도한 호흡억제를 일으킬 수 있다.

3) 이 약은 청소율이 큰 약물로 주로 시토크롬 P450 3A4 효소에 의해서 대사되므로, 이 효소의 억제제(리토나비르, 케토코나졸, 이트라코나졸, 트로레안도마이신, 클래리스로마이신, 넬피나비르, 네바조돈, 베라파밀, 딜티아젬, 아미오다론, 에리스로마이신, 시메티딘 등)와 병용투여 시 이 약의 혈중농도가 증가하여 치료효과와 이상반응이 증가 또는 지속될 수 있으며 중증 호흡억제가 나타날 수 있으므로 주의해야 한다.

①임상적 영향

- 강력한 CYP3A4억제제와 이 약의 상호작용은 약한 또는 중등도의 CYP3A4억제제와의 상호작용보다 더 클것으로 예상된다.

- 중등도 CYP3A4억제제를 포함해서 CYP3A4억제제와 펜타닐 패치의 병용 투여 후 중대한 호흡저하가 보고된 바 있다.

- CYP3A4억제제와 장기적으로 투여되는 펜타닐 패취와의 상호작용은 알려져 있지 않지만, 단기적으로 투여되는 정맥 주사와의 상호작용보다 클 수 있다.

- 약하거나, 중등도 혹은 강력한 CYP3A4억제제와 펜타닐 정맥주사의 병용 투여 이후, 펜타닐의 청소율 감소는 플루코나졸과는 19%, 보리코나졸과는 25%였으나, 리토나비르(강력한 CYP3A4 억제제)는 펜타닐 정맥주사와 병용 시 펜타닐의 청소율이 평균 67% 감소하였다.

② 병용투여 시점

- 치료적 유익성이 증가된 이상반응의 위험성을 상회하지 않는 한 이 약과 CYP3A4억제제의 병용 투여는 권장되지 않는다.

- 일반적으로, CYP3A4억제 효과의 지속기간이 다양하기 때문에 첫 번째 펜타닐 패취는 CYP3A4 억제제의 투여를 중단한 후 최소 2일이 지난 이후에 투여한다.

- 첫 번째 펜타닐 패취를 투여하기 전에 CYP3A4 억제제의 활성성분의 반감기와 억제 효과의 지속기간에 대한 정보가 확인되어야 한다.

- 이 약을 투여받는 환자가 CYP3A4 억제제를 투여받아야 하는 경우, CYP3A4 억제제는 이 약의 마지막 패취를 제거한 후 최소 1주일을 기다린 이후에 투여한다.

- 이 약과 CYP3A4 억제제의 병용이 불가피한 경우, 펜타닐의 치료효과와 이상반응(특히 호흡억제)의 증가 또는 지속에 대한 증상 또는 징후에 대하여 면밀하게 관찰해야 하며, 필요한 경우 이 약의 용량을 줄이거나 투여를 중단해야 한다.

시토크롬 P450 3A4 유도제(리팜피신, 카르바마제핀, 페노바르비탈, 페니토인)와 병용투여 시 펜타닐 혈중 농도 및 치료효과가 감소될 수 있다. 시토크롬 P450 3A4 유도제의 투여를 중단한 이후에는 유도제의 효과가 점차적으로 감소하고 펜타닐 혈중농도가 증가될 수 있다. 이는 치료효과와 이상반응을 모두 증가 또는 지속시킬 수 있으며, 중대한 호흡억제를 유발할 수 있다. 이러한 상황에서는 주의 깊은 관찰과 필요하다면 용량 조정이 이루어져야 한다.

4) MAO억제제는 마약성 진통제와 병용투여 시 고혈압 또는 저혈압 위기가 동반되는 중추신경 흥분 또는 억제를 일으킬 수 있으므로 MAO억제제를 투여 중이거나 투여중단 후 2주 이내의 환자는 이 약과의 병용을 금한다.

5) 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.

6) 펜타닐과 선택적 세로토닌 재흡수 억제제, 세로토닌-노르에피네프린 재흡수 억제제와 같은 세로토닌성 약물 또는 세로토닌 대사를 방해하는 약물(MAO 억제제 포함)의 병용투여는 잠재적으로 생명을 위협하는 세로토닌 증후군의 위험성을 증가시킬 수 있다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

① 랫드를 이용한 동물실험에서 펜타닐 주사제를 정맥주사한 경우 배자독성과 평균분만시간의 증가가 나타났으나, 기형발생은 나타나지 않았다. 임신 6일부터 수유 3주까지 랫드에게 정맥주사한 실험에서는 새끼의 상당한 체중감소 및 생존율 저하가 나타났다. 또한, 체표면적당 사람 용량의 약 0.4배, 1.6배에 이르는 용량에서 동물의 신체발달지표의 변화 및 일시적인 행동발달의 변화가 나타났다.

뉴질랜드 토끼에게 펜타닐을 정맥주사한 실험에서는 태자의 체중감소가 나타났는데, 이는 모체독성에 의한 것으로 보이며, 배·태자 발달에 대한 독성은 나타나지 않았다.

② 임부에서의 이 약의 사용에 대한 충분한 결과는 없다. 그러나 동물 시험 결과, 생식독성이 관찰되었다. 마취제로 펜타닐을 정맥투여하였을 때, 임신 중에 펜타닐이 태반을 통과한다고 보고되었으나, 사람에 대한 잠재적인 위험성은 알려져 있지 않다. 임신 중 이 약의 장기투여 시 신생아의 일시적인 호흡억제, 행동변화, 신생아금단증후군(neonatal withdrawal syndrome)이 나타날 수 있다. 분만 중 펜타닐 주사제를 빠르게 정맥주사 또는 경막외 투여하는 경우 신생아의 호흡억제나 신경학적 저하증상은 예상보다는 많지 않았다. 정맥주사 시 신생아에게 일시적인 근육경직이 나타났다.

③ 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성에게는 치료상의 유익성이 위험성을 상회한다고 판단되는 경우에만 투여한다. 이 약은 급성 또는 수술 후 통증 조절 목적으로 사용할 수 없으므로, 출산, 분만 중에는 투여하지 않는다. 게다가, 펜타닐은 태반을 통과하므로, 출산 중 이 약의 투여는 신생아 호흡억제를 유발할 수 있다.

2) 수유부

이 약은 모유 중으로 이행되고 수유 중인 신생아에게 진정/호흡 억제를 일으킬 수 있으므로 수유부에게 이 약을 투여할 경우에는 수유를 중단한다.

8. 소아에 대한 투여

18세 미만의 소아 및 청소년에 대한 안전성은 확립되어 있지 않으므로 투여하지 않는다(이 약을 투여한 일부 소아에서 생명을 위협하는 중증 호흡억제가 나타났다.).

9. 고령자에 대한 투여

펜타닐 주사제를 고령자에게 정맥주사한 약동학 예비시험결과에 따르면 60세 이상의 환자에서는 펜타닐의 청소율이 현저히 감소하며 반감기가 연장되고 젊은 사람에 비해 약물에 민감하게 반응하나, 경피투여 시에는 이러한 상관성이 아직 밝혀져 있지 않다. 고령자, 약액질 환자, 쇠약한 환자들은 몸에 저장된 지방이 적고 근육소모가 많으며 청소율의 변화로 인해 정상인과 다른 약동학적 성질을 나타낼 수 있으므로, 이 약의 초기용량은 기존에 경구용 모르핀으로 환산하여 1일 135 mg 이상 혹은 이에 상응하는 다른 마약을 투여 받던 환자가 아니면 이 약 25 $\mu\text{g}/\text{hour}$ 이상의 용량으로 시작해서는 안된다. 고령자의 경우, 이 약의 독성에 대한 증상을 신중하게 모니터링해야 하며, 필요시에는 용량을 감량하여 투여한다.

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 이 약의 제거를 포함하는 적절한 처치를 한다. 호흡억제를 완화하기 위해서 날록손 등의 마약길항제를 투여할 수 있으나, 이 약에 의한 호흡억제의 지속시간이 마약길항제의 작용시간보다 더 길게 지속될 수 있다. 다시 중독현상(re-narcotization)이 발생할 수 있으므로 마약길항제의 투여 후에도 충분히 관찰해야 하고, 투여간격도 신중히 결정되어야 한다. 마약길항제의 반복 투여 또는 지속적인 주입이 필요할 수 있다. 만약 호흡억제가 근강직과 연관되어 나타나면, 조절호흡이나 보조호흡을 위해 신경근육차단제의 투여가 필요할 수 있다.

② 체온과 체액의 공급을 적절하게 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

1) 이 약의 최저 용량 12 $\mu\text{g}/\text{hour}$ 는 125 $\mu\text{g}/\text{hour}$ 와 구분하기 위하여 12 $\mu\text{g}/\text{hour}$ 으로 표시되며, 실제용량은 12.5 $\mu\text{g}/\text{hour}$ 이다.

2) 이 약은 밀봉된 패취 형태로 공급되며, 밀봉상태가 파손된 경우에는 사용해서는 안된다. 사용 전 패취의 손상 여부를 확인한다. 이 약을 변형(분할, 절단, 손상 등)해서는 안되며, 변형된 약은 사용해서는 안된다.

3) 패취 교체시기 및 방법

①이 약을 부착하는 날짜와 시간을 기록하여 교체 시기를 확인할 수 있도록 한다. 각 패취는 3일(72시간)동안 지속가능한 약물이다. 매 3일마다 패취를 교체하되, 같은 시간대에 교체한다. 새로운 패취를 부착하기 전에 이전 패취를 먼저 제거한다. 두 장 이상의 패취를 사용하는 경우에는 동시에 모든 패취를 교체한다.

4) 파우치에서 개봉

①이 약은 밀봉 상태에서 개봉한 후 즉시 부착해야 한다. 파우치에서 이 약을 꺼내기 위해서 파우치에 화살표로 표시된 파인 홈을 모서리에 위치시킨다. 홈에서 파우치를 접은 후, 파우치를 조심스럽게 찢는다.

②파우치 양쪽을 손으로 잡고 책을 펴듯이 포장을 펼쳐 개봉한다. 이 약 뒷면에 붙어 있는 필름은 가운데가 트여서 두 개로 분리된다. 이 약을 가운데에서 접어 양쪽 필름을 각각 제거한다.

5) 패취 부착

①이 약의 접착면에 손을 대지 않도록 한다.

②손바닥으로 30초 정도 가만히 눌러 이 약을 피부에 부착하고, 이 약의 가장자리가 잘 부착되었는지 확인한다.

③이 약을 사용한 후에는 깨끗한 물로 손을 씻는다.

6) 패취 제거

①이 약을 사용한 후 피부에서 떼어내자마자 접착면끼리 서로 겹치도록 접고 나서, 다시 원래의 파우치에 넣어 파우치와 함께 다른 사람의 손이 닿지 않는 곳에 주의하여 버린다. 사용하지 않은 약은 약국이나 병원에 반환해야 한다.

②사용한 패취는 소아의 시야 및 손이 닿지 않는 곳에 두어야 한다. 사용한 패취라도 소아에게 치명적일 수 있다.

③이 약을 사용한 후에는 깨끗한 물로 손을 씻는다.

7) 펜타닐 패취를 사용하고 있는 환자에 있어 다른 펜타닐 패취로 바꾸는 것이 가능한 지를 보증할 수 없으므로 전문가와의 상담 없이 다른 펜타닐 패취로 변경하지 않도록 한다.

8) 이 약의 오·남용은 과량투여로 이어질 수 있고 사망에 이르게 할 수도 있다. 마약을 오·남용할 소지가 있는 환자의 경우 방출 조절이 되는 제형의 마약을 적절히 투여할 수 있으나 이 경우 이러한 환자에 대해 오·남용 또는 중독의 징후가 있는지 모니터링 하도록 한다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 이 약은 개개 개봉되지 않은 포장된 상태로 실온(1-30℃)에서 보관해야 한다.
- 2) 소아의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다. 소아가 우발적으로 접촉할 수 없도록 주의를 기울여야 한다.
- 3) 약물의 우발적 섭취, 오·남용의 위험을 줄이기 위하여 타인의 손이 닿지 않는 안전한 곳에 이 약을 보관하도록 환자에게 알린다.

13. 기타

In vitro 시험에서, 펜타닐은 다른 아편양 진통제와 마찬가지로 대사가 활성화되었을 때, 세포독성을 나타내는 농도에서만 포유류 배양세포 시험에서 변이원성효과를 보였다. 펜타닐은 in-vivo 설치류 시험과 박테리아를 이용한 시험에서 변이원성효과를 나타내지 않았다. 랫드를 대상으로 한 2년간의 발암성 연구에서 펜타닐의 피하 용량을 33µg/kg/day(수컷) 또는 100µg/kg/day(암컷) 까지 증가시켰을 때, 펜타닐은 종양 발생률의 증가와 연관성이 없었다 (이 용량은 AUC_{0-24hr} 비교를 근거로 환산하면, 100µg/h의 패취제를 부착시 사람의 일일 노출량의 각각 0.16, 0.39 배이다.) 일부 암컷 랫드를 대상으로 한 시험에서 배아사망을 뿐만 아니라 수태능의 감소를 보였다. 이러한 결과는 모체독성과 관련되어 있으며, 배아발생에 대한 약물의 직접적인 효과는 아니다. 초기형성 효과에 대한 증거는 없었다.

복귀돌연변이시험(Ames test), 랫드의 간세포에서 비정기적 DNA 합성(unscheduled DNA synthesis)시험, BALB/c-3T3 형질전환(transformation) 시험, 사람의 림프구에 대한 시험, in vitro CHO 염색체 이상(chromosomal aberration)시험 등에서 이 약은 변이원성의 증거를 보이지 않았다. 마우스 림포마시험에서는 사람이 만성적으로 이 약을 사용할 경우 얻어지는 혈중농도의 2,000배 이상이 되는 펜타닐 농도에서 그리고 특히 대사가 활성화된 상태에서만 변이원성이 관찰되었다.