

1. 경고

- 1) 이 약은 과량의 약물이 용출되지 않도록 씹거나 부수지 말고 그대로 복용한다. 씹거나 녹이거나 부수면 특히 마약성 진통제를 처음 투여하는 환자에게 치명적일 수 있다.
- 2) 이 약 60 mg, 80 mg 정제는 마약성 진통제에 내성이 있는 환자에게만 사용한다. 60 mg, 80 mg 정제를 이전에 마약성 진통제에 노출된 경험이 없는 환자에게 사용할 경우 치명적인 호흡 억제를 야기할 수 있다.
- 3) 마약류와 벤조디아제핀계 약물 및 벤조디아제핀 유사 약물 등과 같은 진정제 또는 알코올을 포함하는 중추신경계억제제의 병용투여는 깊은 진정, 호흡억제, 혼수 및 사망을 초래할 수 있다. 이러한 위험성 때문에, 마약류와 이러한 진정제의 병용투여는 적절한 대체 치료방법이 없는 환자의 경우에 한하여 처방하도록 한다. 이 약과 마약류 또는 이러한 진정제의 병용투여가 결정되면 최저 유효용량으로 최단기간 처방하도록 하고 호흡억제 및 진정의 징후와 증상에 대해 환자를 면밀히 추적 관찰하도록 한다. 이런 증상을 인지하여야 함을 환자 또는 보호자에게 강하게 주지시켜야 한다. (6. 상호작용항 참고)

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것.

- 1) 옥시코돈에 과민증의 병력이 있는 환자
- 2) 호흡저하 환자나 생명을 위협하는 호흡저하 위험이 증가된 환자
- 3) 급성 또는 중증의 천식, 탄산과잉증인 환자
- 4) 마비성 장폐쇄증 및 위장관계 폐색으로 확진되었거나 의심되는 환자
- 5) 중증의 만성폐쇄성폐질환, 폐성심

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.

- 1) 호흡저하 환자 : 호흡저하는 내성이 없는 환자에게 다량의 초기 부하량을 투여하였을 때, 특히 노약자에게 나타나기 쉽고, 또 마약성 진통제를 다른 호흡저하 약물과 병용투여하였을 때 문제가 된다.

만성 폐쇄성 폐질환이나 폐질환 환자, 호흡기능이 현저히 저하된 환자, 저산소혈증, 과탄산혈증, 또는 호흡기능저하 증상이 있던 환자 등에 사용할 때는 주의한다. 이러한 환자에게는 치료용량이라 하여도 무호흡 정도까지 호흡능력을 저하시킬 수 있으므로, 다른 비마약성 진통제로 약물을 교체하는 것을 고려하거나 최저유효용량에서 철저한 감독 하에 사용하여야 한다.

- 2) 두부손상 환자 : 마약성 약물의 호흡저하 작용은 이산화탄소 저류와 이차적인 뇌척수액 압력의 증가를 포함하며, 두부손상, 두개강내 병소, 또는 다른 원인으로 인한 두개강 내압 상승으로 인해 현저히 악화될 수 있으므로 이 약으로 초회투여시 진정 및 호흡 저하 증상을 관찰해야 한다. 이 약물은 동공반응과 의식 반응을 나타내어 두부손상 환자의 두개강 내압이 더 상승하였음을 알려주는 신경학적 징후를 차폐할 수도 있다.

- 3) 저혈압 : 다른 마약성 진통제들과 마찬가지로 이 약물은 혈관운동상태를 악화시킬 수 있는 페노치아진 또는 전신마취제 등의 CNS 저해제와 함께 투여한 후 또는 혈압유지를 위한 각 개인의 능력이 혈액량 고갈에 의해 악화되었을 경우에 중증의 저혈압을 유발할 수 있다. 이 약물은 외래 환자에서 기립성 저혈압 및 실신 등의 심각한 저혈압을 일으킬 수 있다. 또 다른 마약성 진통제와 마찬가지로 약물로 인한 혈관확장효과가 심박출 및 혈압을 더 낮출 수 있기 때문에, 순환기계 속이 있는 환자에게는 주의하여 사용한다.

- 4) 다음과 같은 경우에는 잠재적 위험성을 증가시킬 수 있으므로 주의하여 사용한다. : 급성 알코올 중독, 부신피질부전증(예를 들면, 애디슨병), CNS 억제 또는 혼수, 진전 헛소리, 허약자, 호흡저하와 관련된 후측만증, 점액수종 또는 갑상선기능부전증, 전립선비대 또는 요도관협착, 중증의 간, 폐 및 신기능 장애, 중독정신병

- 5) 이 약물의 투여에 의해 급성 복통 환자의 진단 또는 임상적 경과를 은폐할 수 있으므로 주의한다.

- 6) 이 약물은 경련성 장애가 있는 환자에게 경련을 악화시킬 수 있으며, 어떤 임상적 상황에서 발작을 유발하거나 악화시킬 수 있다. 이 약을 투여하는 동안 발작 장애 이력이 있는 환자는 발작 조절이 악화되는지 모니터링한다.

- 7) 위장관 질환 : 마비성 장폐쇄증을 포함한 위장관 폐색이 있는 환자에게 이 약의 사용을 금지한다. 옥시코돈은 오디괄약근의 경련을 유발할 수 있으므로 급성 채장염을 포함한 담관계 질환 환자에게 사용할 때

는 주의한다. 옥시코돈과 같은 아편계 약물은 혈청 아밀라제 농도를 상승시킬 수 있다.

8) 내성 및 신체적 의존성 : 내성은 진통작용과 같은 효과를 유지하기 위해 용량증가가 필요하다는 것을 의미한다(질병의 진전이나 외인의 변동이 없는 경우). 신체적 의존성은 갑작스러운 약물중단후나 길항약 투여시 금단증상의 발현을 의미한다. 신체적 의존성 및 내성은 지속적인 마약성 진통제 요법시 드물게 나타난다.

옥시코돈 최소량으로 치료를 받는 대부분의 환자에게는 유의성이 있는 내성이 나타나지는 않는다. 그러나 일부 암 환자는 약간의 내성이 생길 수 있고, 지속 요법시 통증 조절을 위해 점점 더 많은 용량의 이 약을 필요로 하게 된다. 질병의 진전에 따른 이차적인 통증 증가로 인한 것이든 또는 약리학적 내성의 결과로 인한 것이든 관계없이 통증 완화와 이상반응 간의 허용할 수 있는 균형을 유지하기 위해 환자의 용량을 조절함으로써 통상 용량을 안전하게 늘릴 수 있다. 용량은 환자 개인의 진통 반응 및 이상반응에 대한 내약성에 따라 선정해야 한다. 마약성 약물의 진통효과에 대한 내약성은 통상 변비를 제외한 이상반응에 대한 내약성과 평형을 이룬다. 신체적 의존성은 갑자기 투약을 중단한 환자에 대한 금단증상으로 나타나거나, 날룩손, 날메펜, 또는 혼합 효능/길항작용 진통제(예, 펜타조신, 날부핀, 부토르파놀)와 같은 아편 길항작용이 있는 약물의 투여로 인해 촉진될 수 있다.(‘11. 과량투여시의 처치’ 항목 참조). 만일 신체적 의존성이 있는 환자에게 갑자기 투약을 중단한다면, 금단증상이 나타날 수 있다.

마약의 금단증상은 다음 증상의 일부 혹은 전부로 특징지어 진다: 불안, 유루증, 콧물, 하품, 발한, 오한, 근육통 및 동공확대. 다음과 같은 증상이 발생할 수도 있다: 자극과민성, 불안, 요통, 관절통, 쇠약, 복부경련, 불면, 구역, 식욕부진, 구토, 설사 또는 혈압, 호흡 또는 심박상승.

만일 금단증상이 나타나면 서서히 감량하여 재설정된 용량으로 대증요법과 함께 처치한다. 일반적으로, 마약성 진통제는 갑자기 중단하지 않는다.

9) 알코올 및 남용 약물과의 상호작용 : 이 약은 알코올, 다른 마약성 약물, 또는 중추신경계 저하 작용을 나타내는 약물과 함께 사용할 때에 부가 작용을 나타낼 수 있다.

10) 약물 및 알코올 중독자 : 이 약은 중독성 장애의 치료에 대해 승인된 용법이 없다. 약물 및 알코올 의존성이 있는 환자에 대한 적절한 용법은 마약성 진통제를 필요로 하는 통증조절에 사용하는 것이다.

11) 연하곤란 및 위장관 폐색의 위험성: 이 약에 대한 시판 후 조사에서 질식, 구역질, 목 막힘, 역류 등 연하곤란이 보고되었다. 입 안에 놓기 전에 미리 물에 담그거나 핥지 않도록 하고 또한, 그 외에 이 약이 젖지 않도록 주의한다. 입안에 넣고 즉시 완전하게 삼킬 수 있도록 한 번에 한 개의 정제를 충분한 물과 함께 복용하도록 한다. 드물게 장폐색 및 게실염의 악화가 보고되었으며, 이중 어떤 경우에는 정제를 제거하기 위해 의료적 중재가 필요하였다. 식도암 또는 대장암과 같은 위장관 장애가 있는 환자는 이런 합병증이 발생할 위험이 더 크다. 삼키는데 어려움을 겪거나 위장관 장애가 있는 환자는 다른 진통제의 사용을 고려한다.

12) 옥시코돈과 같은 아편효능제는 시상하부-뇌하수체-부신(HPA) 또는 시상하부 뇌하수체-성선(HPG) 축(axis)에 영향을 줄 수 있다. 혈청 프로락틴의 증가, 혈장 코르티솔과 테스토스테론의 감소 등의 변화가 나타날 수 있으며, 이러한 호르몬의 변화로 임상증상이 나타날 수 있다.

4. 이상반응

다양한 조건에서 임상시험이 실시되었기 때문에 임상시험에서 관찰된 이상반응 비율은 다른 약물의 임상시험에서의 비율과 직접적으로 비교할 수 없으며, 실제의 이상반응 발생률을 반영하지 못할 수도 있다.

임상상 이 약과 관련된 것으로 생각되는 심각한 이상반응은 다른 마약성 진통제에서 관찰된 것과 마찬가지로, 다음 증상을 포함한다: 호흡저하, 무호흡, 호흡정지, (더 낮은 정도로)순환기계 저하, 저혈압 또는 속.

이 약으로 치료개시시 나타난 심각하지 않은 이상반응은 다른 마약성 진통제와 마찬가지로이다. 이상반응은 용량 의존성이 있었으며, 그 빈도는 용량, 임상상황, 환자의 마약 내성, 개인에서의 특수한 숙주 요인에 따른다. 이들은 마약성 진통제에서 예측되었던 것들로서, 치료를 해야 한다. 가장 흔한 이상반응(>5%)은 변비, 구역, 졸음, 어지러움, 구토, 가려움, 두통, 구갈, 발한 및 무력감이다.

많은 경우에 초기 부하량을 개인에 맞게 설정하고, 용량 적정화를 천천히 시행하며, 약물의 혈장중 농도

변동을 피하도록 함으로써 치료 초기의 이들 이상반응을 최소화할 수 있다. 이들 이상반응 중 다수가 이 약의 치료법이 계속되고, 내성이 생김으로써 강도가 줄거나 없어질 수 있다.

간기능장애(발병률은 알려지지 않음)와 관련하여 SGOT, SGPT 그리고 Al-P의 현저한 증가에 의한 간기능 장애가 일어날 수 있으므로 환자의 상태를 면밀히 관찰한 후 투여해야 한다. 만일 이같은 증상이 관찰되면 약물투여 중지 같은 적절한 저치가 이루어져야 한다

이 약을 속용출성 제제 및 위약과 비교한 임상시험에서 이 약과 속용출성 제제의 이상반응 측면은 비슷하였다. 치료기간중 환자가 적어도 한번 이상 보고하였던 가장 일반적인 이상반응(>5%)은 다음 표와 같다.

	이 약 n=227 환자수 (%)	속용출성 제제 n=225 환자수 (%)	위약 n=45 환자수 (%)
변비	52(23)	58(26)	3(7)
구역	52(23)	60(27)	5(11)
졸음	52(23)	55(24)	2(4)
어지러움	29(13)	35(16)	4(9)
가려움	29(13)	28(12)	1(2)
구토	27(12)	31(14)	3(7)
두통	17(7)	19(8)	3(7)
구갈	13(6)	15(7)	1(2)
무력증	13(6)	16(7)	-
발한	12(5)	13(6)	1(2)

다음 이상반응은 이 약으로 치료를 받았던 환자의 1~5% 사이에서 보고된 이상반응이다. 빈도가 큰 것부터 나열하면, 식욕부진, 신경질, 불면, 발열, 혼란, 설사, 복통, 소화불량, 발적, 불안, 다행증, 호흡곤란, 기립성 저혈압, 오한, 단일수축, 위염, 이상한 꿈, 비정상적 사고, 기관지경련, 기침증가 및 딸꾹질이 있다.

다음 이상반응은 임상시험에 참여하였던 환자의 1% 미만에서 나타났거나 시판후 보고된 것이다.

· 전신 : 우발적 손상, 흉통, 안면부종, 불쾌감, 목의 통증, 통증, 알레르기반응, 약물의존성, 축동, 내성, 아나필락시스 반응

· 심혈관계 : 편두통, 실신, 혈관확장, ST 저하, 저혈압, 심계항진, 심실상성빈맥

· 소화관계 : 연하곤란, 트림, 복부팽만감, 위장관장애, 식욕증진, 구역 및 구토, 구내염, 담도통증, 장폐색, 충치

· 간담도계: 담즙정체, 간효소 증가

· 혈액 및 림프계 : 림프절장애

· 대사 및 영양 : 탈수, 부종, 저나트륨혈증, 말초부종, 부적절한 항이노호르몬분비 증후군, 갈증

· 신경계 : 비정상적 보행, 흥분, 건망증, 이인증, 우울, 감정불안, 환각, 운동과다증, 감각저하, 저긴장, 불쾌감, 감각이상, 발작, 언어이상, 혼미, 이명, 진전, 어지러움, 발작을 수반하지 않거나 또는 수반한 금단증상, 경련, 긴장과도, 불수의적 근수축, 공격성, 통각과민

· 호흡기계 : 기침증가, 인두염, 음성변성, 호흡저하

· 피부 : 피부건조, 낙설, 두드러기

· 감각기계 : 시각이상, 미각도착증

· 비뇨생식기계 : 무월경, 성욕감퇴, 배뇨장애, 혈뇨, 발기부전, 다뇨증, 요저류, 배뇨장애, 남성생식선저하증

또한 이 약의 팽창하는 성질과 하이드로겔화 특성 때문에 다음의 이상반응이 보고되었다.: 질식, 구역질, 역류, 목 막힘, 연하곤란

※ 국내 시판후 조사 결과

① 옥시코돈 염산염(정제)에 대하여, 국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 940명을 대상으로 실시한 사용성적조사 결과, 이상반응 발현율은 22.34%(210/940명)로 보고되었고, 이 중 이 약과 인과관계가 있는 것으

로 조사된 것은 16.91%(159/940명)이다. 변비가 10.32%(97/940명)로 가장 많았고 그 다음으로 구역 5.00%(47/940명), 구토 3.83%(36/940명), 어지러움 2.45%(23/940명), 두통, 무력감이 각각 1.17%(11/940명), 식욕부진, 배뇨곤란이 각각 1.06%(10/940명), 졸음, 설사, 가려움, 소화불량, 불면, 혼란, 복통, 발적, 복부팽만감, 구갈, 불안, 오한, 호흡곤란 등이 1.00% 미만으로 조사되었다. 이중 시판 전 임상시험에서 나타나지 않았던 새로운 이상반응은 없었다.

② 사용성적 조사 결과 여자의 이상반응 발현율(25.77%, 92/357명)이 남자의 이상반응 발현율(20.24%, 118/538명)보다, 간장애가 있는 대상자의 이상반응 발현율(63.16%, 12/19명)이 간장애가 없는 대상자의 이상반응 발현율(21.50%, 198/921명)보다 높은 것으로 조사되었으며, 이는 통계적으로 유의한 차이를 나타내었다.

5. 일반적 주의

1) 마약성 진통제의 오용, 남용 및 전환

이 약은 모르핀타입의 아편효능약이다. 이런 약물들은 약물 남용자와 중독자들에 의해 범죄로 전환되는 약물이다.

옥시코돈은 합법적으로 허가받았거나 불법적으로 제조, 유통되는 다른 아편효능약들과 유사한 형태로 남용될 수 있다. 의사나 약사가 이 약을 처방 또는 조제할 때 오용, 남용 또는 전환의 위험이 증가하는 것에 대해 고려해야 한다.

이 약은 부수고, 씹고, 흡입하거나, 용해시킨 물질을 주사함으로써 남용된다고 보고되어있다. 이런 행위로 마약 성분이 조절되지 않고 전달되어 남용자에게 과량투여와 사망을 불러올 수 있다.

남용, 중독 및 전환에 대한 우려로 적절한 통증관리가 방해받아서는 안 된다. 통증을 적절히 관리하는 환자들에게서 마약성 진통제의 중독으로 발전하는 경우는 드물게 보고되었다. 그러나, 만성 통증 환자들의 중독률을 입증하는 자료는 없다.

2) 정해진 용량을 투여하는 마약성 진통제는 특히 CNS 저해제와 병용투여할 때 특정 환자군에서 좁은 치료역을 나타내므로, 마약성 진통제의 유익성이 호흡저하, 정신상태의 변동 및 기립성 저혈압과 같이 알려진 위험성을 상회하는 경우에만 사용한다. WHO, 미국통증학회 등의 통증관리계획에 따라 비스테로이드성 진통제, 아세트아미노펜과 같은 비마약성 진통제로부터 마약성 진통제까지 적합한 치료를 하면서 각 경우마다 개별화된 처치를 한다.

3) 외래 수술 및 수술후 사용

① 이 약은 예방목적의 진통제(수술후 통증에 대비하여 수술전에 투여하는 것)로 사용해서는 안 된다.

② 이전에 이 약물을 사용한 적이 없는 환자에게 수술 직후(수술후 12~24시간) 통증 관리목적으로 사용하는 것은 안전성이 확립되어 있지 않으므로 투여하지 않는다.

③ 이 약은 수술후 통증이 경증이거나 수일간 지속되지 않는다면 사용하지 말고, 이전에 이 약물을 사용한 적이 있는 환자 또는 수술후 통증이 중등도에서 중증이고 수일간 지속되는 환자에게만 수술 후 통증에 사용한다.

④ 의사는 비경구제에서 경구진통제로 적절하게 교체하기 위하여 개별 용량조절을 해야 한다.

⑤ 이미 이 약을 투여하고 있던 환자에 대한 지속적 진통요법은 사용 치료경과, 병용약물 및 수술로 인한 생리상의 일시적 변화를 고려하여 적절히 용량을 조절한다면 안전하게 지속할 수 있다.

⑥ 이 약과 다른 기타 몰핀양 아편제제들은 장운동을 감소시키는 것으로 알려져 있다. 장폐쇄는 수술후에 흔히 발생하는데 특히 복내 수술후에 더 잘 나타난다. 마약성 진통제를 투여받는 수술후 환자에서 장운동성의 감소를 모니터링하기 위해 주의한다. 표준보조요법을 실시한다.

4) 본 약제는 운전 및 기계조작에 영향을 줄 수 있다.

5) 사고성 약물 노출: 이 약을 사고로 섭취하게 되면, 특히 어린이들에게 옥시코돈의 치명적 과량투여를 일으킬 수 있다.

6) 임상시험에서 혈장중 농도 범위와 통증의 변동도가 넓고, 내성이 발현하기 때문에 혈장중 옥시코돈 측정은 통상 임상적 통증관리에 유용하지 않다. 혈장중 활성 약물농도는 선택되고, 통상의 경우가 아니거나 복잡한 경우에만 유용하다.

7) 크레아티닌 청소율이 저하(<60 mL/분)된 것으로 확진된 신장에 환자에서 옥시코돈의 혈장중 농도는 신기능이 정상인 사람에 비하여 약 50% 정도 높았다. 약물투여는 조심스럽게 시작하여, 임상상황에 따라 용량을 조절한다.

8) 약동학 연구에서 체중보정을 하여도, 마약성 약물을 처음 사용하는 여자가 남자보다 평균 혈장중 약물 농도가 25%까지 높게 나타났고, 마약성 약물의 전형적인 이상반응 빈도가 더 상승하였다. 개별화된 용량을 장기적으로 사용하는 경우, 이 정도 차이는 임상적 의미가 별로 없으며, 임상시험에서 유효성 또는 이상반응에 대한 남/녀 차이는 발견되지 않았다.

9) 마약성 진통제는 만성 비암성통증의 최우선 치료 또는 유일한 치료제가 아니다. 마약성 진통제는 다른 약물 및 치료법에 포함하는 종합적인 치료방법의 부분으로써 사용되어야 한다. 만성비암성통증을 가진 환자는 중독과 약물남용에 대하여 평가 및 모니터링되어야 한다. 투여용량을 조절하도록 의사와 환자는 주기적으로 접촉하여야 한다. 통증관리가이드라인에 따라 치료결과를 결정할 것을 매우 권고하며, 의사와 환자는 치료 목적이 달성되지 않으면 치료의 중단을 결정할 수 있다.

10) 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.

6. 상호작용

1) 이 약과 벤조디아제핀계 약물 및 벤조디아제핀 유사 약물 등과 같은 진정제, 다른 마약성 진통제, 프레가발린과 같은 가바펜티노이드계 약물, 신경안정제, 수면제, 벤조디아제핀계를 포함하는 진정제, 전신마취제, 항정신병약, 항우울제, 페노티아진계 약물, 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 최저유효용량으로 최단기간동안 처방하여야 하고 호흡억제와 진정의 징후와 증상에 대하여 면밀하게 추적관찰하여야 한다.

옥시코돈과 MAO 저해제 사이의 특별한 상호작용은 관찰되지 않았으나, 이 계통의 약물을 복용하는 환자에게 마약성 진통제를 투여할 때에는 주의한다.

2) 아편혼합 효능/길항성 진통제

이 약물과 같이 순수한 아편효능약으로 치료를 받고 있거나, 치료한 환자에게 효능/길항작용 진통제(예를 들면, 펜타조신, 날부핀, 부토르파놀, 부프레놀핀)를 투여할 때는 주의한다. 이러한 경우, 혼합 효능/길항작용 진통제는 옥시코돈의 진통효과를 감소시키거나, 금단증상을 촉진시킬 수 있다.

3) 이뇨제

마약성 진통제는 항이뇨 호르몬의 분비를 유도하여 이뇨제의 효능을 감소시킬 수 있다. 또한 방광 괄약근의 경련, 특히 남성에게는 전립선의 비대를 야기하여 급성 뇨저류를 일으킬 수 있다.

4) 항콜린제

항콜린제 또는 항콜린 활성이 있는 약물과 병용투여하면 뇨저류 및 마비성장폐색을 일으키는 심한 변비가 발생할 수 있다. 이 약과 항콜린성 약물을 병용 투여할 때 위 운동성 감소와 뇨저류의 증상을 잘 관찰한다.

5) 근이완제

이 약을 포함한 마약성 진통제의 사용으로 근이완제의 근육신경 차단작용이 증가하고, 호흡저하도가 증가할 수 있다. 이 약과 근이완제를 같이 투여하는 환자에서 호흡저하의 증후에 대해 관찰하여야 한다.

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

6) Cytochrome P450 동종효소에 영향을 주는 약물

① CYP3A4 억제제

강력한 CYP3A4 억제제인 케토코나졸과 병용투여시, 옥시코돈의 혈장 농도는 유의하게 증가한다. 마크로

라이드계 항생제(예. 에리스로마이신), 아졸계 항균제(예. 케토코나졸), 단백질 분해효소 억제제(예. 리토나비르)와 같은 CYP3A4 억제제에 의한 CYP3A4 활성의 억제는 아편 효과를 지속시킨다. 만약 병용투여가 필요하다면, CYP3A4 억제제를 현재 투여하거나 중단한 환자에게 이 약을 처음 투여할 때 주의를 기울여야 한다. 이런 환자는 자주 평가하여 안정적인 약물 효과를 얻을 때까지 투여량을 조정해야 한다.

② CYP3A4 유도제

약물 대사 효소 유도제인 리팜핀과 병용투여하면 혈장 옥시코돈 농도가 유의하게 감소됨을 보여주는 연구 결과가 보고된 바 있다. 리팜핀, 카르바마제핀, 페니토인과 같은 CYP450 유도제는 옥시코돈의 대사를 유도하여 약물 제거를 증가시킨다. 이는 옥시코돈의 혈장 농도감소, 효능 저하를 일으키고 옥시코돈의 신체적 의존성이 발생한 환자의 금단현상(abstinence syndrome)을 야기할 수도 있다. 만약 병용투여가 필요하다면, CYP3A4 유도제를 현재 투여하거나 중단한 환자에게 이 약을 처음 투여할 때 주의를 기울여야 한다. 이런 환자는 자주 평가하여 안정적인 약물 효과를 얻을 때까지 투여량을 조정해야 한다.

③ CYP2D6 억제제

옥시코돈은 CYP2D6에 의해 옥시몰폰으로 대사된다. 이 경로는 특정 심혈관 약물(예. 퀴니딘) 및 항우울제(예. 플루옥세틴)와 같은 다양한 약물에 의해 차단될 수 있지만, 이로 인해 임상적으로 유의성이 있는 결과가 나타난 적은 없다. 그러나, 이러한 잠재적 가능성에 대하여 주의해야 한다.

7) 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(SSRI), 세로토닌-노르에피네프린 재흡수 억제제(SNRI)와 같은 세로토닌 제제와 옥시코돈의 병용투여 시 세로토닌 독성을 유발할 수 있다. 세로토닌 독성의 증상의 예는 다음과 같다: 정신상태 변화(예. 불안, 환각, 혼수상태), 자율신경 불안정(예. 빈맥, 혈압 불안정, 고열), 신경근 이상(예. 반사항진, 운동실조, 경직) 및 위장관계 증상(예. 구역, 구토, 설사). 옥시코돈은 주의하여 사용되어야 하고 이러한 약물들을 사용하는 환자에게는 용량을 줄여야 할 수도 있다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

임부에게 적절하고도 잘 관리된 임상시험을 시행한 적은 없다. 문헌에서 제한된 사람 결과를 바탕으로, 옥시코돈은 선천성 기형의 위험을 증가시키지는 않는다. 동물의 생식 및 발달 독성학 연구에서 태아에게 해로운 작용을 나타내었다는 증거는 없었다. 동물에 대한 생식독성시험 결과로 항상 인체의 반응을 예측할 수는 없으므로, 이 약물은 임상적으로 꼭 필요할 때에만 임부에게 사용할 수 있다.

2) 출산에 미치는 영향

마약성 약물은 신생아에게 호흡저하를 유발할 수 있으므로 출산직전이나 출산중에 사용하는 것을 권장하지 않는다.

장기간 옥시코돈을 복용해 온 임부의 신생아는 출산 또는 수유시 호흡억제와 금단증상이 나타날 수 있다. 아편은 태반을 통과하며 호흡 저하를 유발할 수 있고, 신생아에게 정신 생리학 영향을 줄 수 있다. 이 약은 속효성 진통제나 다른 진통제의 사용이 더 적절하면, 출산 직전의 여성에서 사용하는 것을 권장하지 않는다. 때때로 마약성 진통제는 일시적으로 자궁 수축의 강도, 기간 및 빈도를 줄이는 작용으로 인해 분만을 연장시킬 수 있다. 그러나 이러한 효과는 일관되지 않고 분만을 단축시키는 경향이 있는 자궁 경부의 팽창 속도 증가에 의해서 상쇄될 수 있다.

분만하는 동안 마약성 진통제를 투여한 임부의 신생아는 호흡 억제가 나타나는지 주의깊게 관찰한다. 날록손 또는 날메펜과 같은 특정한 아편 길항제는 신생아에서 마약성 약물로 야기되는 호흡저하를 회복시킨다.

3) 수유부

옥시코돈은 유즙중에서 저농도로 발견되었다. 모체에 대한 약물투여를 중단하였을 때 수유를 받는 영아에게서 금단증상이 나타날 수 있다. 옥시코돈은 영아에게 진정과 호흡억제 작용을 일으킬 수 있으므로 이 약물을 복용하고 있을 때는 수유를 하지 않는다.

4) 신생아의 금단증상

임신 중 임부의 장기간 옥시코돈의 사용은 금단증상과 함께 태아에게 영향을 줄 수 있다. 신생아 금단증후군은 과민성, 과행동성 및 이상 수면 패턴, 높은 톤의 울음, 진전, 구토, 설사, 체중 미달 등으로 나타난다. 발병, 기간 및 신생아 금단 증후군의 정도는 사용 약물, 사용 기간, 임부의 마지막 사용 용량, 신생아의 약

물 제거 속도에 따라 달라진다. 성인과 달리 신생아의 아편 금단증후군은 생명을 위협할 수 있으므로 신생아학 전문가에 의해 개발된 프로토콜에 따라 치료해야 한다.

8. 소아에 대한 투여

이 제형에 대하여 18세 이하의 소아에 대한 유효성 및 안전성은 확립되어 있지 않다.

9. 고령자에 대한 투여

고령자(65세 이상)에 대한 약동학 연구에서, 옥시코돈의 청소율은 약간 감소한 것으로 나타났다. 청년에 비하여 옥시코돈의 혈장 농도는 약 15% 정도 증가하였다. 이 약의 임상시험에서 총피험자(445명)중 148명(33.3%)은 65세 이상(75세 이상 포함)이고 40명(9.0%)은 75세 이상이였다.

적절한 초회투여량 및 용량적정화를 시행한 임상연구에서 이 약을 투여받은 고령자 환자들은 이상반응 상승이나 예측하지 못하였던 이상반응이 발생하지 않았으므로, 사용량 및 투여간격이 고령자 환자에게 적당하였다. 다른 마약성 약물과 마찬가지로 허약자나 내성이 없는 환자에게는 초회투여량을 1/3~1/2로 감소시켜야 한다.

내성이 없는 환자에게 과량의 초기용량을 투여했을 때, 또는 호흡억제를 일으키는 다른 약물과 병용투여했을 때, 호흡억제는 노약자에게 주된 위험이다. 이러한 환자에서 신중하게 용량을 조절한다.

10. 직장투여

이 약을 직장으로 투여해서는 안된다. 건강한 지원자에 대한 직장투여 연구에서 AUC 및 Cmax가 유의성이 있게 높게 나타났다.

11. 과량투여시의 처치

급성 과량투여는 호흡저하, 혼미와 혼수로 발전하는 졸림, 골격근 이완, 차고 끈적끈적한 피부, 동공축소가 나타날 수 있고, 폐부종, 서맥, 저혈압, 일부 또는 완전한 기도 폐색, 불규칙적인 코골음 및 사망이 나타나는 경우도 있다. 과량 투여 상태에서 심각한 저산소증에 의해 동공 축소보다 뚜렷한 동공 확대가 나타날 수 있다.

과량복용으로 인한 사망은 부서진 정제를 복용, 흡입, 주사함으로써 이 약을 오·남용하는 것으로 보고되어 있다. 이 약은 다른 마약성 진통제를 포함해서 다른 CNS 저해제 또는 알코올과 동시에 남용되었을 때, 치명적인 과량복용의 위험이 더 증가한다고 보고되어 있다.

옥시코돈 과량투여시의 처치법으로, 환자의 기도를 유지하고 호흡보조 또는 호흡조절 장치의 설치에 일차적으로 주의를 기울인다. 과량투여시 수반될 수 있는 순환기계 속과 폐부종의 처치를 위하여 산소압이나 맥관압을 포함한 보조적 측정을 고려한다. 심장마비나 부정맥의 경우에는 심장마사지나 세동제거가 필요할 수 있다.

날록손이나 날메펜과 같은 순수한 아편길항제들이 마약성 약물의 과량투여로 인한 호흡저하에 특수 해독제이다. 옥시코돈 과량투여로 인해 이차적으로 나타난 임상적으로 의미가 있는 호흡기계 또는 순환기계 저하가 아닐 경우에 아편길항제를 투여해서는 안된다. 이 약을 포함한 아편길항제에 신체적 의존성이 있는 환자에게, 아편효능의 갑작스럽고도 완전한 역전은 급성 금단증상을 유발할 수 있다. 옥시코돈이 작용하는 기간보다 역전의 기간이 더 짧을 것으로 예상되기 때문에, 자발적인 호흡이 안정적으로 재설정이 될 때까지 환자를 주의 깊게 관찰한다. 이 약은 옥시코돈을 지속적으로 방출하며, 투여 후 24~48시간 또는 이 이상 작용을 하기 때문에 장기적인 모니터링이 필요하다. 만약 아편 길항제들의 반응이 충분하지 못하면, 제품 처방 정보에 따라 추가적인 길항제를 투여해야 한다. 금단증상의 중증도는 신체적 의존성의 정도와 투여한 아편길항약물의 용량에 따라 달라진다. 신체적 의존성이 있는 환자에게 호흡저하를 치료하려면, 길항제의 상용량보다 적은 용량으로 용량적정화하며 주의를 기울여 길항제의 투여를 시작해야 한다. 아편길항 약물의 적절한 사용을 위하여 사용하려는 약물정보를 참조한다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관할 것
- 2) 의약품을 원래 용기에서 꺼내어 다른 용기에 보관하는 것은 의약품 오용에 의한 사고 발생이나 의약품 품질 저하의 원인이 될 수 있으므로 원래의 용기에 보관할 것

13. 기타

1) 약물 남용 및 탐닉 : 이 약은 모르핀과 비슷한 남용 가능성이 있는 μ -효능약이다. 옥시코돈은 진통제로 사용되는 모르핀 및 다른 마약들처럼 남용될 수 있고, 범죄로 전환되어 사용될 수 있다. 약물 탐닉은 강박감에 의해 사용되거나 비의료적 목적으로 사용하고, 위해하거나 위험함에도 불구하고 계속 사용함을 특징으로 한다. 이 약은 적절하게 의료용으로 사용하더라도 중독의 위험성을 가지고 있기 때문에 이 약을 투여 받는 모든 환자는 남용, 중독 증후를 주의깊게 모니터링해야 한다. 약물 탐닉은 여러가지 방법으로 치료 가능하지만 통상 재발한다.

약물 추구는 약물 남용자와 탐닉자에게 매우 일반적인 행동이다.

남용과 탐닉은 신체적 의존성과 내성으로부터 구별되어야 한다. 의사는 모든 탐닉자에 있어 정신적 의존성이 신체적 의존성의 내성 및 증상 모두와 함께 나타나는 것이 아님을 알아야 한다. 뿐만 아니라, 마약성 약물의 남용은 실제적인 정신적 의존성이 없이도 발생할 수 있으며, 때로는 다른 정신작용 약물과 함께 비의료적 목적으로 오용하는 것을 특징으로 한다. 다른 마약성 진통제들과 같이 이 약은 비의료적으로 전환되어 사용되어 왔다. 처방 수량, 빈도, 갱신요청을 포함한 처방정보를 주의깊게 기록 및 유지하여야 한다. 마약성 약물의 남용을 제한하기 위하여 환자를 적절히 평가하고, 처방행위를 적절히 하며, 치료법을 주기적으로 재평가하고 조제와 보관을 타당하게 하는 것이 필요하다.

이 약은 경구용으로만 사용한다. 이 약을 자르거나 깨고, 씹고, 부수고, 용해시켜 복용하면 약물의 용출이 증가되며 부서진 정제를 남용하면 과량복용과 사망의 위험이 있다. 이런 위험은 알코올이나 다른 물질들과 동시 남용시 증가된다. 비경구적 남용으로, 정제의 부형제는 국소조직괴사, 감염, 폐육아종을 일으킬 수 있고, 심내막염과 심장판막질환의 위험을 증가시킬 수 있다. 비경구적 약물 남용은 일반적으로 염이나 HIV 같은 감염성 질환의 전이와 관련있다.

2) 생식독성, 발암성, 변이원성

랫트와 토끼에게 각각 8 mg/kg 및 125 mg/kg 용량을 경구투여하여 생식독성시험을 수행하였을 때, 옥시코돈이 태아에게 해로운 작용을 나타내었다는 증거는 없었다. 이 용량은 mg/m² 용량으로 환산하였을 때 사람에게 대한 용량 160 mg/일의 0.5배 및 2배이다.

출생전후 독성 시험에서, 암컷 랫트에게 임신 및 수유기간에 옥시코돈을 투여하였다. 암컷들의 생식능 및 새끼들의 장기간 발달과 생식 효과에서 이 약과 관련된 영향은 없었다. 최고용량을 투여한 암컷의 모유를 수유한 새끼에서 젖을 떼는 초기 및 수유하는 동안에 체중 감소가 관찰되었다(6 mg/kg/day, 이 용량은 mg/m²으로 환산하였을 때 사람에게 대한 용량 160 mg/일의 약 0.4배이다). 그러나 새끼들의 체중은 회복되었다.

옥시코돈의 발암성을 평가하기 위한 시험은 수행하지 않았다.

다음 시험에서 옥시코돈은 변이원성이 없었다. 복귀돌연변이시험(5,000 μ g까지의 용량에서 대사촉진제 사용/비사용), 사람 림프구에서의 염색체이상시험(1,500 μ g/mL까지의 용량에서 약물노출 48시간 동안 대사촉진제 사용/비사용) 및 마우스에 대한 생체내 골수 소핵시험(혈장 중 약물농도 48 μ g/mL까지)

옥시코돈은 사람 임파구 염색체분석(1,250 μ g/mL 이상, 대사촉진제 사용)에서 48시간 약물에 노출시켰을 때는 염색체이상 유발성이 나타나지 않았으나 24시간 약물에 노출시켰을 때는 염색체이상 유발성(clastogenicity)이 나타났으며, 마우스 림포마시험에서는 50 μ g/mL 농도 이상(대사촉진제 사용)과 400 μ g/mL 농도 이상(대사촉진제 비사용)에서 유전독성이 나타났다. 사람 임파구를 이용한 두 번째 염색체 이상 시험에서 대사 활성화와 무관하게 구조적 염색체이상 유발성이 나타나지 않았다. 그러나, 대사활성화를 유발하지 않았을 경우 숫적인 염색체 이상이 증가하였다.