

사용상의주의사항

1. 경고

- 1) 이 약은 호흡기능과 심혈관 기능을 관찰하고 보조할 수 있는 장치가 충분히 갖추어진 곳에서만 투여해야 한다.
- 2) 이 약은 강력한 아편양제제의 예상되는 이상반응을 인지할 수 있고 인공호흡 및 심폐소생술 등으로 그 이상반응을 처치할 수 있는 마취제 사용에 숙련된 의사에 의해서만 투여되어야 한다. 이러한 훈련은 반드시 기도 확보 및 유지, 그리고 보조 환기를 포함하여야 한다.
- 3) 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.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 이 약은 글리신을 함유하고 있으므로 경막외 및 경막내로 투여해서는 안된다.
- 2) 이 약의 성분 및 다른 펜타닐 유사제제에 과민증의 기왕력 환자에는 투여해서는 안된다.
- 3) 이 약을 마취유도의 목적으로 단독 투여해서는 안된다.

3. 이상반응

이상반응을 기관계 및 발현빈도를 분류하여 정리하였다. 발현빈도는 다음과 같이 정의한다(매우 흔하게($\geq 1/10$), 흔하게($\geq 1/100$, $< 1/10$), 때때로($\geq 1/1,000$, $< 1/100$), 드물게($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$), 매우 드물게($< 1/10,000$)).

1) 임상시험 자료

이 약과 관련된 가장 흔한 이상반응은 급성 호흡기억제, 서맥, 저혈압 및/또는 골격근의 강직 등의 μ -아편양 작용제의 약리작용의 직접적인 확대이다. 권장용량으로 진행된 모든 단계의 대조 마취 임상시험으로부터 측정된 전반적인 보고 발생율을 아래에 나타내었다. 이러한 이상반응은 이 약의 투여속도를 감소시키거나 중단하면 수분 이내에 소실된다.

① 신경계 장애

매우 흔하게 : 골격근 강직

드물게 : 진정(전신 마취 회복기 동안)

② 심장 장애

흔하게 : 서맥

③ 혈관 장애

매우 흔하게 : 저혈압

흔하게 : 수술 후 고혈압

④ 호흡기계, 흉부와 종격동 장애

흔하게 : 급성 호흡억제, 무호흡

때때로 : 저산소증

⑤ 위장 장애

매우 흔하게 : 구역, 구토

때때로 : 변비

⑥ 피부 및 피하조직 장애

흔하게 : 가려움증

⑦ 전신 장애 및 투여부위 상태

흔하게 : 수술 후 떨림

때때로 : 수술 후 통증

2) 시판 후 자료

시판 후 보고에서 다음의 이상반응과 발현빈도가 측정되었다.

① 면역계 장애

드물게 : 아나필락시스를 포함한 알러지 반응이 한 가지 이상의 마취제와 병용하여 이 약을 투여받은 환자에서 보고되었다.

② 심장 장애

드물게 : 다른 아편양제제에서 일반적으로 나타나는 것처럼 주로 서맥에 이은 무수축/심장정지가 다른 마취제와 이 약을 병용투여한 환자에서 보고되었다.

3) 국내 시판 후 조사결과

국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 766명의 환자를 대상으로 실시한 시판 후 조사결과 유해사례 발현율은 인과관계와 상관없이 24.4%(187명/766명, 286건)로 보고되었다. '저혈압'이 16.1%(123/766명, 125건)로 가장 많았고, '서맥' 13.7%(105/766명, 108건), '구역' 2.5%(19/766명, 19건), '수술후 떨림' 1.0%(8/766명, 8건), '구토' 0.7%(5/766명, 6건), '호흡저하(호흡억제)' 0.7%(5/766명, 5건), '변비', '골격근 강직'이 각각 0.4%(3/766명, 3건), '어지러움' 0.3%(2/766명, 2건), 그 외 '심실조기수축', '소화불량', '가슴불편함', '기침', '두통', '배뇨곤란', '진정'이 각각 0.1%(1/766명, 1건)으로 조사되었다.

이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응의 발현율은 23.5%(180/766명, 276건)이었다. 약물유해반응으로는 '저혈압'이 15.8%(121/766명, 123건)로 가장 많았고, '서맥' 13.7%(105/766명, 108건) '구역' 2.5%(19/766명, 19건), '구토' 0.7%(5/766명, 6건), '호흡저하(호흡억제)' 0.7%(5/766명, 5건), '변비', '골격근 강직', '수술후 떨림'이 각각 0.4%(3/766명, 3건), '심실조기수축', '소화불량', '가슴불편함', '기침', '어지러움', '두통'이 각각 0.1%(1/766명, 1건)으로 보고되었다.

국내 재심사기간 동안 발생한 예상하지 못한 유해사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 0.9%(7/766명, 8건)이었으며, '어지러움' 0.3%(2/766명, 2건), '심실조기수축', '소화불량', '가슴불편함', '기침', '두통', '배뇨곤란'이 각각 0.1%(1/766명, 1건)로 조사되었다. 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응으로는 '어지러움', '심실조기수축', '소화불량', '가슴불편함', '기침', '두통'으로 각각 0.1%(1/766명, 1건)이었다.

국내 시판 후 조사기간 동안 자발적으로 보고된 중대한 유해사례로 '통증', '호흡저하(호흡억제)' 각각 1건씩 보고되었으며, 예상하지 못한 유해사례로 '수술중 각성'이 각각 1건씩 보고되었다. 이는 불확실한 규모의 인구집단으로부터 보고되었으므로, 그 빈도 및 이 약과의 인과관계를 추정하기가 어렵다.

4) 국내 시판 후 이상사례 보고자료(1989-2015년)를 토대로 실마리정보 분석·평가 결과 새로 확인된 이상사례는 다음과 같다. 다만, 이로서 곧 해당성분과 다음의 이상사례 간에 인과관계가 입증된 것을 의미하는 것은 아니다.

- 정신계: 혼미
- 안과계: 축동
- 혈액 및 림프계: 청색증

4. 일반적 주의

1) 우발적 투여 : 정맥주입관 또는 캐놀라의 사강(dead space)에 이 약이 충분히 묻어 있을 때 그 투여관으로 정맥주사액 또는 다른 약물을 투여하게 되면 호흡억제, 무호흡 및/또는 근강직을 일으킬 수 있다. 이는 고속투여(fast flowing) 정맥주입관 또는 잔류 약물이 충분히 제거되거나 또는 이 약의 중단 후 제거되는 전용 정맥주입관으로 이 약을 투여하면 피할 수 있다.

2) 근강직의 예방 및 그 처치 : 권장용량에서 근강직이 일어날 수 있다. 다른 아편양제제와 마찬가지로, 그 발생율은 투여량 및 투여속도와 관련이 있다. 따라서 정맥내 단회주입(bolus infusion)은 30초 이상 동안 투여하여야 한다.

이 약으로 인한 근강직은 환기보조를 포함한 적절한 보조방법과 병행하여 환자의 임상상태에 따라 처치해야 한다. 마취 유도기 동안 발생하는 과도한 근강직은 신경근 차단제 또는 추가의 수면제로 처치해야 한다. 진통제로서 이 약을 사용하는 동안 나타난 근강직은 이 약의 투여를 중단하거나 투여속도를 감소함으로써 처치할 수 있다. 이 약의 투여 중단 후 수분 이내에 근강직은 사라진다.

또는, 아편 길항제를 투여할 수 있으나 이 약의 진통효과를 소실시키거나 약화시킬 수 있다.

3) 호흡기계의 억제 및 그 처치 : 다른 모든 아편양제제와 마찬가지로, 충분한 진통에는 호흡억제가 수반된다. 따라서 이 약은 호흡억제를 관찰하고 처치할 수 있는 장비가 갖추어진 곳에서만 투여해야 한다. 호흡억제가 나타나면 투여속도를 50% 감소하거나 투여를 일시 중단하는 등의 적절한 처치를 해야 한다. 다른 펜타닐 유사제제와는 달리, 이 약을 지속하여 투여한 후에라도 호흡억제가 재발되지는 않았다. 그러나 여러가지 요인이 수술 후 회복에 영향을 주기 때문에, 환자가 회복실에서 퇴원하기 전에 충분히 의식이 있고 적절히 자발적으로 호흡하는지를 확인해야 한다.

4) 순환기계 : 저혈압과 서맥이 나타나면 이 약의 투여속도 또는 병용 마취제의 용량을 감소시키거나 정맥투여제, 혈압상승제 또는 항콜린제를 사용하여 적절하게 처치한다. �약자, 혈액량 감소자, 고령자의 경우에는 이 약의 순환기계 효과에 더 민감할 수 있다.

5) 이 약의 작용은 빠르게 소실되기 때문에, 마취에서 빠르게 회복될 수 있으며 이 약의 투여중단 5-10분 이내에 잔류 아편양 효과가 사라진다. 수술 후 통증이 예상되는 수술 환자에는, 이 약의 투여를 중단하기 전에 또는 이 약 투여 중단 후에 진통제를 투여하여야 한다. 장시간 작용하는 진통제가 최대효과에 도달할 수 있도록 충분한 시간을 확보해야 한다. 환자의 수술과정과 수술 후 관리 정도에 따라 적절한 진통제를 선택해야 한다. 대체 진통제로의 이행방법의 일부로서 다른 아편양제제를 투여할 경우에는 환자를 주의 깊게 모니터링해야 한다. 수술 후 적절한 진통효과에 대한 유익성을 이들 약물의 호흡기계 억제에 대해 가능한 위험성과 항상 비교하여야 한다.

떨림, 흥분, 빈맥, 고혈압과 같은 일반 마취제의 수술 후 일반적인 응급 증상들이 이 약을 중단한 후 더 빨리 나타날 수 있다.

6) 치료의 중단 : 급작스런 치료 중단 후 특히 이 약을 오래 투여한 후에 빈맥, 고혈압, 초조를 포함하는 증상들이 드물게 보고되었다. 보고에 따르면 재투여 및 주입량을 점차적으로 감소시키는 것이 유익했다.

7) 다른 아편양제제와 마찬가지로 이 약은 약물의존성을 유발할 수 있다.

8) 마취제를 사용한 처치 후 조기 퇴원이 예상되면, 환자에게 운전 또는 기계조작을 하지 않도록 조언해야 한다.

9) 다른 모든 아편양제제와 마찬가지로 전신마취제에 이 약의 단독 사용이 권장되지 않는다.

10) 다른 계열의 아편양제제에 과민증의 기왕력 환자에게 레미펜타닐 투여 시 과민증을 보일 수 있다. 이러한 환자에게는 이 약을 사용하기 전에 주의해야 한다.

5. 상호작용

1) 이 약은 혈장콜린에스테라아제에 의해 대사되지 않기 때문에 이 효소에 의해 대사되는 약물과의 상호작용은 예상되지 않는다.

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 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) β -차단제, 칼슘 채널 차단제와 같은 심장 억제제와 병용투여하는 환자에서 이 약의 심혈관계에 대한 효과(저혈압 및 서맥)가 악화될 수 있다.

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

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

임부에 대한 적절하고 잘 비교된 연구는 실시된 바 없다. 이 약은 유익성이 태아에 대한 위험성을 상회한다고 판단되는 경우에만 투여해야 한다. 또, 분만시 투여에 대한 안전성은 아직 확립되지 않았다. 분만 및 제왕절개 분만 동안 이 약의 권장을 뒷받침하는 자료는 충분하지 않다. 이 약은 태반을 통과하며 펜타닐 유사제제는 태아에게 호흡기 억제를 유발할 수 있다.

2) 수유부

이 약이 모유로 이행되는지는 알려져 있지 않다. 그러나 펜타닐 유사제제가 모유로 이행되고 이 약의 관련 물질이 이 약을 투여한 랫트의 유즙에서 검출되므로, 수유부에게 이 약을 투여할 때는 주의하여야 한다.

7. 과량투여

다른 아편양 진통제와 마찬가지로, 과량 투여시 이 약의 약리학적으로 예상 가능한 작용이 확대되어 나타난다. 이 약의 작용시간이 매우 짧기 때문에, 과량투여로 인한 유독작용이 나타날 가능성은 약물 투여 후 매우 짧은 시간에 한정된다. 10분 이내에 기저선으로 회복될 정도로 투여중단에 따른 반응은 신속하다.

과량투여가 발생하거나 의심되면 다음과 같이 처치한다 : 이 약의 투여를 중단하고 환자의 기도를 확보하며 산소로 환기를 보조하거나 조절하며 심기능을 적절하게 유지한다.

호흡억제가 근강직과 관련 있을 경우, 호흡보조 또는 조절을 촉진하기 위해서 신경근 차단제를 투여한다.

저혈압 처치를 위해 정맥주사제와 혈압상승제를 투여하고 다른 보조조치를 취한다.

중증의 호흡억제와 근강직을 치료하기 위한 해독제로서 날록손과 같은 아편 길항제를 정맥주사한다. 이 약의 과량투여 후 호흡억제 시간은 아편 길항제의 작용시간을 초과하지는 않을 것으로 보인다.

8. 적용상의 주의

1) 병용금지

① 이 약은 반드시 권장되는 수액과만 조제 및 희석하여야 한다(8. 적용상의 주의 2) 사용방법 참조).

② 유산화 링거(Lactated Ringer) 주사액 또는 5% 포도당이 함유된 유산화 링거(Lactated Ringer) 주사액과 조제, 희석 및 혼합해서는 안된다.

③ 이 약은 프로포폴과 함께 같은 정맥 주사 혼합액에 혼합해서는 안된다. 각 약물을 독립적으로 조절하기 위해서 별도의 정맥투여 세트(running IV set)를 이용하여 투여하도록 한다.

④ 이 약을 혈액/혈청/혈장과 함께 같은 정맥주입관으로 투여하는 것은 권장되지 않는다. 혈액제제 안의 비특이적 에스테르 분해효소가 이 약의 가수분해를 유발하여 비활성 대사체로 만들 수 있다.

⑤ 이 약은 투여하기 전에 다른 치료제와 혼합해서는 안된다.

2) 사용방법

① 이 약은 조제하여 다음의 정맥주사액으로 20-250µg/ml 농도로 희석한 후 실온(25°C)에서 보관할 때 24 시간 동안 안정하다. 일반적인 마취를 위한 권장 희석농도는 성인의 경우 50µg/ml, 1세 이상의 소아의 경우 20-25µg/ml 이다.

- 멸균 주사용수
- 5% 포도당 주사액
- 5% 포도당 및 0.9% 염화나트륨 주사액의 혼합액
- 0.9% 염화나트륨주사액
- 0.45% 염화나트륨 주사액

② 이 약은 별도의 정맥투여 세트(running IV set)로 투여 시 다음의 정맥주사액과 함께 투여할 수 있다.

- 유산화 링거(Lactated Ringer) 주사액
- 5% 포도당이 함유된 유산화 링거(Lactated Ringer) 주사액

③ 이 약은 별도의 정맥투여 세트(running IV set)로 투여 시 프로포폴과 병용하여 투여할 수 있다.

④ 다음 표에 이 약의 투여속도에 대한 기준을 요약하였다.

다음 표에 이 약의 투여속도에 대한 기준을 요약하였다.

표 1. 정맥용 연속투여시 주입 속도(mL/kg/h)

투여속도 (µg/kg/분)	주입속도 (mL/kg/h)			
	20 µg/mL 1mg/50mL	25 µg/mL 1mg/40mL	50 µg/mL 1mg/20mL	250 µg/mL 10mg/40mL
0.0125	0.038	0.03	0.015	-
0.025	0.075	0.06	0.03	-
0.05	0.15	0.12	0.06	0.012
0.075	0.23	0.18	0.09	0.018
0.1	0.3	0.24	0.12	0.024
0.15	0.45	0.36	0.18	0.036
0.2	0.6	0.48	0.24	0.048
0.25	0.75	0.6	0.3	0.06
0.5	1.5	1.2	0.6	0.12
0.75	2.25	1.8	0.9	0.18
1.0	3.0	2.4	1.2	0.24
1.25	3.75	3.0	1.5	0.3
1.5	4.5	3.6	1.8	0.36

1.75	5.2	4.2	2.1	0.42
2.0	6.0	4.8	2.4	0.48

표 2. 20 µg/mL 용액의 주입속도(mL/h)

투여속도 (µg/kg/분)	환자 체중 (kg)						
	5	10	20	30	40	50	60
0.0125	0.188	0.375	0.75	1.125	1.5	1.875	2.25
0.025	0.375	0.75	1.5	2.25	3.0	3.75	4.5
0.05	0.75	1.5	3.0	4.5	6.0	7.5	9.0
0.075	1.125	2.25	4.5	6.75	9.0	11.25	13.5
0.1	1.5	3.0	6.0	9.0	12.0	15.0	18.0
0.15	2.25	4.5	9.0	13.5	18.0	22.5	27.0
0.2	3.0	6.0	12.0	18.0	24.0	30.0	36.0
0.25	3.75	7.5	15.0	22.5	30.0	37.5	45.0
0.3	4.5	9.0	18.0	27.0	36.0	45.0	54.0
0.35	5.25	10.5	21.0	31.5	42.0	52.5	63.0
0.4	6.0	12.0	24.0	36.0	48.0	60.0	72.0

표 3. 25 µg/mL 용액의 주입속도(mL/h)

투여속도 (µg/kg/분)	환자 체중 (kg)									
	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100
0.0125	0.3	0.6	0.9	1.2	1.5	1.8	2.1	2.4	2.7	3.0
0.025	0.6	1.2	1.8	2.4	3.0	3.6	4.2	4.8	5.4	6.0
0.05	1.2	2.4	3.6	4.8	6.0	7.2	8.4	9.6	10.8	12.0
0.075	1.8	3.6	5.4	7.2	9.0	10.8	12.6	14.4	16.2	18.0
0.1	2.4	4.8	7.2	9.6	12.0	14.4	16.8	19.2	21.6	24.0
0.15	3.6	7.2	10.8	14.4	18.0	21.6	25.2	28.8	32.4	36.0
0.2	4.8	9.6	14.4	19.2	24.0	28.8	33.6	38.4	43.2	48.0

표 4. 50 µg/mL 용액의 주입속도(mL/h)

주입속도 (µg/kg/분)	환자 체중 (kg)							
	30	40	50	60	70	80	90	100
0.025	0.9	1.2	1.5	1.8	2.1	2.4	2.7	3.0
0.05	1.8	2.4	3.0	3.6	4.2	4.8	5.4	6.0
0.075	2.7	3.6	4.5	5.4	6.3	7.2	8.1	9.0
0.1	3.6	4.8	6.0	7.2	8.4	9.6	10.8	12.0
0.15	5.4	7.2	9.0	10.8	12.6	14.4	16.2	18.0
0.2	7.2	9.6	12.0	14.4	16.8	19.2	21.6	24.0
0.25	9.0	12.0	15.0	18.0	21.0	24.0	27.0	30.0
0.5	18.0	24.0	30.0	36.0	42.0	48.0	54.0	60.0
0.75	27.0	36.0	45.0	54.0	63.0	72.0	81.0	90.0
1.0	36.0	48.0	60.0	72.0	84.0	96.0	108.0	120.0
1.25	45.0	60.0	75.0	90.0	105.0	120.0	135.0	150.0
1.5	54.0	72.0	90.0	108.0	126.0	144.0	162.0	180.0
1.75	63.0	84.0	105.0	126.0	147.0	168.0	189.0	210.0
2.0	72.0	96.0	120.0	144.0	168.0	192.0	216.0	240.0

표 5. 250 µg/mL 용액의 주입속도(mL/h)

주입속도 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$)	환자 체중 (kg)							
	30	40	50	60	70	80	90	100
0.1	0.72	0.96	1.20	1.44	1.68	1.92	2.16	2.40
0.15	1.08	1.44	1.80	2.16	2.52	2.88	3.24	3.60
0.2	1.44	1.92	2.40	2.88	3.36	3.84	4.32	4.80
0.25	1.80	2.40	3.00	3.60	4.20	4.80	5.40	6.00
0.5	3.60	4.80	6.00	7.20	8.40	9.60	10.80	12.00
0.75	5.40	7.20	9.00	10.80	12.60	14.40	16.20	18.00
1.0	7.20	9.60	12.00	14.40	16.80	19.20	21.60	24.00
1.25	9.00	12.00	15.00	18.00	21.00	24.00	27.00	30.00
1.5	10.80	14.40	18.00	21.60	25.20	28.80	32.40	36.00
1.75	12.60	16.80	21.00	25.20	29.40	33.60	37.80	42.00
2.0	14.40	19.20	24.00	28.80	33.60	38.40	43.20	48.00

9. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

2) 이 약은 25°C 이하에서 보관한다.

이 약의 희석액은 실온(25°C)에서 24시간 동안 물리·화학적으로 안정하다. 그러나 이 액은 항균 보존제를 포함하고 있지 않으므로 조제된 용액의 무균성을 확신 할 수 있도록 주의를 기울여야 하며 희석된 제품은 신속히 사용하며 남은 용액은 버린다.

3) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질유지 면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.
끝.