

# 사용상의주의사항

## 1. 경고

1) 매일 세 잔 이상 정기적으로 술을 마시는 사람이 이 약이나 다른 해열진통제를 복용해야 할 경우 반드시 의사 또는 약사와 상의해야 한다. 이러한 사람이 이 약을 복용하면 위장출혈이 유발될 수 있다.

2) 심혈관계 위험 : 이 약을 포함한 비스테로이드성 소염진통제는 중대한 심혈관계 혈전 반응, 심근경색증 및 뇌졸중의 위험을 증가시킬 수 있으며, 이는 치명적일 수 있다. 투여 기간에 따라 이러한 위험이 증가될 수 있다. 심혈관계 질환 또는 심혈관계 질환의 위험 인자가 있는 환자에서는 더 위험할 수도 있다.

의사와 환자는 이러한 심혈관계 증상의 발현에 대하여 신중히 모니터링하여야 하며, 이는 심혈관계 질환의 병력이 없는 경우에도 마찬가지로 적용된다. 환자는 중대한 심혈관계 독성의 징후 및/또는 증상 및 이러한 증상이 발현되는 경우 취할 처치에 대하여 사전에 알고 있어야 한다.

3) 위장관계 위험 : 이 약을 포함한 비스테로이드성 소염진통제는 위 또는 장관의 출혈, 궤양 및 천공을 포함한 중대한 위장관계 이상반응의 위험을 증가시킬 수 있으며, 이는 치명적일 수 있다. 이러한 이상반응은 투여 기간 동안에 경고 증상 없이 발생할 수 있다. 고령자는 중대한 위장관계 이상반응의 위험이 더 클 수 있다.

투여 기간이 길어질수록 중대한 위장관계 이상반응의 발생 가능성이 증가될 수 있으나 단기 투여 시 이러한 위험이 완전히 배제되는 것은 아니다.

이 약을 투여하는 동안 위장관계 궤양 또는 출혈의 증상 및 징후에 대하여 신중히 모니터링 하여야 하며, 중증의 위장관계 이상반응이 의심되는 경우 즉시 추가적인 평가 및 치료를 실시하여야 한다. 비스테로이드성 소염진통제를 중증의 위장관계 이상반응이 완전히 배제될 때까지 투여 중단하는 것도 치료법이 될 수 있다. 고위험군의 환자에게는 비스테로이드성 소염진통제와 관련 없는 다른 대체 치료제를 고려하여야 한다.

## 2. 다음의 환자(경우)에는 투여하지 말 것.

1) 소화성궤양 환자

2) 중증 혈액이상 환자

3) 중증 간장애 환자

4) 중증 신장애 환자

5) 중증 심부전 환자

6) 이 약 및 이 약의 구성성분에 대한 과민반응 또는 그 병력이 있는 환자

7) 아스피린이나 다른 비스테로이드성 소염진통제(COX-2 억제제 포함)에 대하여 천식, 두드러기, 알레르기 반응 및 그 병력이 있는 환자(이러한 환자에서 비스테로이드성 소염진통제 투여 후 치명적인 중증의 아나필락시스모양 반응이 드물게 보고되었다.)

8) 관상동맥 우회로술(CABG) 전후에 발생하는 통증의 치료

9) 수유부

10) 임신 말기의 임부

11) 크론병 또는 궤양성 대장염과 같은 염증성 장질환 환자

12) 이 약은 유당수화물을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해 효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다.

### 3. 다음의 환자에는 신중히 투여할 것.

1) 소화성궤양의 병력이 있는 환자

2) 혈액이상 또는 그 병력이 있는 환자

3) 간장애 또는 그 병력이 있는 환자

4) 신장애 또는 그 병력이 있는 환자

5) 체액저류 또는 심부전 환자

6) 과민반응의 병력이 있는 환자

7) 기관지 천식 환자

8) 고령자

9) 과거 비스테로이드성 소염제의 장기투여로 소화관 손상을 받았던 환자로서, 이 약의 장기투여가 필요하여 미소프로스톨 등으로 소화성궤양 치료를 병행하고 있는 환자(미소프로스톨에 의한 치료에 저항성을 나타내는 소화성궤양도 있으므로 이 약을 투여하는 중 충분히 경과를 관찰한다.)

10) 고혈압 환자

11) 이노제 또는 ACE 억제제를 투여 중인 환자

12) 임신 초기, 중기의 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성

#### 4. 이상반응

1) 소화기계 : 때때로 위부불쾌감, 위통, 구토기, 상복부통, 구내염, 구역, 설사, 복통, 위중감, 구토, 속쓰림, 식욕부진, 드물게 변비, 설염, 구갈, 복부팽만감, 소화성궤양이 나타날 수 있다. 소장·대장궤양, 출혈성 대장염이 나타날 수 있으므로 충분히 관찰하고 이상이 있는 경우 즉시 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.

2) 정신신경계 : 드물게 두통, 졸음, 어지러움, 저린감 등이 나타날 수 있다.

3) 과민반응 : 쇼크, 아나필락시스모양 증상(가려움, 홍조, 얼굴부종, 두드러기, 호흡곤란 등), 피부점막안증후군(스티븐스-존슨 증후군), 독성표피괴사용해(리엘증후군)이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고 증상 발생 시 즉시 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다. 때때로 발진, 피진, 드물게 습진, 가려움, 빈도불명으로는 광민감반응이 나타날 수 있다.

4) 혈액계 : 때때로 적혈구감소, 헤모글로빈감소, 헤마토크리트저하, 호산구증가, 드물게 백혈구증가, 백혈구감소, 혈소판증가 등이 나타날 수 있다. 무과립구증, 혈소판감소, 용혈성빈혈, 재생불량성빈혈이 나타날 수 있으므로 정기적인 혈액 검사를 하는 등 충분히 관찰하고 이상이 있는 경우 즉시 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.

5) 간장 : 때때로 ALT, AST, ALP,  $\gamma$ -GTP등이 상승하고, 황달이 나타날 수 있으므로 충분히 관찰하고 이상이 있는 경우 즉시 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.

6) 신장 : 급성신부전, 신증후군이 나타날 수 있으므로 주의깊게 관찰한다. 때때로 BUN 상승, 드물게 혈중 크레아티닌의 상승, 혈뇨, 부종이 나타날 수 있다. BUN·혈중 크레아티닌 상승, 단백뇨, 단백뇨, 저단백혈증 등의 이상이 확인될 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.

7) 기타 : 드물게 권태감, 배뇨통, 배뇨장애, 발열 등이 나타날 수 있으며, 화끈거림, 빈뇨가 나타날 수 있다.

8) 국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 시판 후 조사를 실시하였다.

4,701명을 대상으로 실시한 조사결과 이상반응 발현빈도율은 인과관계와 상관없이 1.64%(77례/4701례)로 보고되었다. 소화불량증이 0.7%(34례)로 가장 많았고, 그 다음은 부종 0.2%(9례), 구역 0.1%(7례), 구토 0.1%(7례)의 순으로 나타났다. 이중 시판전 임상시험에서 나타나지 않았던 새로운 이상반응으로 위염 5례, 혈압상승 2례, 인두염 1례가 보고되었다.

이 약을 12주 이상 복용한 환자 406명을 대상으로 실시한 장기조사 결과 이상반응 발현빈도율은 인과관계와 상관없이 6.16%(25례/406례)로 보고되었다. 주로 소화불량, 복통 등 위장관계 이상반응이었으며 시판전 임상시험에서 나타나지 않았던 새로운 이상반응으로 위염, 어지러움 이 각 1례씩 보고되었다.

## 5. 일반적 주의

1) 이 약을 투여하기 전에 이 약 및 다른 대체 치료법의 잠재적인 위험성과 유익성을 고려해야 한다. 이 약은 각 환자의 치료 목적과 일치하도록 가능한 최단 기간동안 최소 유효용량으로 투여한다.

2) 소염진통제에 의한 치료는 원인요법이 아니고 대증요법임에 유의한다.

3) 만성 질환에 대해 이 약을 사용할 경우에는 다음 사항을 고려한다.

(1) 이 약을 장기간 투여하는 환자는 정기적으로 임상검사(요검사, 전혈구 검사(CBC) 및 이화학적 검사 등 혈액 검사, 간기능 검사 등)를 실시하고 확인되는 경우 감량, 휴약 등의 적절한 처치를 한다. 간질환 또는 신질환과 관련된 임상 증상이나 전신적인 징후(예 : 호산구증가증, 발진)가 발현되거나 비정상적인 간기능 검사 또는 신기능 검사 결과가 지속되거나 악화되면, 이 약의 투여를 중단해야 한다.

(2) 약물요법 이외의 요법도 고려한다.

4) 급성 질환에 대해 이 약을 사용할 경우에는 다음의 사항을 고려한다.

(1) 급성 염증, 통증 및 발열의 정도를 고려하여 투여한다.

(2) 원칙적으로 동일한 약물의 장기투여를 피한다.

(3) 원인요법이 있으면 실시한다.

5) 환자의 상태를 충분히 관찰하고, 이상반응의 발현에 유의한다.

6) 이 약은 감염증으로 인한 염증의 증상과 징후를 불현성화하여 감염성 합병증의 진단을 지연시킬 수 있다. 따라서 감염에 의한 염증에 사용할 때는 적절한 항균제를 병용하면서 충분히 관찰하고 신중히 투여하여야 한다.

7) 위장관계 이상반응 : 이 약을 포함한 비스테로이드성 소염진통제를 궤양성 질환 또는 위장관 출혈의 병력이 있는 환자에게 처방시 극심한 주의를 기울여야 한다. 소화성 궤양 질환 및/또는 위장관 출혈의 병력이 있는 환자의 경우 이러한 위험인자가 없는 환자에 비해 비스테로이드성 소염진통제 투여 시 위장관 출혈의 발생 위험이 10배 이상 증가하였다. 위장관계 출혈을 증가시키는 다른 위험인자로는 경구용 코르티코스테로이드 또는 항응고제 병용, 비스테로이드성 소염진통제의 장기 사용 알코올 섭취, 고령, 허약한 건강상태 등이 있다. 치명적인 위장관계 이상반응에 대한 자발적 보고의 대부분은 고령자 및 허약자에 대한 것이므로, 이러한 환자에게 이 약을 투여 시 특별히 주의하여야 한다.

8) 고혈압 : 이 약을 포함한 비스테로이드성 소염진통제는 고혈압을 일으키거나, 기존의 고혈압을 악화시킬 수 있으며, 이로 인해 심혈관계 유해사례의 발생률이 증가될 수도 있다. 티아지드계 이뇨제 또는 루프계 이뇨

제를 복용중인 환자가 비스테로이드성 소염진통제 복용시 이들 요법에 대한 반응이 감소될 수 있다. 이 약을 포함한 비스테로이드성 소염진통제는 고혈압 환자에서 신중히 투여해야 한다. 이 약의 투여 초기와 투여기간 동안에 혈압을 면밀히 모니터링해야 한다.

9) 울혈심부전 및 부종 : 이 약을 포함한 비스테로이드성 소염진통제를 복용하는 일부 환자에서 체액 저류 및 부종이 관찰되었다. 이 약은 체액저류 또는 심부전이 있는 환자에서 신중히 투여해야 한다.

10) 비스테로이드성 소염진통제를 장기간 복용시 신장유두괴사나 기타 신장 손상이 일어날 수 있다. 또한, 신 혈류를 유지하는데 프로스타글란딘의 역할이 중요하므로, 심부전 환자, 신부전 환자, 간부전 환자, 이노제나 ACE 억제제를 투여 중인 환자, 고령자 등에서는 특별한 주의가 필요하다. 투약을 중단하면 대부분 치료 전 상태로 회복된다.

11) 진행된 신질환 : 진행된 신질환 환자에서 이 약 사용에 대한 통제된 임상 시험은 실시된 바 없다. 따라서, 진행된 신질환 환자에 대해서는 이 약의 투여가 권장되지 않는다. 이 약의 투여를 개시해야 한다면, 환자의 신장 기능에 대해서 면밀히 관찰해야 한다.

12) 이 약을 포함한 비스테로이드성 소염진통제의 투여로 간기능 수치의 상승이 나타날 수 있다. 이러한 비정상적인 검사수치는 치료가 지속됨에 따라 악화되거나 변화가 없거나 또는 일시적일 수 있다. 또한 이 약을 포함한 비스테로이드성 소염진통제 투여로, 황달, 치명적 전격성 간염, 간괴사, 간부전(일부는 치명적임)을 포함한 중증의 간 관련 이상반응이 드물게 보고되었다.

간기능 이상을 암시하는 증상 및/또는 징후가 있는 환자 또는 간기능 시험 결과 비정상인 환자에 있어서는 투여기간 동안 주의깊게 간기능의 악화 여부를 관찰하고, 간질환과 관련된 임상 증상이나 전신적인 징후(예 : 호산구증가증, 발진)가 발현되는 경우에는 이 약의 투여를 중지한다.

13) 이 약을 포함한 비스테로이드성 소염진통제의 투여로 빈혈이 나타날 수 있으므로 이 약의 장기 투여에 의해 빈혈의 증상 또는 징후가 나타나는 경우에는 헤모글로빈치 또는 헤마토크리트치 검사를 해야 한다.

비스테로이드성 소염진통제는 혈소판 응집을 억제하며, 일부 환자에서는 출혈 시간을 연장시키는 것이 확인되었다. 아스피린과 달리 이 약의 혈소판 기능에 대한 영향은 상대적으로 작고 지속기간이 짧으며 가역적이다. 응고 관련 질환이 있거나 항응고제를 투여하고 있는 경우와 같이 혈소판 기능 변경에 의해 부정적인 영향을 받을 수 있는 환자는 이 약 투여 시 신중히 모니터링 하여야 한다.

14) 아나필락시스모양 반응 : 다른 비스테로이드성 소염진통제와 마찬가지로 아나필락시스모양 반응은 약물 에 노출된 경험이 없는 환자에서도 일어날 수 있다. 이러한 복합 증상은 아스피린이나 다른 비스테로이드성 소염진통제 투여 후 비촉 풀립을 동반하거나 동반하지 않거나 또는 잠재적으로 치명적인 중증의 기관지경련을 나타내는 천식 환자에게 전형적으로 발생한다. 이러한 아나필락시스모양 반응이 나타나는 경우 응급처치를 실시하여야 한다.

15) 피부반응: 이 약은 박탈피부염, 피부점막안증후군(스티븐스-존슨 증후군) 및 독성표피괴사증후군(리엘증후군) 같은 중대한 피부 이상반응을 일으킬 수 있으며, 이는 치명적일 수 있다. 이들 중대한 이상반응은 경고 증상 없이 발생할 수 있다. 대부분의 경우 이러한 이상반응은 투여 초기 1개월 이내에 발생한다. 환자는 중대한 피부 발현 증상 및 증후에 대해 알고 있어야 하며 피부 발진 또는 다른 과민반응의 최초 증상 및 징후가 나타날 때 약물 투여를 중단해야 한다.

16) 천식 환자 중 일부는 아스피린에 민감하게 반응할 수 있다. 아스피린 민감성 천식 환자에게 아스피린을 사용하는 경우 치명적일 수 있는 중증의 기관지경련과 관련될 수 있다. 이러한 아스피린 민감성 환자에서 아스피린과 다른 비스테로이드성 소염진통제 간의 기관지경련을 포함하는 교차반응이 보고되었다. 그러므로 이 약은 이러한 아스피린 민감성 환자에게는 투여하지 않도록 하며, 천식 환자에게는 주의깊게 사용해야 한다.

17) 이 약은 코르티코이드 제제를 대체하거나 코르티코이드 결핍증을 치료하기 위한 약물로 사용될 수 없다. 코르티코스테로이드의 갑작스러운 투여 중단은 코르티코스테로이드 반응성 질환의 악화를 초래할 수 있다. 장기간 코르티코스테로이드를 복용해 온 환자에게 이 약을 투여하고자 할 경우에는 서서히 용량을 감소시켜야 한다.

18) 비스테로이드성 소염진통제를 장기간 복용하는 여성에서 일시적인 불임이 보고되었다.

## 6. 상호작용

1) 다른 비스테로이드성 소염진통제와 병용투여할 경우 이상반응의 위험이 증가할 수 있으므로 병용투여하지 않는다.

2) ACE 억제제 : 비스테로이드성 소염진통제에 의해 ACE 억제제의 항고혈압효과가 감소될 수 있다는 보고가 있으므로 이 약과 ACE 억제제를 병용투여하는 경우 이러한 상호작용을 염두에 두어야 한다.

3) 아스피린 : 아스피린과의 병용이 비스테로이드성 소염진통제의 사용과 관련된 중대한 심혈관계 혈전반응의 위험을 감소시킬 수 있다는 일관된 증거는 없다. 다른 비스테로이드성 소염진통제와 마찬가지로 이 약과 아스피린의 병용에 의해 중증의 위장관계 이상반응의 발생 위험이 증가될 수 있으므로 두 약물의 병용은 일반적으로 권장되지 않는다.

4) 이뇨제 : 임상시험 및 시판후 조사 결과 이 약의 신장에서의 프로스타글란딘 합성 억제에 의해 일부 환자에서 푸로세미드 및 티아지드계 이뇨제의 나트륨요배설 효과가 감소할 수 있음이 확인되었다. 이들 약물과 비스테로이드성 소염진통제를 병용투여하는 동안 신부전 징후를 면밀히 관찰해야 한다.

5) 리튬 : 비스테로이드성 소염진통제는 신장에서의 프로스타글란딘 합성 억제에 의해 혈청 리튬의 농도를 증가시키고 리튬의 신청소율을 감소시킬 수 있다. 따라서 비스테로이드성 소염진통제와 리튬의 병용 투여 시 리튬의 독성 징후를 주의깊게 관찰해야 한다.

6) 메토틱렉세이트 : 비스테로이드성 소염진통제와의 병용투여로 신세뇨관에서 메토틱렉세이트의 배설이 지연되어 치명적인 메토틱렉세이트의 혈액학적 독성이 증가될 수 있으므로 항암요법으로 사용하는 고용량(15 mg/주 이상)의 메토틱렉세이트와는 병용투여하지 않으며, 저용량의 메토틱렉세이트와 병용투여 시 신중히 투여하여야 한다.

7) 쿠마린계 항응고제(와르파린 등) :

(1) 랫트의 실험에서 와르파린의 항응고작용을 증강하기 때문에 병용투여하는 경우에는 용량을 조절하는 등 주의한다.

(2) 위장관계 출혈에 대하여 와르파린과 비스테로이드성 소염진통제는 상승작용을 나타낼 수 있으므로 두 약물을 함께 사용하는 환자는 단독으로 투여하는 경우에 비해 중증의 위장관계 출혈의 위험이 높아질 수 있다.

8) 설포닐우레아계 혈당강하제(톨부타미드 등) : 랫트의 실험에서 혈당강하작용을 증강하기 때문에 병용투여하는 경우에는 용량을 조절하는 등 주의한다.

9) 퀴놀론계 항생제 : 비스테로이드성 소염진통제와 병용 투여 시 경련이 발생할 위험이 증가할 수 있다는 동물실험 데이터가 있으므로 주의한다.

## 7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임신말기의 랫트를 이용한 동물실험에서 태자의 동맥관수축이 보고되었다. 다른 비스테로이드성 소염진통제와 마찬가지로 임신 말기에 이 약을 투여 시 태아의 동맥관을 조기 폐쇄시킬 수 있으므로 이 약은 임신 말기의 임부에게 투여하지 않는다.

2) 임신 약 20주 이후 이 약을 포함한 비스테로이드성 소염제(NSAIDs)의 사용은 태아 신기능 이상을 일으켜 양수 과소증을 유발할 수 있으며 경우에 따라서는 신생아 신장애를 일으킬 수 있다. 비스테로이드성 소염제(NSAIDs) 개시 후 48시간 이내에 양수 과소증이 흔하지 않게 보고되었지만 이러한 부작용은 평균적으로 투여 후 수일에서 수주 사이에 나타난다. 양수 과소증은 보통 투여 중단 시 회복이 가능하나, 항상 그렇지 않다. 양수 과소증이 지속되면 합병증(예, 사지 구축과 폐 성숙 지연)이 발생할 수 있다. 신생아 신기능이 손상된 일부 시판 후 사례에서는 교환 수혈이나 투석 같은 침습적 시술이 필요했다. 임신 20~30주 동안 이 약의 투여가 필요한 경우 최소 유효 용량을 최단 기간 동안 사용하고 투여 시간이 48시간을 경과하는 경우에는 양수의 초음파 모니터링을 고려해야 한다. 양수 과소증이 발생하면 이 약을 중단하고 진료 지침에 따라 추적 관찰한다.

3) 랫트를 이용한 동물실험에서 비스테로이드성 소염진통제는 프로스타글란딘 합성을 저해하는 다른 약물과 마찬가지로 난산의 발생 빈도를 증가시키고, 분만을 지연시키며 태자의 생존율을 감소시켰다.

4) 임신중의 투여에 관한 안전성이 확립되어 있지 않으므로 임신 초기, 중기의 임부 및 임신하고 있을 가능성이 있는 여성에 치료상의 유익성이 위험성을 상회한다고 판단되는 경우에만 투여한다.

5) 수유부에 대한 투여

랫트를 이용한 동물실험에서 이 약의 성분이 모유로 이행한다고 보고되었으므로 수유부에게는 투여하지 않는다.

## 8. 소아에 대한 투여

소아에 대한 안전성은 확립되어 있지 않다.

## 9. 고령자에 대한 투여

이 약은 혈장단백결합율이 높고, 주로 신장에서 배설된다. 고령자는 혈장알부민이 감소하거나 신기능이 저하되어 높은 혈중농도가 유지될 우려가 있으므로, 소화기능상태, 환자의 상태를 관찰하면서 투여횟수의 감소(잘토프로펜으로서 1회 80 mg, 1일 2회), 휴약하는 등 신중히 투여한다.

## 10. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

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

## 11. 기타

동물을 이용한 생식독성실험결과 랫트의 수태능 및 일반생식독성시험에서 20 mg/kg/day이상 투여 시 착상수와 착상전소실의 증가와 생존태자수의 감소, 태반무게의 증가가 나타났다. 주산·수유기시험에서는 30 mg/kg/day투여 시 착상수와 출생자수의 유의적 감소가 나타났고, 수유기에 모동물의 소화기관 장애로 인한 포육불량으로 차산자의 체중감소가 관찰되었으며, 차산자의 생식능 검사에서 출생자수가 유의적으로 감소하였다.