

사용상의주의사항

1. 경고

1) 투약 오류의 위험: 밀리그램과 밀리리터의 혼동으로 인한 투약 오류는 갑작스런 중독 또는 사망에 이를 수 있으므로 주의하여 투약하여야 한다.

2) 경구투여가 가능해지면 바로 적절한 진통제를 사용하는 것이 바람직하다.

3) 과량투여의 위험성을 피하기 위해, 기 투여한 다른 약에 아세트아미노펜이 함유되어 있는지 확인한다.

4) 간독성

(1) 권장용량 이상의 용량은 매우 심각한 간손상을 수반할 수 있다. 간손상의 임상증상 및 징후는 통상 4-6일 후, 최대 2일 후에 처음 관찰된다. 가능한 빨리 해독제로 처치한다.

(2) 이 약은 때로 간이식 및 사망을 초래하는 급성 간부전과 관련이 있으며, 대부분의 간손상은 다른 아세트아미노펜 제품과 함께 복용하여 일일 4,000 밀리그램을 초과하였을 때 나타날 수 있으므로 사용시 주의한다. 특히 간장애 환자는 반드시 의사와 상의한 후 복용하여야 한다. 1일 1,500 밀리그램을 초과하는 고용량을 장기간 투여하는 경우에는 정기적으로 간기능 검사를 실시하는 등 신중히 투여한다.

(3) 매일 세잔 이상 정기적으로 술을 마시는 사람이 이 약이나 다른 해열 진통제를 복용해야 할 경우 반드시 의사 또는 약사와 상의해야 한다. 이러한 사람이 이 약을 복용하면 간손상이 유발될 수 있다.

5) 아세트아미노펜을 복용한 환자에서 매우 드물게 급성 전신성 발진성 농포증(급성 전신성 발진성 고름물집증)(AGEP), 스티븐스 - 존슨 증후군(SJS), 독성 표피 괴사용해(TEN)와 같은 중대한 피부 반응이 보고되었고, 이러한 중대한 피부반응은 치명적일 수 있다. 따라서 이러한 중대한 피부반응의 징후에 대하여 환자들에게 충분히 알리고, 이 약 투여 후 피부발진이나 다른 과민반응의 징후가 나타나면 즉시 복용을 중단하도록 하여야 한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 아세트아미노펜이나 프로파세타몰염산염 또는 이 약에 대해 과민증이 있는 환자

2) 소화성궤양 환자

3) 중증의 혈액 이상 환자

4) 중증의 간장애 환자

- 5) 중증의 신장 장애 환자
- 6) 중증의 심장기능저하 환자
- 7) 아스피린 천식(비스테로이드성 소염(항염)제에 의한 천식발작 유발) 또는 그 병력이 있는 환자
- 8) 다음의 약물을 복용한 환자 : 바르비탈계 약물, 삼환계 항우울제
- 9) 알코올을 복용한 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 1) 간장애 또는 그 병력이 있는 환자
- 2) 신장장애 또는 그 병력이 있는 환자
- 3) 소화성궤양의 병력이 있는 환자
- 4) 혈액이상 또는 그 병력이 있는 환자
- 5) 출혈경향이 있는 환자(혈소판기능이상이 나타날 수 있다.)
- 6) 심장기능이상이 있는 환자
- 7) 과민증의 병력이 있는 환자
- 8) 기관지 천식 환자
- 9) 고령자(노인)
- 10) 소아
- 11) 임부 또는 수유부
- 12) 와파린을 장기복용하는 환자
- 13) 다음의 약물을 복용한 환자 : 리튬, 치아짓계 이뇨제
- 14) 만성 알코올중독 환자
- 15) 만성 영양실조(간 글루타치온의 낮은 보유량) 환자
- 16) 탈수, 저혈량증 환자

4. 이상반응

임상시험에서 보고된 이상반응은 다음과 같다.

기관	드물다 (>1/10000, <1/1000)	매우 드물다 (<1/10000)	별도의 보고
전신	권태감	과민반응*	
심장	저혈압	쇼크	
간	간 트랜스아미나제 농도 증가		
혈액 및 림프계	무과립구증, 호중구 감소증	백혈구 감소증, 혈소판 감소증	
신경계		신경질환	혼수상태
신장 및 비뇨생식기계		급성 신부전	
피부 및 피하조직	반점발진, 주사부위 반응**	반점구진발진, 유사천포창반응(pemphigoid reaction), 농포성발진	라이엘증후군

* 단순한 피부발진이나 두드러기에서 아나필락시스성 쇼크에 이르기까지 매우 드문 과민반응 사례가 보고되었으며 치료를 중단하게 되었다.

** 주사부위의 잦은 이상반응(통증, 작열감)이 임상시험 동안 보고되었다.

국외 시판 후 사용경험

국외에서 시판 후 사용성적조사 기간 동안 다음의 이상반응이 보고되었으며, 발생빈도는 알려지지 않았다.

기관	이상반응
혈액 및 림프계	혈소판감소증
심장	빈맥
위장관계	메스꺼움, 구토
전신 및 투여부위	주사부위반응
간담도계	전격성간염, 간괴사, 간부전, 간효소증가
면역계	혈관신경성부종, 아나필락시스속, 아나필락시스, 치료중단이 필요한 과민반응(피부발진/두드러기에서 아나필락시스 속)
피부 및 피하조직	홍반, 홍조, 가려움, 발진, 두드러기, 급성전신성발진농포증, 독성표피괴사용해, 스티븐존슨증후군
대사 및 영양장애	고음이온차 대사성 산증(HAGMA)

국내 시판 후 조사결과

국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 716명의 환자를 대상으로 실시한 시판 후 조사결과 유해사례 발현율은 인과관계와 상관없이 3.91%(28명/716명, 36건)로 보고되었고, 구역 1.54%(11명/716명, 11건), 구토

1.26%(9명/716명, 9건), 두통 0.84%(6명/716명, 6건), 변비 0.56%(4명/716명, 4건), 가래 0.28%(2명/716명, 2건), 감각이상, 어지러움, 혈색소감소, 배뇨장애가 각각 0.14%(1명/716명, 1건)으로 조사되었다.

이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 유해사례인 약물유해반응은 0.70%(5명/716명, 6건)로 구역, 구토가 각각 0.42%(3명/716명, 3건) 보고되었다.

국내 시판 후 조사기간 동안 발생한 예상하지 못한 유해사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 2.09%(15명/716명, 16건)이었으며, 두통 0.84%(6명/716명, 6건), 변비 0.56%(4명/716명, 4건), 가래 0.28%(2명/716명, 2건), 감각이상, 어지러움, 혈색소감소, 배뇨장애가 각각 0.14%(1명/716명, 1건)으로 조사되었다.

5. 상호작용

1) 프로베네시드는 글루쿠론산과의 결합을 저해하여 아세트아미노펜의 청소율을 거의 2배감소 시킨다. 프로베네시드와 병용시에는 아세트아미노펜 용량을 감소시키도록 한다.

2) 살리실아미드는 아세트아미노펜의 소실반감기를 연장시킬 수 있다.

3) 효소유도물질과 병용할 때는 주의해야 한다.

- 이소니아지드 장기복용자에게 이 약을 병용투여 시 간효소가 유도되어 간장애를 일으킬 수 있다고 보고되었다. 이소니아지드는 CYP2E1을 유도하여 아세트아미노펜에서 간독성을 나타내는 N-아세트일-p-벤조키논이민으로 대사를 촉진한다.

- 카르바제핀, 페노바비탈, 프리미돈, 리팜피신의 장기 복용자에서 아세트아미노펜의 혈중농도가 감소된다고 보고되었다. 아세트아미노펜의 대사를 촉진시켜 혈중농도를 저하시킨다.

4) 병용투여된 페니토인은 아세트아미노펜 효과를 감소시킬 수 있고, 간독성의 위험을 증가시킬 수 있다. 페니토인 치료를 받는 환자는 아세트아미노펜 다량복용이나 장기복용을 피해야 한다. 환자는 간독성에 대해 모니터링되어야 한다.

5) 경구 항응고제(최소 4 일 동안, 1일 4그램)와 아세트아미노펜의 병용 투여는 INR(International normalized ratio) 값에 약간의 변동이 발생할 수 있다. 이러한 경우, 병용투여기간 및 아세트아미노펜의 중단 후 1주 동안은 INR 값의 모니터링이 수행되어야 한다.

6) 아세트아미노펜과 플루클록사실린의 병용투여에서 피로글루타민 산증으로 인한 고음이온차 대사성 산증(High anion gap metabolic acidosis, HAGMA)이 보고되었다. 가장 위험도가 높은 환자는 패혈증, 중증

의 신기능 장애, 영양실조 등 기저질환이 있는 환자이며, 이 환자들은 한 가지 또는 두 가지 약물을 모두 중단한 후에 호전되었다. 이 약과 플루클록사실린을 동시에 복용할 경우 주의를 기울여야 하고 HAGMA가 의심되면 이 약 및/또는 플루클록사실린 투여를 중단한다.

6. 일반적 주의

1) 운전 및 기계조작과는 무관하다.

2) 이 약은 다른 약물과 혼합해서는 안 된다.

3) 소아 및 고령자는 최소 필요량을 복용하고 이상반응에 유의한다. 과도한 체온강하, 허탈, 사지냉각 등이 나타날 수 있으므로, 특히 고열을 수반하는 소아 및 고령자 또는 소모성 질환 환자의 경우 복용 후의 상태를 충분히 살펴야 한다.

4) 이 약 복용시 감염증을 겉으로 나타나지 않게 할 수 있으므로 감염증이 합병된 환자의 경우에 의사 처방에 따라 적절한 항균제를 함께 복용해야 한다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부에 대한 투여: 아세트아미노펜의 정맥투여 경험은 제한적이다. 그러나, 아세트아미노펜을 경구 투여한 인구동태학적 자료로 보아 임신 또는 태아 및 신생아의 건강에 바람직하지 않은 영향은 미치지 않는 것으로 나타났다.

동물에 대해 정맥주사 형태의 아세트아미노펜으로 생식독성 연구는 실시되지 않았지만, 경구로 실시한 연구에서는 최기형성이나 태자독성은 보이지 않았다.

그럼에도 불구하고, 이 약은 임신 중에는 유익성과 위험성을 주의 깊게 평가한 후 사용하여야 한다. 이 경우에 권장 용량과 투여기간은 면밀하게 관찰되어야 한다.

2) 수유부에 대한 투여: 경구투여 후에, 아세트아미노펜은 유즙으로 소량 배설되었다. 수유 중인 유아에 대한 이상반응은 보고된 바 없다.

결과적으로 이 약은 수유 중인 부인에게 사용할 수 있다.

8. 소아에 대한 투여

소아에서 관찰된 아세트아미노펜의 약동학적 변수는 성인에서 보다 약간 짧은 혈장반감기(1.5~2시간)를 제외하고는 성인과 유사하다. 신생아에서 혈장반감기는 약 3.5시간으로 유아에서 보다 더 길다. 10세까지의 소아는 성인에 비해 훨씬 적은 글루쿠론 결합체와 훨씬 많은 황산 결합체를 배설한다. 아세트아미노펜과 그 대사체의 총 배설량은 모든 연령층에서 같다.

9. 고령자에 대한 투여

아세트아미노펜의 약동학 및 대사는 고령자에서 변하지 않으므로, 용량조절은 필요치 않다.

10. 신장애 환자에 대한 투여

신장이 심하게 손상되어 있는 경우(크레아티닌 청소율 10~30ml/min), 아세트아미노펜의 배설은 약간 늦어져서 배설 반감기가 2~5.3시간에 이른다. 글루쿠론 및 황산결합체에 대해 배설 속도는 건강한 대상자에서보다 중증의 신손상 환자에서 3배 더 느다. 따라서 중증의 신손상 환자에서 투여는 최소 6시간의 간격을 두는 것이 바람직하다

(크레아티닌 청소율 \leq 30ml/min).

11. 과량투여

특히, 고령자, 소아, 간질환이 있는 환자, 만성 알코올중독, 만성 영양실조, 효소유도제를 투여 받는 환자에서는 중독의 위험성이 있다. 중독은 이러한 경우에 치명적이다.

일반적으로 다음과 같은 증상이 최초 24시간 이내에 나타난다 : 구역, 구토, 식욕부진, 창백, 하복부 통증.

성인에 7.5그램 이상의 아세트아미노펜 또는 소아에서 140mg/체중kg을 1회 과량 투여할 경우, 완전 비가역적 괴사를 유도하여 간세포 파괴의 원인이 되며, 간세포 부전, 대사성 산증 및 혼수와 사망에 이를 수 있는 뇌질환을 일으킨다.

동시에 투여 후 12~48시간에 나타날 수 있는 프로트롬빈 농도의 감소와 함께 간 트랜스아미나제 (AST, ALT), lactate dehydrogenase, 빌리루빈 농도의 증가가 관찰되었다.

간손상의 임상증상은 2일 후에 명확하였으며, 4~6일 후 최대치에 도달하였다.

- 응급처치

즉시 입원시켜야 하며, 처치를 하기 전에, 과량 투여한 후 가능한 한 빨리 아세트아미노펜 정량용 해독제를 투여한다. 그러나, N-아세틸시스테인(NAC)은 10시간 후에도 어느 정도 보호역할을 할 수 있지만, 이런 경우에는 처치를 연장하여야 한다. 대증치료를 실시한다. 간 검사는 처치 개시시에 실시하고, 24시간마다 반복한

다. 대부분의 경우, 간 트랜스아미나제는 1~2주 내에 정상으로 회복되어 간기능이 완전히 복구된다. 그러나, 매우 드물게 간이식이 필요할 수 있다.

12. 약리적 특성

1) 약력학적 특성

아세트아미노펜의 해열진통 특성의 자세한 기전은 아직 확립되지 않았다. 이는 중추 및 말초작용에 포함될 수 있다. 이 약은 투여 개시 후 5~10분 내에 진통작용이 시작된다. 최대 진통효과는 1시간 내에 이루어지며 이 기간은 4~6시간 정도이다. 이 약은 투여 개시 후 30분 이내에 열을 내리며, 최소 6시간의 해열효과를 나타낸다.

2) 약동학적 특성(성인)

- 흡수: 아세트아미노펜은 단회 투여 및 24시간 동안 반복투여 후 2그램까지 선형의 약동학을 보인다. 이 약 1그램을 주입한 후 아세트아미노펜의 생물학적 이용률은 2그램의 프로파세타몰(아세트아미노펜 1그램 함유)을 주입한 후 관찰된 것과 유사하다. 이 약 1그램을 15분간 정주 완료 시점에서 관찰된 아세트아미노펜의 최대 혈중 농도(Cmax)는 약 30 μ g/ml이다.

- 분포: 아세트아미노펜의 분포용적은 약 1L/kg이다. 아세트아미노펜은 혈장단백과 광범위하게 결합하지 않는다. 1그램의 아세트아미노펜을 주입한 후, 20분 정도부터 뇌척수액에서 유의한 농도의 아세트아미노펜이 관찰되었다.

- 대사: 아세트아미노펜은 두 가지의 주요 간 경로를 통해 주로 간에서 대사된다: 글루쿠론산 결합 및 황산 결합, 황산 결합은 치료용량을 초과하는 용량에서 신속하게 포화한다. 소량(4% 미만)은 cytochrome P450에 의해 반응성 중간체(N-acetyl benzoquinone imine)로 대사되어 정상 조건에서 환원 글루타치온에 의해 신속하게 무독화되고 시스테인과 머캅투르 산과 결합한 후 소변으로 배설된다. 그러나, 대량 중독증에는 이 독성 대사물의 양이 증가한다.

- 배설: 아세트아미노펜의 대사체는 주로 뇨로 배설된다. 투여량의 90%가 주로 글루쿠론 결합체 (60~80%) 및 황산 결합체로 24시간이 지나 배설된다. 5% 미만은 그대로 배설된다. 혈장반감기는 2.7시간이며 총 body clearance는 18L/h이다.

13. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 30도 이상에 보관하지 말아야 한다.

2) 냉장 또는 냉동시키지 말아야 한다.

3) 외부 포장을 하여 보관하여야 한다.

4)투여 전에 육안으로 이물 및 변색검사를 실시해야 한다. 1회용으로만 사용하고, 사용하지 않은 용액은 폐기하여야 한다.