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, 아나필락시스쇽, 아나필락시스, 치료중단이 필요한 과민반응(피부발진/두드러기에서 아나필락시스 쇽)
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-아세틸-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, 중증의 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 살펴야한다.

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 늦다. 따라서 중증의 신손상 환자에서 투여는 최소 6시간의 간격을 두는 것이 바람직하다

(크레아티닌 청소율≤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 반복한다. 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㎍/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.

아세트아미노펜 함유 제제 허가사항 변경(안)

전문의약품 변경(안) (1)

'4. 이상반응' 항

<생략>

국외 시판 후 사용경험

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

기관	이상반응
...	
피부 및 피하조직	홍반, 홍조, 가려움, 발진, 두드러기, 급성전신성발진농포증, 독성표피괴사용해, 스티븐존슨증후군
대사 및 영양장애	고음이온차 대사성 산증(HAGMA)

<생략>

'5. 상호작용' 항

1)~5) <생략>

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

아세트아미노펜 함유 제제 허가사항 변경대비표

전문의약품 변경(안) (1)

<table>
<tr><th>항목</th><th>기허가 사항</th><th>변경(안)</th></tr>
<tr><td>4.
이상반응</td><td><생략>
국외 시판 후 사용경험
국외에서 시판 후 사용성적조사 기간 동안 다음의 이상반응이 보고되었으며, 발생빈도는 알려지지 않았다.
<table><tr><td>기관</td><td>이상반응</td></tr><tr><td colspan="2">…</td></tr><tr><td>피부 및 피하조직</td><td>홍반, 홍조, 가려움, 발진, 두드러기, 급성전신성발진농포증, 독성표피괴사용해, 스티븐존슨증후군</td></tr><tr><td colspan="2"><신설></td></tr></table><생략></td><td><생략>
국외 시판 후 사용경험
국외에서 시판 후 사용성적조사 기간 동안 다음의 이상반응이 보고되었으며, 발생빈도는 알려지지 않았다.
<table><tr><td>기관</td><td>이상반응</td></tr><tr><td colspan="2">…</td></tr><tr><td>피부 및 피하조직</td><td>홍반, 홍조, 가려움, 발진, 두드러기, 급성전신성발진농포증, 독성표피괴사용해, 스티븐존슨증후군</td></tr><tr><td>대사 및 영양장애</td><td>고음이온차 대사성 산증(HAGMA)</td></tr></table><생략></td></tr>
<tr><td>5.
상호작용</td><td>1)~5) <생략>
<신설></td><td>1)~5) <생략>
6) 아세트아미노펜과 플루클록사실린의 병용투여에서 피로글루타민 산증으로 인한 고음이온차 대사성 산증(High anion gap metabolic acidosis, HAGMA)이 보고되었다. 가장 위험도가 높은 환자는 패혈증, 중증의 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.</td></tr>
</table>