

아 라 펜 정ARAPHEN Tab.

【원료약품 및 분량】 1 정 중
■ 유효성분 : 트리티마돌염산염(BP) 37.5mg
 아세트아미노펜(KP) 325mg
■ 기타 첨가제 : 미결정셀룰로오스, 스테아르산나트륨소, 오파드마리이노산세스(85F420033), 전산화설펜, 크로스포비론

【성상】 연한 흰색의 정방형 필름코팅정제

【효능·효과】 중등도 중증의 근·관절 통증

【용법·용량】
 12세 이상의 소아 및 성인:
 용량은 환자의 통증 정도 및 치료 반응에 따라 조절한다. 최초용량으로 2정 투여를 권장하며, 그 이후 투여 간격은 최소 6시간 이상으로 하되, 1일 8정을 초과하지 않도록 한다. 유효한 최저용량을 가능한한 짧은 기간동안 투여한다. 이 약을 필요 이상 장기간 투여하지 않도록 하며, 질병의 특성 및 신한 정도로 인해 장기간 투여가 필요한 경우, 정기적인 모니터링을 실시하여 이 약의 지속되어 여부를 확인하도록 한다. 노인: 통상적인 성인 용량을 투여하도록 한다. 만 75세 이상의 노인에게 트리티마돌을 경구 투여시 트리티마돌의 소살인장기까지 17% 증가하였으므로 최소 6시간 이상 간격으로 이 약을 투여하도록 한다. 신부전환자: 중등도 신부전 환자(크레아티닌산 청소율이 10~30ml/분)에게는 투여간격을 12시간으로 연장하여 투여하도록 한다. 중증 신부전 환자(크레아티닌산 청소율이 10ml/분 미만)에게는 투여를 권장하지 않는다. 트리티마돌은 혈액투석 및 여과수 매우 천천히 제거되기 때문에, 투석 후 신투호와 유지를 위해 이 약을 재투여할 필요는 없다. 간부전환자: 중등도의 간부전 환자에게는 투여 간격을 연장하여 투여하는 것을 신중히 고려하도록 한다. 중증의 간부전 환자에게는 이 약을 투여하지 않도록 한다.

【사용상의 주의사항】

- 경고
 - 매일 세잔 이상 정기적으로 술을 마시는 사람이 이 약이나 다른 해염진통제를 복용해야 할 경우 반드시 의사 또는 약사와 상의해야 한다. 이러한 사람이 이 약을 복용하면 간손상이 유발될 수 있다.
 - 아세트아미노펜을 복용한 환자에서 매우 드물게 급성 전신성 발진성 농포증(급성 전신성 발진성 괴물발진증)(AGEP), 스티븐스 존슨 증후군(SJS), 독성 표피 괴사증(TEN)과 같은 중대한 피부반응이 보고되고, 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.
 - 트리티마돌을 과다용량 범위 내에서 투여받은 환자에서 발작이 보고된 바 있으며, 권장 용량 이상 투여 시 발작의 위험은 증가되는 것으로 나타났다. 트리티마돌을 다음의 약물과 병용시 발작의 위험은 증가된다.
 - 선택적 세로토닌 재흡수 억제제 (SSRI 항우울제 예: 선록삼프렌)
 - 삼환계 항우울제 (TCAs) 및 다른 삼환계 약물 (예: 시클로리자틴, 프로메타진 등)
 - 다른 마약류
 트리티마돌은 다음의 약물과 병용시 발작의 위험을 증가시킬 수 있다.:
 - MAO (Monoamine Oxidase) 억제제
 - 신경안정제
 - 발작 역치를 낮출 수 있는 약물
 간질 환자, 발작 병력자 또는 발작에 대한 위험인자 (머리 상해, 대사장애, 알코올 또는 약물 과다 환자, 중추신경계 감염)가 있는 환자에서 간질 발생의 위험이 증가될 수 있다.
 - 트리티마돌 투약 환자에서 드물게 치명적인 아나필락시스 반응이 보고된 바 있다.
 - 급성 및 중증 기관지 천식 환자를 마약성 진통제로 치료하면 생명을 위협하는 호흡저해의 위험이 증가된다. 이 약을 해당 환자군에 투여할 때 모니터링이 가능하거나 심폐소생 장비가 구비된 곳에서 투여하여야만 한다. 이 약을 호흡 억제 위험이 있는 환자에게 투여시 주의하도록 하며, 다른 비마약성 진통제 사용을 고려하도록 한다.
 - 트리티마돌과 알코올 또는 벤조다이아제핀계 약물을 포함하는 중추신경억제제들의 병용 투여는 깊은 진정, 호흡억제, 혼수 및 사망을 초래할 수 있다. 이러한 위험을 줄이고, 이 약과 중추신경억제제의 병용투여는 적절한 대체 치료방법이 없는 환자의 경우에 한하여 처방하도록 한다. 이 약과 중추신경억제제의 병용투여가 결정되면 적정 유효 용량으로 최대한 긴 처방하도록 하고 호흡억제 및 진정의 징후와 중상에 대해 환자를 면밀히 추적 관찰하도록 한다.
 - 7개월 내임이 증가된 환자나 머리상해 환자에서 이 약의 투여는 마약성 진통제의 호흡억제 효과로 이산화탄소 저류와 2차적인 뇌척수액의 압력 증가로 인해 이러한 증상이 심각하게 나타날 수 있다.
 - 트리티마돌은 모핀類似(μ-opioid)의 정신적, 육체적 의존성을 유발할 수 있다.
 - 간손상 : 이 약에는 아세트아미노펜 및 트리티마돌이 함유되어 있다. 아세트아미노펜은 때때로 간이식 및 사망을 초래하는 급성 간부전과 관련이 있으며, 대부분의 간손상은 다른 아세트아미노펜 제품과 함께 복용하여 일일 4,000 밀리그램을 초과하였을 때와 관련이 있으므로 사용시 주의한다. 특히 간장애 환자는 반드시 의사와 상의한 후 복용하여야 한다.
 - CYP2D6 초고속 대사자인 환자는 다른 환자들에 비해 트리티마돌을 그 활성대사체(M1)보다 최소 배수로 처방하게 대사시킬 수 있다. 이 빠른 대사는 예상보다 더 높은 혈청 M1 농도를 초래할 수 있고 이는 호흡 억제 위험을 증가시킬 수 있다. CYP2D6 초고속 대사자일 알려진 환자에서 대해서는 대체 약제, 용량 감소 및/또는 트리티마돌과량 복용 징후 (예: 호흡 억제)에 대한 모니터링의 빈도 증가 등을 권고한다. 이 약의 권장 용량에서보다 초고속 대사자는 생명을 위협하거나 치명적인 호흡억제 또는 과량투여시 중상을 나타낼 수 있다(10. 과량투여 시의 처치 - 1) 트리티마돌 참조).
 - 트리티마돌의 초고속 대사 및 소아에서 생명에 치명적인 호흡 억제에 대한 또 다른 위험인자 : 생명에 치명적인 호흡 억제 및 사망이 트리티마돌을 투여한 소아에서 발생하였다. 일부 보고된 사례들은 소아가 편도절제술 및/또는 아데노이드절제술을 받은 후에 발생한 것으로, CYP2D6 다형성으로 인해 트리티마돌의 초고속 대사자인 것으로 입증되었다. 이 약은 12세 미만 소아 및 편도절제술 및/또는 아데노이드절제술을 받은 18세 미만 소아에게 투여하지 않는다. 이 약은 트리티마돌의 호흡 억제 효과에 대한 임상징증을 증가시키는 또 다른 위험인자라는 것을 알게 되었고 12세 ~ 18세 소아에게 투여를 피한다.
 - 이 약은 수면무호흡증후군(중추수면무호흡 포함)과 저산소증(수면 관련 저산소증 포함)을 야기할 수 있으며, 발생 위험은 용량의 의존적으로 증가한다. 수면무호흡증 발생 혹은 기증 중상 악화 여부를 지속적으로 평가해야 하며, 이 경우 약물 용량을 서서히 감량 혹은 중단하는 것을 고려해야 한다.
 - 이 약의 사용시 매우 드물게 지나타혈증들이 보고되었으며, 대체로 과용량 및/또는 지나타혈증을 초래할 수 있는 약물들 병용하고 있는 경우 등 취약 위험군이 있는 환자에서 보고되었다. 몇몇의 보고에서 이 지나타혈증들은 항히요호르몬분비제(예: 성장호르몬 (GHA))의 결과인 것들이 나타났으며 이 약의 중대한 부작용 치료 (예: 수문 제현)로 회복되었다. 취약 위험 요인이 있는 환자에 대해서는 이 약의 치료 동안 지나타혈증들의 징후 및 중상에 대한 모니터링을 권고한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 이 약의 성분에 과민성이 있는 환자
- 알코올, 수면제, 중추작용진통제, 마약성 진통제 또는 항진성성 약물 등 중추신경계 작용약물 중독 환자
- 신장 호흡억제성대 환자(가벼운 호흡억제가 나타날 수 있다.)
- 두부전성 뇌의 병변이 있는 경우로 의식혼란의 위험이 있는 환자
- MAO억제제를 투여받고 있는 환자 또는 최근 14일 이내에 투여한 경험이 있는 환자
- 소화성궤양, 심한 혈액이상 환자
- 심한 간장애, 심한 신장애, 심한 심기능부전 환자
- 수유부
- 12세 미만의 소아
- 반도절제술 및/또는 아데노이드절제술을 받은 18세 미만 소아에게 수술 후 관리
- 아스피린 전신(세티스테로이드성 소염진통제)에 의한 전신발작 유발 또는 그 병력이 있는 환자
- 모니터링 장비 또는 심폐소생 장비가 구비되지 않은 곳에서의 급성 및 중증 기관지 천식환자
- 3) 약물로 조절되지 않는 간질 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 모르핀 중독 또는 반복투여 환자(동물실험에서 가벼운 모르핀 길항작용이 인정되었으며 그 금단증상을 일으킬 수 있다.)
- 마약성 진통제, 마취제, 최면제, 폐노치치린, 신경안정제, 진정제 등과 같은 중추신경계 억제제 복용 환자

- 담도질환 환자(동물실험에서 대량투여하는 경우 오피오이드약근을 수축했다.)
- 간장애 환자(동물 실험에서 혈청GOT, GPT 활성치의 상승을 보이는 수가 있다.)
- 신장애 환자
- 음주 환자
- 마약성 진통제에 과민증 환자
- 간질 환자 또는 발작 발생 가능성이 있는 환자
- 속대태, 원인도를 이유로 인한 의식 변화상태 환자

4. 이상반응

- 임상시험 자료
 - 이 약의 위약 대조 임상시험 중 이 약 투여군에서 1% 이상의 비율로 보고된 이상반응

사건/기관분류	이상반응
대사 및 영양장애	식욕감퇴
정신장애	불안, 우울증
신경계장애	어지러움, 두통, 졸음
위장관장애	구역, 구토, 변비, 구내건조, 설사, 소화불량, 복통, 복부불편감, 방귀
피부 및 피하조직 장애	홍조증, 발한, 발진
전신장애 및 투여부위 상태	피로
혈관장애	홍조

- 이 약의 위약 대조 임상시험 중 이 약 투여군에서 1% 미만의 비율로 보고된 이상반응

사건/기관분류	이상반응
면역계 장애	두드러기, 과민증
대사 및 영양장애	저혈당
정신장애	불안, 신경과민, 감정 불안정, 도취감, 성욕 감소, 수면 장애, 자전, 방향감각성, 혼돈, 비정상적인 꿈, 약물 남용, 환각, 금단증후군
신경계장애	편두통, 기면, 감각저하, 전진 감각이상, 주의력 장애, 실신, 기억장애, 정신운동 과활성, 지각, 기억상실증, 지각이상, 경련
시간 장애	시간호전, 시간감각, 동공수축
구내 장애	혀기증, 입열, 구내 불편
신장 장애	신기능저하, 빈혈
혈관 장애	고혈압, 저혈압
호흡기, 흉부 및 중추 이상	호흡곤란, 이후 건조
간담도 장애	간담도 증가
피부 및 피하조직 장애	전신 소양증, 식은땀
신장 및 비뇨기 장애	배뇨 장애
생식계 및 유방 장애	발기부전
전신장애 및 투여부위 상태	무력증, 혼통, 감각 비정상, 오한, 흉부 불편감, 권태감, 근육통(중추근), 갈증, 신경성 열감
실험실 수치	치중감소, 혈중 크레아티닌 상승

- 트리티마돌의 임상시험/시판후 조사에서 확인된 이상반응

사건/기관분류	이상반응
면역계 장애	아나필락시스 반응, 스티븐스-존슨 증후군, 독성표피괴사증후
정신장애	불안정간장애, 영향, 섬망, 자살관련
신경계장애	근육긴장진전증, 운동장애, 세로토닌증후군, 약어장애
시간 장애	산통
혈관장애	기립성저혈압
간담도 장애	간염
전신장애 및 투여부위 상태	빈혈장애
실험실 수치	프로트롬빈 시간 상승

- 아세트아미노펜의 임상시험/시판후 조사에서 확인된 이상반응과 관련하여 알레르기 반응 (주로 피부 발진 또는 아세트아미노펜에 대한 2차성 과민반응)이 드물게 보고되었으나, 일반적으로 약물 투여 중단 후 회복되었고, 필요한 경우 증상 치료가 실시되었다. 혈소판 감소증과 무마혈증을 포함한 혈액장애가 보고된 바 있으나 반드시 아세트아미노펜과 관련된 것으로 나타나지 않았다. 아세트아미노펜을 오파딘 유사투합과 같이 투여하였을 때 저프로트롬빈증을 일으킬 수 있음을 나타내는 여러 보고가 있다.
- 수면 무호흡증
 - 다음의 시판 후 이상반응이 확인되었다: 저나트륨혈증/항/하노호르몬분비이상증후군, 고정 발진(fixed eruption)
 - 국내에서 재발성을 위하여 6년 동안 37,967명의 환자를 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과 이상반응의 발현종류들은 약물의 인과관계와 상관없이 4.57%(1,737명/37,967명, 2.501건/100명)로 보고되었다. 이상반응은 구역, 변비, 구토 등의 소화기계 이상반응이 총 1,391건(3.66%)으로 가장 많았고, 현기증, 두통 등의 신경계 유해사건까지 563건(1.48%), 전신양성자 149건(0.39%), 정신장애 149건(0.39%), 피부 및 부속기관이 105건(0.28%), 혈액계 31건(0.08%), 신장 및 비뇨기계 28건(0.07%), 순환기계 28건(0.07%), 호흡기계 21건(0.06%), 심혈관계 1건 및 기타 43건(0.11%)로 조사되었다. 이 약과의 인과관계를 배제할 수 없는 약물이상반응을 발현율은 4.14%(1,573명/37,967명, 2.244건/100명)였다. 주된 약물이상반응으로는 구역1.49%/567명(37,967명), 현기증 0.95%/358명(37,967명)이며, 그 밖에 1% 미만으로 보고된 이상반응을 기관별로 분류하면 다음과 같다.
 - 전신양성: 무력증, 피로, 부종, 홍적, 경직, 실신
 - 심혈관계: 율혈성 심부전
 - 신경계: 현기증, 두통, 현훈, 혼미, 편두통, 진전, 지각이상, 긴장형진 편두통약학, 불수면의 이상 증후군
 - 호흡기계: 호흡곤란, 천식, 운동성호흡곤란, 기침, 기관지염
 - 신장 및 비뇨기계: 배뇨장애, 뇨저류, 빈뇨, 신장기능 수치이상, 방뇨
 - 피부 및 부속기관: 소양증, 발진, 발한증후, 두드러기
 - 소화기계: 구역, 구토, 소화불량, 복통, 변비, 구강건조, 설사, 연하곤란, 구취, 하부 중, 타액증후, 지각이상, 식도인전염, 위양전염, 비정상 신폐색증, 딸꾹질, 담낭염
 - 장신계: 졸음, 불수면, 식욕감퇴, 불안, 우울증, 신경과민, 감정 불안정, 지각, 이인증
 - 혈액계: 빈혈, 혈색소빈혈성 이상, 적혈구 감소, 백혈구 감소, 백혈구 감소, 혈소판감소
 - 순환기계: 심계항진, 고혈압, 부정맥, 동맥 경화, 고혈압인양, 대동맥확장
 - 기타: 하혈, 골괴사대상증상, 체중감소, 미열, 오한, 열성외통증, 타액통증, 알레르기 기생충병, 비충혈, 비정상성자: 담도인전염, 뇌의 기능장애, 긴장성진, 긴가비 이상 증대환 약물이상반응의 기능기생성, 담낭염, 대비정상폐색증, 혼미등이 각 1백씩 보고되었으며, 예상치 못한 약물이상반응으로 담낭염, 딸꾹질, 대비정상폐색증, 신장 기능수치이상성(BUN/CRAS) 등, 타액증후, 하혈이 각각씩씩 보고되었다. 특수한 환자인 신장애 환자를 대상으로 한 조사에서 나타낸 약물이상반응 발현율은 6.25%(11명/176명, 165건)이었으며, 또한 조사된 다른 이상반응은 구역 및 부속기관이 각 4건(2.27%)씩이었다. 중대한 약물이상반응을 예상하지 못한 이상반응은 없었다. 특수한 환자인 간장애 환자를 대상으로 한 조사에서 나타낸 약물이상반응 발현율은 6.63%(22명/332명, 36건)이었으며, 주된 약물이상반응은 구역 12건(3.61%), 현기증 6건(1.81%)이었다. 중대한 약물이상반응은 대비정상성폐색증, 담낭염, 긴가비 이상 각 1건(0.30%)씩 있었고, 예상치 못한 이상반응은 대비정상 폐색증과 담낭염 각 1건씩이었다.
- 국내 시판 후 조사기간 동안 자발적으로 보고된 중대한 이상반응은 구역 3건, 현훈, 호흡곤란 각 2건, 혼미, 편두통, 언어장애, 의식소실, 심근경색증의 증상, 저혈압, 구토, 소화불량, 전란, 다발성 장기부전, 아나필락시스, 의도적인 과량 복용이 각각씩씩 총 23건으로, 이는 불확실한 규모의 인구집단으로부터 보고되었으므로, 그 빈도 및 이 약의 인과관계를 확실히 추정하기가 어렵다.
- 또한 국내 시판 후 조사기간 동안, 총 5,566명을 대상으로 사용성적 조사 이외 별도로 실시한 시판 후 임상시험 결과, 예상치 못한 약물이상반응은 트림 2건(0.04%), 가슴불편감 1건(0.02%)씩 총 3건이 보고되었다.
- 이 약을 투여하기 전 치료약제(진통제) 투여없이 있는 환자군은 투여없이 없는 경우 대비 이상반응 발현율이 통계적으로 유의하게 낮았다(11.92% vs 3.75%, p<0.0011). 또한, 이 약과 CYP3A4 유도제 4경이상인 조사대상자에서 이상반응을 발현율은 8.35%(289/3460명)로 2경 이상 4경 미만 투여한 환자군 4.36%(135/30419명)보다 이상반응 발현율이 통계적으로 유의하게 높게 나타났다.(p<0.0001)

5. 일반적 주의

- 권장용량을 초과하여 투여하지 않도록 하며, 다른 트리티마돌 또는 아세트아미노펜 제제와 병용 투여하지 않도록 한다.
- 이 약은 트리티마돌을 구성분으로 함유한다. 이 약의 진통 효과의 일부는 이 약의 구성분인 트리티마돌의 mu-아핀성 수용체 결합으로 인해 작용한다. 마약성 진통제를 반복 투여시 권장 용량에서도, 마약성 진통성 및 마약성 진통제의 의존성이 나타날 수 있다. 이 약을 처방하기 전에, 환자의 마약성 진통제에 대한 의존성 및 남용 위험을 평가해야 하며, 이러한 행동이 나타나는지 이 약을 투여 받는 모든 환자를 모니터링 해야 한다. 물질 남용 (마약이나

- 알코올 남용 또는 중독 포함) 또는 정신 질환 (예: 주요 우울증)의 병력이 있거나 가족력이 있는 환자에서는 위험이 증가한다. 이 약은 마약성 진통제 의존성 환자에게 사용되어서는 안 된다. 이전에 다른 마약성 진통제에 의존했던 일부 환자에서 트리티마돌은 신체 의존성이 제발하는 것으로 나타났다. 약물남용 가능성이나 의존성의 위험이 있는 환자들은 신중히 관찰해야 단기간 투여하도록 한다. 트리티마돌은 마약성 진통제 의존성 환자들의 대체 약물로 적절하지 않으며, 아편작용 약물이나 모르핀의 금단증상을 억제하지 못한다. 아편작용 약물-길항제 (날부민, 부프레놀린, 펜타조신)와 병용시 수용체에서의 경쟁적 차단효과로 인하여 진통효과와 금단증상 발생 위험이 있으므로 병용사용은 권장되지 않는다.
- 이 약의 투여를 갑자기 중단할 경우 불안, 발한, 불면, 강직, 동통, 구역, 진전, 설사, 상기도 증후군, 입모, 혼돈, 신경과민, 운동장애, 구위관 증증 등과 같은 금단증상이 나타날 수 있다. 공황장애, 심한 불안, 환각, 지각이상, 이명, 비정상적인 중추신경계 반응 또한 매우 드물게 보고되었다. 임상경험상 약용량을 단량에 가여 중단할 경우 금단증상 악화될 수 있다.
- 트리티마돌 투여 환자에서 드물지만 중대한 치명적인 아나필락시스 반응을 포함하여 두드러기, 발진, 기관지 경련, 중독성 피부괴사 및 스티븐스-존슨 증후군 등의 알려지지 반응이 보고된 바 있다. 코데인과 다른 마약성 진통제에 아나필락시스 반응 병력이 있는 환자에서 그 위험이 증가될 수 있으므로 이 약을 투여하지 않는다. 과민반응의 증상이 나타나면 즉시 의학적 도움을 받도록 환자에게 권고한다.
- 발작 가능성이 있거나 발작 역치를 낮추는 기타 약물, 특히 선택적 세로토닌 재흡수 억제제, 삼환계 항우울제, 항진성병약, 중추작용 진통제 또는 국소마취제를 투여한 환자에게 트리티마돌 투여시 경련이 보고된 바 있다. 약물로 조절된 간질환자나 간질 가능성이 있는 환자는 꼭 필요한 상황에서만 이 약을 투여해야 한다.
- 만성 알코올 중독자에게 과다한 아세트아미노펜 투여로 간독성이 증가할 수 있다. 간장애 환자에게 이 약의 투여를 권장하지 않는다.
- 간기능은 부진 상태에서 대한 이 약의 약동학 및 내약성에 대해 시험한 바 없다. 트리티마돌과 아세트아미노펜은 주로 간에서 대사된다. 중증의 간장애 환자는 이 약의 사용을 권장하지 않는다.
- 신부전 환자들에 대한 트리티마돌과 아세트아미노펜의 복합제에 대해 시험한 바 없다. 트리티마돌의 사용 경험으로 신기능 부진 환자에서 트리티마돌과 활성 대사체 M1의 배설 정도와 배설률이 감소될 수 있다. 크레아티닌 청소율이 30ml/min 미만인 환자의 경우 이 약의 투약간격을 12시간 마다 2정을 초과하여 투여하지 않도록 한다.
- 트리티마돌을 장기투여할 경우에는 의존성의 가능성을 전적으로 배제하기가 어려우므로 투여 기간을 조정하거나 일시적으로 휴약기간을 가진다.
- 한 연구에서 엔부트렌과 산화질소로 발한 마취중 트리티마돌을 사용하였을 때 수술중 마취가 약해져서 이 약 투여가 증가되는 것으로 보고되었다. 추가 정보가 있을때까지 약한 수종의 마취 중 트리티마돌의 사용을 피해야 한다.
- 선택적 세로토닌 재흡수 억제제를 복용하는 환자에게 이 약 투여 시 신중해야 한다. 트리티마돌과 선택적 세로토닌 재흡수 억제제를 병용 시 발작 및 세로토닌증후군을 포함한 이상반응 위험이 증가한다.
- 생명에 치명적인 호흡 억제 및 사망이 트리티마돌을 투여한 소아에서 발생하였다. 트리티마돌 및 코데인은 활성 대사체의 노출을 증가시킬 수 있는 CYP2D6 유전자형을 기반으로 대사가 가능하여 영향을 받는다. 트리티마돌 또는 코데인에 대한 시판 후 보고에 따르면 12세 미만 소아는 트리티마돌의 호흡 억제 효과에 영향을 받기 쉬운 것으로 보인다. 특히 편도절제술 및/또는 아데노이드절제술 후 통화에 대하여 오피오이드 치료를 받은 폐쇄성 수면무호흡증에 있는 소아는 호흡 억제 효과에 민감할 수 있다. 생명에 치명적인 호흡 억제 및 사망에 대한 위험은 다음과 같다.
 - 이 약은 12세 미만 소아에게 투여하지 않는다.
 - 이 약은 편도절제술 및/또는 아데노이드절제술을 받은 18세 미만 소아에게 수술 후 관리 목적으로 투여하지 않는다.
 - 유악성기 위험성을 심화한다고 판단되는 경우를 제외하고는 트리티마돌의 호흡 억제 효과에 대한 임상징을 증가시키는 또 다른 위험인자를 갖고 있는 12세 ~ 18세 청소년의 경우 이 약의 투여를 피한다. 위험인자는 수면 후 호흡, 폐쇄성 수면무호흡증, 변비, 중대한 폐질환, 신경근질환 및 호흡 억제를 유발하는 다른 약들과의 병용투여와 같은 호흡저해와 관련 있는 조건들을 포함한다.
- 성인과 같이 소아에게 오피오이드를 처방할 때 의료전문가는 가장 짧은 기간 동안 가장 낮은 효과적인 용량을 투여해야 하며 오피오이드 과량 투여 중 및 위험에 대하여 경고, 보호자 및 간담자에게 알려야 한다.

- 트리티마돌은 전체적으로 생명에 치명적인 수준의 M1에 노출된 CYP2D6 가형에 대한 초고속 대사자에서 코데인과 같이 다형성 대사에 영향을 받는다. 코데인의 초고속 대사자인 수유부만 인해 매우 나 로리하여 높은 수준으로 노출된 수유아에서 최소 한 건의 사망이 보고되었다. 이 약을 투여한 초고속 대사자인 어머니로부터 수유아는 잠재적으로 높은 수준의 M1에 노출되어 생명에 치명적인 호흡 억제를 경험하였을 수 있다.
- 오피오이드 진통제 또는 같은 관찰과 금단증후군(오피오이드 대체)을 필요로 하는 가역적 부신 반응을 때때로 유발할 수 있다. 금단증후반응 또는 중증의 중증 복통, 구역, 구토, 저혈압, 극도의 피로감, 식욕감소 및 체중감소를 포함한다.

6. 약물상호작용

- MAO억제제 (예: 페닐진, 트라닐시프로민, 리네졸리드)
 - 기작: 약물효과가 증가(additive) 또는 동반상승(synergistic) 된다.
 - 임상적 영향: MAO억제제를 투여 받고 있는 환자 또는 최근 14일 이내에 투약한 경험에 있어서는 생명을 위협하는 발작 및/또는 세로토닌 증후군의 위험의 증가로 급하게 야한다. (2. 다음 환자에는 투여하지 말 것 참조). MAO억제제와 오피오이드의 상호작용은 오피오이드 투약후 증후군 또는 오피오이드 독성이 나타날 수 있다.
 - 조자: MAO억제제를 투여 중이거나 투여 중단한지 14일 이내인 환자는 이 약을 사용하지 않는다.
- 세로토닌 작용성(serotonergic) 약물 (예: 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(SSRIs), 세로토닌 노르에피네프린 재흡수 억제제(SNRs), 삼환계 항우울제(TCAs), 트립탄 등, 5-HT3 수용체 길항제, 미트라탄 등). 트라지드 등 세로토닌 신전신활력에 영향을 미치는 약물, 시클로세리온, 메카실론 등 골격근이완제)
 - 기작: 약물효과가 증가(additive) 또는 동반상승(synergistic) 된다.
 - 임상적 영향: 트리티마돌과 세로토닌 작용성(serotonergic) 약물을 병용 시 발작 및세로토닌 증후군을 포함한 유해사건 위험이 증가한다.
 - 조자: 세로토닌 작용성(serotonergic) 약물을 복용하는 환자에게 이 약을 투여할때는 이상반응의 징후를 모니터링 하며 주의 한다. 세로토닌 증후군이 의심되면 이 약 투여를 중단한다.
- CYP3A4 유도제 (예: 라팜비, 카르바마제핀, 페니토인)
 - 기작: CYP3A4 유도는 트리티마돌의 대사속도를 증가시킨다.
 - 임상적 영향: 이 약과 CYP3A4 유도제 병용투여 시 트리티마돌의 혈중 농도가 감소되어, 트리티마돌로 신체의 의존성이 있는 환자에서 치료가 감소 또는 금단증상의 발현이 나타날 수 있다. CYP3A4유도제 투여를 중단한 후에는 해당 효과가 감소되므로 혈중 트리티마돌 농도가 증가한다. 이는 치료효과와 이상반응을 증가시키는 현상일 수 있으며, 중증의 호흡억제 및 발한 증상을 초래 할 수 있다.
 - 조자: 이 약과 CYP3A4 유도제의 병용투여가 필요하다면, 안정적인 약물 효과를 얻을 때 까지 이 약의 용량을 고려한다.
- 오피오이드 금단 증후에 대하여 환자를 관찰한다. CYP3A4 유도제 투여를 중단하면 이 약의 영향을 고려하고, 발작, 세로토닌 증후군, 진정 및 호흡억제의 징후에 대하여 환자를 관찰한다. 카르바마제핀과 병용시 트리티마돌의 혈중 농도 감소로 인하여 트리티마돌 지통 효과 및 통증 시간이 유의하게 감소할 수 있다. 카르바마제핀이 트리티마돌 대사를 증가시키고 트리티마돌의 발작 발생 위험을 증가시킬 수 있으므로 병용은 권장되지 않는다.
- CYP2D6 제제에 (예: 퀴티딘, 플루옥세틴, 파록세틴, 이미트립틸린, 부프로피온)
 - 기작: CYP2D6 저형은 트리티마돌의 대사속도를 감소시킨다.
 - 임상적 영향: 이 약과 CYP2D6 저형에 병용투여 시, 특히 이 약의 안정적인 용량이 도달 후 CYP2D6 저형에를 추가할때는 트리티마돌의 혈중 농도가 증가될 수 있고 대시체 M1의 혈중 농도도 감소될 수 있다. M1은 보다 강력한 위약효과로 오피오이드 작용제이며, M1 노출을 감소는 트리티마돌에 대한 신체의 의존성이 있는 환자에서 치료효과를 감소시킬 수 있고 오피오이드 금단 징후와 중상을 초래할 수 있다. 트리티마돌 노출 증가는 치료효과를 증가시키는 현상일 수 있고 발작과 세로토닌 증후군 등의 중증 유해사건의 위험을 증가시킬 수 있다. CYP2D6저형에 투여를 중단한 후에는 해당 효과가 감소되므로 혈중 트리티마돌 농도가 감소되는데, 이는 치료효과와 이상반응을 증가시키는 현상일 수 있으며, 중증의 호흡억제 및 발한 증상을 초래할 수 있다.
 - 조자: 이 약과 CYP3A4 저형에의 병용투여가 필요한 경우, 안정적인 약물 효과를 얻을 때 까지 이 약의 용량을 고려한다. 특히 이 약의 안정적인 용량에 도달하였을 때 CYP3A4 저형에를 추가할때는 시, 발작, 세로토닌 증후군 등 중증 유해사건, 저혈압 및 있는 호흡억제와 오피오이드 독성 관련 이상반응을 위험 증가에 대하여 환자를 면밀히 관찰한다. CYP3A4 저형에 투여가 중단되면, 안정적인 위약효과로 오피오이드에 도달할 때까지 이 약중독을 고려하며 오피오이드 금단 징후와 중상에 대하여 환자를 관찰한다.
- 벤조다이제핀 및 알코올 등의 중추신경억제제 (예:벤조다이제핀 및 다른 진정/수면제, 정신안정제, 근육이완제, 전신마취제, 다른 오피오이드, 알코올)
 - 기작: 약물효과가 증가(additive) 또는 동반상승(synergistic) 된다.
 - 임상적 영향: 벤조다이제핀 및 알코올 등의 중추신경억제제와 트리티마돌을 병용투여 하면 깊은 진정, 호흡 억제 등의 추가적인 중추신경계작용이 유발될 수 있고 치료효과용량으로 최단기간동안 처방하여도 되고, 호흡억제의 징후에 대해서 환자를 면밀히 관찰한다. 이 약과 중추신경억제제를 병용투여하면 신가작용으로 인해 호흡 억제, 저혈압, 깊은 진정,

- 혼수, 사망의 위험이 증가될 수 있다.
- 조자: 이 약과 중추신경억제제의 병용투여는 적절한 대체 치료방법이 없는 환자의 경우 에 한하여 처방하도록 한다. 이 약과 중추신경억제제의 병용투여가 결정되면 최저유효 용량으로 최단기간 처방하도록 하고 호흡억제 및 진정의 징후와 중상에 대해 환자를 면밀히 추적 관찰하도록 한다.
- 와파린
 - 임상적 영향: 이 약과 와파린 유사약물들 병용할 경우에는 INR(International Normalized Ratio, 국제정상화 비율) 증가 보고 있으며, 의학적요로 적절한 경우 프로트롬빈 시간을 정기적으로 평가하도록 한다. 트리티마돌의 시판 후 조사에 따르면, 프로트롬빈 시간을 포함한 와파린 효과에 변화가 있었다고 보고되는데, 와파린 유사 약물과 병용시 아세트아미노펜이 저프로트롬빈혈증을 유발할 수 있음을 제시하는 여러 보고가 있었다.
 - 조자: 와파린을 투여중인 환자에서 상작용의 징후로서 프로트롬빈 시간을 모니터링하고, 필요시 와파린 용량을 조절한다.
- 기타
 - 아세트아미노펜의 흡수 속도는 메토크로프라마이드 또는 돔페리돈으로 증가될 수 있으며, 플렉시타리딘으로 흡수가 감소될 수 있다.
 - 트리티마돌과 시메티딘을 병용투여할 시 트리티마돌의 약동학에 임상적으로 유의한 변화가 나타나지 않는다.

7. 소아 및 노인에 대한 투여

- 트리티마돌을 투여받은 소아에서 생명에 치명적인 호흡 억제 및 사망이 발생하였다. 일부 보고된 사례에서 편도절제술 및/또는 아데노이드절제술을 받은 후에 발생하였으며 이 중 한 명은 트리티마돌의 초고속 대사자인 것으로 입증되었다(예: 시크로프450 동종종소 2D6 (CYP2D6) 유전자형에 의해 통제). 특히 수면 무호흡증이 있는 소아는 호흡 억제 효과에 민감할 수 있다. 생명에 치명적인 호흡 억제 및 사망에 대한 위험은 다음과 같다.
 - (1) 이 약은 12세 미만 소아에게 투여하지 않는다.
 - (2) 이 약은 편도절제술 및/또는 아데노이드절제술을 받은 18세 미만 소아에게 수술 후 관리 목적으로 투여하지 않는다.
 - (3) 유악성기 위험성을 심화한다고 판단되는 경우를 제외하고는 트리티마돌의 호흡 억제 효과에 대한 임상징을 증가시키는 또 다른 위험인자를 갖고 있는 12세 ~ 18세 청소년의 경우 이 약의 투여를 피한다. 위험인자는 수면 후 호흡, 폐쇄성 수면무호흡증, 변비, 중대한 폐질환, 신경근질환 및 호흡 억제를 유발하는 다른 약들과의 병용투여와 같은 호흡저해와 관련 있는 조건들을 포함한다.
- 간, 신장, 신장 기능의 저하 및 동시에 있는 질환은 질환과 다양한 약물치료가 더 자주 일어날 수 있으므로 노인환자에서 이 약의 투여를 주의하여야 한다.

8. 임부 및 수유부에 대한 투여

- 트리티마돌은 태반을 통과하는 것으로 나타났다. 임부에 대한 적절한 임상시험은 실시된 바 없으며, 태아에 대한 안전성은 확립되어 있지 않으므로 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 부인에는 치료상의 유익성이 위험성을 상회한다고 판단되는 경우 투여한다. 출산 중 마약성 진통제를 사용하는 경우, 신생아의 호흡 억제를 일으킬 수 있다. 임신 중 이 약 또는 다른 마약성 진통제를 장기적으로 사용한 경우, 신생아 금단 증후군이 발생할 수 있으며, 특히 신생아를 28-40 주까지 임신 후 출생한 경우이다.
 - 이 약은 수유부에 투여하지 않는다. 트리티마돌 100mg을 정맥으로 단일 투여한 이후 16시간 내에 모유로 축적된 농도는 트리티마돌 100mg/수유부 복용량의 0.1%), M1 27mg/92%였다.
 트리티마돌 및 그 활성대사체(M1)는 모유에 존재한다. 이 약물이 수유 소아 또는 모유 생애에 미치는 영향에 대한 데이터는 없다. M1은 트리티마돌 보다 더 강력하게 유-오피오이드 수용체에 결합한다. 발표된 연구에서 출산 후 초기에 수유부의 트리티마돌 투여와 모유에 있는 트리티마돌 및 M1이 보고되었다. 트리티마돌의 초고속 대사자인 여성은 예상보다 더 높은 혈청 M1 수치를 초래할 수 있으며 모유 속의 더 높은 이 M1 수치 인해 수유 소아에 위험해줄 수 있다. 정상적인 트리티마돌을 대하는 여성에서 모유로 분비된 트리티마돌의 양은 적고 복용량에 의존하지 않는다. 이 약으로 치료하는 동안 이 약과 그 대사 및 호흡 억제 효과를 포함한 중대한 이상반응 발생에 대하여 환자에게 알려야 한다.
 - 모유를 통해 이 약이 수유 유아에게 노출될 수 있다. 진정 및 호흡 억제 발생에 대하여 관찰해야 한다. 수유부가 오피오이드 진통제 투여를 중단하거나 수유를 중단하는 경우 수유 유아에서 금단 증상이 발생할 수 있다.

9. 운전, 기계조작에 대한 영향

트리티마돌은 졸음이나 현기를 유발할 수 있으며 이것은 알코올 또는 기타 중추신경계 억제제에 의해 증강될 수 있다. 민첩성에 영향을 주기 때문에 운전이나 기계조작과 같은 위험 가성이 있는 행위시 주의하도록 한다.

10. 과량 투여시의 처치

- 이 약은 복합제이다. 과량 투여시 트리티마돌 독성, 아세트아미노펜 독성 또는 두 약물 모두의 독성 증상 및 징후가 나타날 수 있다.
- 트리티마돌과량 투여시 호흡억제, 기면, 혼수, 발작, 실신마비, 사망의 심각한 증상이 나타날 수 있다. 특히 호흡억제 및/또는 발작은 초기 중증에 포함될 수 있다. 또한 트리티마돌 과량 투여 시 QTc 연장이 보고되었다. 소아가 트리티마돌을 유독성으로 복용한 경우 트리티마돌과량투여로 인한 호흡억제, 발작이 나타날 수 있다. 호흡억제, 발작한 경우를 포함한 소아에게서 보고된 바 있다. 트리티마돌과량투여에 의한 사망도 보고된 바 있다.
 - 아세트아미노펜 과량 투여시, 기면, 두 및 사망을 초래하는 간질의 소염증성 괴사가 나타날 수 있으며 신체의 신장과 괴사, 저혈당, 응고장애가 발현될 수 있다. 아세트아미노펜 과량투여 후 처음 24시간 이내에 보이는 초기 증상은 복부 불편감, 식욕 부진, 오심, 구토, 권태감, 창백 및 발한증이 포함될 수 있다. 간독성의 임상과 실험실적 증가는 투여 후 48-72시간까지 나타나지 않을 수 있다.
 - 이 약의 치료는 매우 빈번 과량투여는 잠재적으로 치명적인 복합약물 과량투여일 수 있다. 이 약을 과량투여시 응급조치하기 가능한 기관이나 병원에 연락하도록 하며, 일반적인 처치와 함께 적절한 호흡이 유지될 수 있도록 한다. 발작은 수면로 트리티마돌과량 투여로 유발된 중상을 일부 회복시킬 수 있으나, 발작의 위험이 증가된다. 트리티마돌 사용 경험상 혈청혈당을 4시간 투여하여 투여량의 7%가 제거되었으므로, 과량투여시 저지혈제로 유익하지 않다. 아세트아미노펜의 과량 투여가 있는 10-12시간 이내에 N-아세틸시스테인을 투여하여 이득을 보았으나.