

2. 아세트아미노펜
알레르기 반응 (주로 피부 발진) 또는 아세트아미노펜에 대한 2차성 과민반응이 드물게 보고되었나, 일반적으로 약물 투여 중단 후 회복되었고, 필요한 경우 증상 치료가 실시되었다. 혈소판 감소증 과 무과립구증 포함한 혈액장애가 보고된 바 있으나 반드시 아세트아미노펜과 관련된 것은 아니다. 아세트아미노펜이와파린 유사물질과 같이 투여했을 때 자프로트롬빈혈증을 일으킬 수 있음을 나타내는 여러 보고가 있다. 다른 연구에서는 프로트롬빈 시간은 변하지 않았다.

4.2. 시판 후 이상반응

- 1) 국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 37,967명의 환자를 대상으로 실시한 시판 후 조사결과 이상반응의 발현종례율은 약물과의 인과관계와 상관없이 4.57%(1,737명/37,967명, 2,501건)로 보고되었다. 이상반응은 구역, 변비, 구토 등의 소화기계 이상반응이 총 1,391건(3.66%)으로 가장 많았고, 현기증, 두통 등의 신경계 유해사례가 563건(1.48%), 전신이상 149건(0.39%), 정신계 이상 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 약물이상반응 발현율은 4.14%(1,573명/37,967명, 2,244건)이었다. 주된 약물이상반응으로는 구역1.49%(567명/37,967명), 현기증 0.95%(358명/37,967명)이며, 그 밖에 1% 미만으로 보고된 이상반응을 기관별로 분류하면 다음과 같다
 - (1) 전신이상 : 무력증, 피로, 발열, 부종, 흉통, 경직, 실신,
 - (2) 심혈관계 : 윤�혈성 심부전
 - (3) 신경계 : 현기증, 두통, 현훈, 혼미, 편두통, 진전, 지각이상, 긴장형진, 편두통악화, 불수의근의 수축, 경련
 - (4) 호흡기계 : 호흡곤란, 천식, 운동성호흡곤란, 기침, 기관지염
 - (5) 신장 및 비뇨기계 : 배뇨장애, 뇨차류, 빈뇨, 신장기능 수치이상, 콩팥
 - (6) 피부 및 부속기관 : 소양증, 발진, 발한증가, 두드러기
 - (7) 소화기계 : 구역, 구토, 소화불량, 복통, 변비, 구강건조, 설사, 연하곤란, 방귀, 허부증, 타액증가, 직장암진행, 식도암진행, 위암진행, 마비성 장폐색증, 딸꾹질, 담낭염
 - (8) 정신계 : 졸음, 불면증, 식욕감퇴, 불안, 우울증, 신경과민, 감정 불안정, 환각, 이인증
 - (9) 혈액계 : 빈혈, 해모글로빈감소, 적혈구감소, 백혈구감소, 백혈구증가, 혈소판감소
 - (10) 순환기계 : 심계항진, 고혈압, 부정맥, 빈맥, 고혈압악화, 대동맥협착
 - (11) 기타 : 허혈, 콜레스테롤상승, 체중감소, 이명, 오한, 영영이동증, 대동통증, 알레르기성비염, 비출혈, 비정상시아, 담도암 진행, 눈의 이물감, 감염진행, 간기능 이상
- 증상 약물이상반응은 간기능이상, 담낭염, 마비성장폐색증, 혼미등이 각 1례씩 보고되었으며, 예상치 못한 약물이상반응으로 담낭염, 딸꾹질, 마비성장폐색증, 신장기능수치이상(BUN/CR상승), 타액증가, 허혈이 각각1례씩 보고되었다.

- 특수한 환자의 신장애 환자를 대상으로 한 조사에서 나타난 약물이상반응 발현율은 6.25%(11명/176명, 165건) 이었으며, 주된 약물 이상반응은 구역 및 현기증이 각 4건(2.27%)씩 이었다. 중대한 약물 이상반응과 예상하지 못한 이상반응은 없었다. 특수한 환자의 간장애 환자를 대상으로 한 조사에서 나타난 약물이상반응 발현율은 6.63%(22명/332명, 36건)이었으며, 주된 약물이상반응은 구역 12건 (3.61%), 현기증 6건(1.81%) 이었다. 중대한 약물이상반응은 마비성 장폐색증, 담낭염, 간기능 이상 각 1건(0.30%)씩 이었고, 예상하지 못한 이상반응은 마비성 장폐색증과 담낭염 각 1건씩이었다.
- 2) 국내 시판 후 조사기간 동안 자발적으로 보고된 중대한 이상반응은 구역 3건, 현훈, 호흡곤란 각 2건, 혼미, 편두통, 언어장애, 의식소실, 심근경색증의 재발, 저혈압, 구토, 소화불량, 착란, 다발성 장기 부전, 아니필락시스, 의도적인 과량 복용이 각각1례 총 23건으로, 이는 불확실한 규모의 인구집단으로부터 보고되었으므로, 그 빈도 및 이 약의 인과관계를 확실히 추정하기가 어렵다.
 - 3) 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 보고 되었다
 - 4) 이 약을 투여하기 전 치료약제(진통제) 투여력이 있는 환자군은 투여력이 없는 경우에 비해 이상반응 발현율이 통계적으로 유의하게 높게 나타났다(5.92% vs 3.75%, p<0.001). 또한, 1일 평균투여량이 4정 이상의 조사대상자에서 이상반응 발현율은 8.35%(289/3460명)로 2정 이상 4정 미만 투여한 한 환자군 4.36%(1325/30419명)보다 이상반응 발현율이 통계적으로 유의하게 높게 나타났다.(p<0.001)

5. 일반적 주의

- 1) 권장용량을 초과하여 투여하지 않도록 하며, 다른 트라마들 또는 아세트아미노펜 제제와 병용 투여하지 않도록 한다.
- 2) 트라마들은 의존성 발현이 낮은 약물이지만은 하나, 장기간 투여할 경우에는 의존성의 가능성을 전적으로 배제하기 어려우므로 투여기간을 조정하도록 한다. 약물남용 가능성이나 의존성의 위험이 있는 환자들은 신중히 관찰하며 단기간 투여하도록 한다. 트라마들은 아편 의존성 환자들의 대체 약물로 적절하지 않으며, 아편작용 약물이나 모르핀의 금단증상을 억제하지 못한다. 아편양 작용제-길항제 (날부핀, 부프레노핀, 펜타조신)와 병용시 수용체에서의 경쟁적 차단효과로 인하여 진통효과 감소와 금단증상 발생 위험이 있으므로 병용사용은 권장되지 않는다.
- 3) 이 약의 투여를 갑자기 중단할 경우 불안, 발한, 불면, 감작, 동통, 구역, 진전, 설사, 상기도 충수군, 입모, 흉부, 신경과민, 운동과다증, 위장관 증상 등과 같은 금단증상이 나타날 수 있다. 공황발작, 심한 불안, 환각, 지각이상, 이명, 비정상적인 중추신경계 반응 또한 매우 드물게 보고되었다. 임상경험상 약용량을 강령해 가며 중단할 경우 금단증상이 완화될 수 있다.
- 4) 트라마들 투여 환자에서 중대한 아니필락시스와 반응을 포함하여 두드러기, 발진, 기관지 경련, 중독성 피부괴사 및 스티븐스-존슨 증후군 등의 알러지 반응이 보고된 바 있다. 코데인과 다른 아편제제에 아니필락시스와 반응 병력이 있는 환자에서 그 위험이 증가될 수 있다.
- 5) 알코올, 아편류, 마취제, 최면약, 폐노치아진, 신경안정제 또는 진정 수면제, 진정 항우울제, 진정 항히스타민제, 신경이완제, 중추작용 항고혈압제, 탈리도마이드, 바를로펜 등과 같은 중추신경계 억제제 투약 환자에게 이 약 투여시 주의하도록 하며, 이 약의 강령을 고려한다. 이러한 환자에게 트라마들 투여시 중추신경계 및 호흡 억제 위험이 증가될 수 있다. 이 약을 호흡 억제 위험이 있는 환자에게 투여시 주의하도록 하며, 다른 비아편계 진통제 사용을 고려하도록 한다.
- 6) 발작 가능성이 있거나 발작 역치를 낮추는 기타 약물, 특히 선택적 세로토닌 재흡수 억제제, 삼한계 항우울제, 항정신병약, 중추작용 진통제 또는 국소마취제를 투여한 환자에게 트라마들 투여시 경련이 발생할 바 있다. 약물을 조절된 간질환자나 간질 가능성이 있는 환자는 꼭 필요한 상황에서만 이 약을 투여해야 한다.
- 7) 만성 알코올 중독자에게 과다한 아세트아미노펜 투여로 간독성이 증가될 수 있다. 간장애 환자에게 이 약의 투여를 권장하지 않는다.
- 8) 간기능 부전 환자들에 대한 이 약의 약동학 및 내약성에 대해 시험한 바 없다. 트라마들과 아세트아미노펜은 주로 간에서 대사된다. 중증의 간장애 환자는 이 약의 사용을 권장하지 않는다.
- 9) 신부전 환자들에 대한 트라마들과 아세트아미노펜의 복합제에 대해 시험된 바 없다. 트라마들의 사용 경험으로 신기능 부전 환자에서 트라마들과 활성 대사체 M1의 배설 정도와 배설률이 감소될 수 있다. 크레아티닌 청소율이 30mL/min 미만인 환자의 경우 이 약의 투약간격을 12시간 마다 엔시트라 2정, 엔시트라세마는 4정을 초과하여 투약하지 않도록 한다.
- 10) 트라마들을 정기투여할 경우에는 의존성의 가능성을 전적으로 배제하기 어려우므로 투여기간을 조정하거나 일시적으로 휴약기간을 가진다.
- 11) 이 약과와파린 유사약물을 병용할 경우에는 혈액응고시간 (INR) 증가 보고가 있으므로, 의학적으로 적절한 경우 프로트롬빈 시간을 정기적으로 평가하도록 한다.
- 12) 한 연구에서 엔푸루렌과 산화질소로 일반 마취중 트라마들을 사용하였을 때 수술중 마취가 약해지는 경우가 증가되는 것으로 보고되었다. 추가 정보가 있을때까지 약한 수준의 마취 중 트라마들의 사용을 피해야 한다.

6. 약물상호작용

- 1) 선택적세로토닌재흡수억제제(SSRI 항우울제 및 식욕감퇴제), 삼한계 항우울제 (TCAs), 다른 삼한계 약물 (예, 프로메타진 등) 및 다른 아편제제 투여 환자에게 이 약 투여시 발작의 위험이 증가될 수 있다. 트라마들은 발작의 역치를 낮추는 MAO 억제제, 신경이완제 또는 다른 약물들을 복용하는 환자들에서 발작의 위험을 증가시킬 수 있다.) MAO 억제제를 투여하고 있는 환자에게 이 약 투여시 신중하도록 한다. 동물시험에서 MAO 억제제와 트라마들을 병용시 시험동물의 사망 수가 증가되었다. 트라마들과 MAO 억제제 또는 선택적 세로토닌 재흡수 억제제를 병용시 발작 및 세로토닌 증후군 등 부작용이 증가될 수 있다.
- 2) 카르바마제핀과 병용시 트라마들의 혈장 농도 감소로 인하여 트라마들 진통 효과 및 작용 시간이 유의하게 감소할 수 있다. 카르바마제핀이 트라마들 대사를 증가시키고, 트라마들의 발작 발생 위험을 증가시킬 수 있으므로 병용을 금한다.
- 3) 트라마들은 CYP2D6에 의해 대사체 M1으로 대사된다. 퀴니딘은 CYP2D6의 선택적 억제제로써 트라마들과 퀴니딘의 병용투여는 트라마들의 농도를 증가시키고 M1의 농도를 감소시킨다. 이러한 현상의 임상적 중요성은 아직 모른다. 인체 간 마이크로솜 생체의 약물상호작용 시험에서 트라마들은 퀴니딘 대사에 영향이 나타나지 않았으며, 플루옥세틴, 파록세틴, 이미티리프릴린과 같은 CYP2D6 저해제와의 병용투여는 트라마들의 대사를 일부 저해하였다.
- 4) 케토코나졸과 에리스로마이신과 같이 CYP3A4를 저해하는 것으로 알려진 기타 약물들은 트라마들의 대사 (N-디메틸화)를 저해할 수 있고, 활성 O-디메틸화 대사체의 대사 또한 저해할 수 있다. 이러한 상호작용의 임상적 의미에 대해서는 연구된 바 없다.
- 5) 아세트아미노펜의 흡수 속도는 메토코프라마이드 또는 톱페리트로로 증가될 수 있으며 콜레스티라민으로 흡수가 감소될 수 있다.

7. 소아 및 노인에 대한 투여

- 1) 12세 미만의 소아에 대한 안전성 및 유효성이 확립되어 있지 않다.
- 2) 간, 신장, 심장 기능의 저하 및 동시에 수반되는 질환과 다양한 약물치료가 더 자주 일어날 수 있으므로 노인환자에서 이 약의 투여를 주의하여야 한다.

8. 임부 및 수유부에 대한 투여

- 1) 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.
- 2) 트라마들과 그 대사체는 유즙으로 소량 분비되므로, 수유부에는 투여하지 않는 것이 바람직하다.

9. 운전, 기계조작에 대한 영향

트라마들은 졸음이나 현기를 일으킬 수 있으며 이것은 알코올 또는 기타 중추신경계 억제제에 의해 증강될 수 있다. 민첩성에 영향을 주기 때문에 운전이나 기계조작과 같은 위험 가능성이 있는 행위 시 주의하도록 한다.

10. 과량 투여시

- 과량 투여시 트라마들 독성, 아세트아미노펜 독성 또는 두 약물 모두의 독성 증상 및 징후가 나타날 수 있다.
- 1) 트라마들 과량 투여시 호흡억제, 기면, 혼수 발작, 심정마비, 사망의 심각한 증상이 나타날 수 있다.
 - 2) 아세트아미노펜 과량 투여시 간부전 및 사망을 야기하는 간장의 소염증성괴 과사가 나타날 수 있으며 신장의 세뇨관 과사, 저혈당, 응고장애가 일어날 수 있다. 아세트아미노펜 과량 투여시 초기 증상은 구역, 구토, 권태감 등이 나타나며 간독성의 임상과 실험실적 증가는 48-72시간 투여 후에도 나타나지 않을 수 있다.
 - 3) 과량투여시 응급조치가 가능한 기관이나 병원에서 연락하도록 하며, 일반적인 처치법과 함께 적절한 호흡이 유지될 수 있도록 한다. 날록손 투여로 트라마들 과량 투여로 유발된 증상을 일부 회복시킬 수 있으나, 발작의 위험이 증가된다. 트라마들 사용 경험상 혈액투석은 4시간 투석하여 투여량의 7%가 제거되었으므로, 과량투여시 처치법으로 유익하지 않다. 아세트아미노펜의 과량 투여시에는 10-12시간 이내에 N- 아세틸시스테인을 정맥주사하거나 메치오닌을 경구투여하여 간을 보호한다.

11. 기타

- 1) 트라마들의 경우 동물시험에서 내성이 나타나므로 연용 및 중량의 경우에는 주의하여 투여한다.
- 2) 이 약의 발암성, 변이원성 및 수태능 장애 유발능 평가하기 위한 동물시험 및 실험실적 시험이 실시되지 않았다.
- 3) 발암성 : 트라마들 30mg/kg (90mg/m², 1일 최대 임상용량 185mg/m²의 0.5배)을 2년간 마우스에게 경구 투여한 발암성 시험에서 폐와 간에서 종양 발생이 적었지만, 통계학적으로 유의하게 증가되었다. 인체에서의 이러한 종양 발생 위험은 없으리라 사료되며, 트라마들을 30mg/kg (180mg/m², 1일 최대 임상용량 1배) 투여한 랫드의 발암성 시험에서는 관찰되지 않았다.
- 4) 유전독성 : 트라마들은 미생물을 이용한 복귀돌연변이시험, 포유류 배아세포를 이용한 염색체이상시험, CHO 세포를 이용한 HPRT 유전자돌연변이시험, 마우스 림포마 tk+/ -유전자돌연변이시험중 직접법, 마우스와 햄스터를 이용한 소핵시험, 마우스를 이용한 우성치사시험에서 음성이었지만, 마우스 림포마 유전자 돌연변이시험 중 대사활성법과 랫드 소핵시험에서 약한 변이가 유발되었다. 전 체적인 시험결과를 볼 때, 트라마들은 인체에서 유전독성 발생위험은 없다.
- 5) 수태능 : 트라마들을 수컷 랫드에게 50mg/kg (350mg/m², 1일 최대 임상용량 185mg/m²의 1.6배)까지 투여한 경우와 암컷 랫드에게 75mg/kg (450mg/m², 1일 최대 임상용량 185mg/m²의 2.4배)를 투여한 시험에서 수태능에 대한 영향은 관찰되지 않았다.

【저장방법】 밀폐용기, 실온(25℃ 이하)에 보관하십시오.

【포장단위】 30정, 300정

【소비자 상담 창구】 제품문의 및 궁금하신 사항이 있으시면 전화 및 이메일을 주십시오. TEL : (02) 3489-6114 홈페이지 : http://www.hanlim.com

【반품 및 교환】 본 제품은 엄격한 품질관리를 필한 제품입니다. 만약 구입시 사용기한 또는 유효기한이 지났거나 변질, 변패, 오염되거나 손상된 의약품은 공정거래위원회가 고시한 “소비자 분쟁해결 기준”에 의거, 구입한 약국 및 의약품판매업자를 통해 교환 또는 환불받을 수 있습니다.

본 설명서 개정년월일 (2012. 08. 02)이후의 변경된 내용은 당사 홈페이지나 상담전화를 통하여 확인하실 수 있습니다.	
어린이의 손이 닿지 않는곳에 보관 하십시오.	
설명서 작성년월일 : '08. 05. 27 설명서 개정년월일 : '12. 08. 12 제품의 사용기한은 외부용기에 표기 P32360-04	