

펜클리어 정

(트라마돌염산염/아세트아미노벤)

 PCL 2023.03.13-00	
	
	
해열·진통·소염제	
펜클리어 정	
Penclear Tab.	
	

【현료약품 및 그 분별】 1정 중 ■유효성분: 아세트아미노벤(EP) 162.5mg 트라마돌염산염(EP) 18.75mg ■기타 첨제: 분말셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 옥수수전분, 오피드라노라네(85F2347),전분글리콜산나트륨, 전호화천분, 폴로이드산이산화규소, 포비론
【성 상】 연한 황색의 정방형 필름코팅정
【효능·효과】 중증도~중증의 급·만성 통증

【용법·용량】 12세 이상의 소아 및 성인: 응용은 환자의 통증 정도 및 치료 반응에 따라 조절한다. 초회용량으로 4정 투여를 권장하며, 그 이후 투여 간격은 최소 6시간 이상으로 하되, 1일 16정를 초과하지 않도록 한다. 유요한 최저용량을 가능한 짧은 기간동안 투여한다. 이 약물 필요 이상 장기간 투여하지 않도록 하며, 질병의 특상 및 심한 정도에 의해 장기간 투여가 필요한 경우, 정기적으로 모니터링을 실시하여 이 약의 지속투여 여부를 확인하도록 한다. 노인: 통상적인 성인 용량을 투여하도록 한다. 단, 75세 이상의 노인에게 트라마돌을 경구 투여시 트라마돌의 소분할간기가 17% 증가하였으므로 최소 6시간 이상 간격으로 이 약을 투여하도록 한다. 신부전환자: 중증도 신부전 환자(크레아티닌 청소율이 10~30ml/분)에게는 투여간격을 12시간으로 연장하여 투여하도록 한다. 중증 신부전 환자(크레아티닌 청소율이 10ml/분 미만)에게는 투여를 권장하지 않는다. 트라마돌은 혈액투석 및 과다수 투여한 채 제거되기 때문에, 투석 후 진통효과 유지를 위해 이 약을 재투여할 필요는 없다. 간부전환자: 중증도의 간부전 환자에게는 투여 간격을 연장하여 투여하는 것을 신중히 고려하도록 한다. 중증도의 간부전 환자에게는 이 약을 투여하지 않도록 한다.
【사용상의 주의사항】 1. 경고 ① 메페 세탄 이상 정성적으로 술을 마시는 사람이 이 약이나 다른 해열진통제를 복용할 때 할 경우 반드시 의사 또는 약사와 상담해야 한다. 이러한 사람이 이 약을 복용하면 간손상이 유발될 수 있다. ② 아세트아미노벤을 복용한 환자에서 매우 드물게 급성 전신성 발진성 농포증(급성 전신성 발진성 괴름형집중)(AGEP), 스티븐스-존슨 증후군(SJS), 독성 표피괴상형(TEN)와 같은 중대한 피부반응이 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. ③ 트라마돌을 권장용량 범위 내에서 투여받은 환자에서 발진이 보고된 바 있으며, 권장용량 이상 투여 시 발작의 위험은 증가되는 것으로 나타났다. 트라마돌을 다음의 약물과 병용 시 발작의 위험은 증가된다. - 선택적 세로토닌 재흡수 억제제 (SSRI 항우울제 또는 식욕감퇴제) - 선택적 항우울제 (TCAs) 및 다른 항참제 약물 (예, 시클로벤자프린, 프로메타딘 등) - 다른 마약류 트라마돌은 다음의 약물과 병용 시 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 등)는 약물 중단 기간, 중추신경계 감염)가 있는 환자에서 경련 발생의 위험이 증가될 수 있다. ④ 트라마돌 투약 환자에서 드물게 치명적인 아나필락시양 반응이 보고된 바 있다. ⑤ 급성 및 중증 기관지 천식 환자를 마약성 진통제로 치료하면 생명을 위협하는 호흡저하의 위험이 증가된다. 이 약을 해당 환자군에 투약할 때 모니터링이 가능하게 실시할성 징비가 구비된 곳에서 투여되어야만 한다. 이 약물 호흡 억제 위험이 있는 환자에게 투여 시 주의하도록 하며, 다른 비마약성 진통제 사용을 고려하도록 한다. ⑥ 트라마돌과 알코올 또는 벤조다이아제핀 약물을 포함하는 중추신경계억제제의 병용여는 깊은 진정, 호흡억제, 혼수 및 사망을 초래할 수 있다. 이러한 위험성 때문에, 이 약물 중추신경억제제의 병용투여는 적절한 대체 치료방법이 없는 환자의 경우 한하여 처방하도록 한다. 이 약물 중추신경억제제의 병용투여가 결정되면 최저용량으로 최대한간 처방하도록 하고 호흡억제 및 진정의 징후와 증상에 대해 환자를 면밀히 추적 관찰하도록 한다. ⑦ 두개내압이 증가된 환자나 머리상해 환자에서 이 약의 투여는 마약성 진통제의 호흡억제 효과로 이산화탄소 저류와 2차적인 뇌척수액의 압력 증가로 인해 이러한 증상이 심하게 나타날 수 있다. ⑧ 트라마돌은 오피오이드(opioid)의 정신적, 육체적 의존성을 유발할 수 있다. ⑨ 간독성: 이 약에는 아세트아미노벤 및 트라마돌이 함유되어 있다. 아세트아미노벤은 때로 간손식 및 사망을 초래하는 급성 간부전과 관련이 있으며, 대부분의 간손상은 다른 아세트아미노벤 제제와 함께 복용하여 일일 4,000 밀리그램을 초과하였을 때와 관련이 있으므로 사용시 주의한다. 특히 간경변이 있는 환자는 반드시 사용의 후 복용하여야 한다. ⑩ CYP2D6 초고속 대사자인 환자는 다른 환자들에 비해 트라마돌을 그 활성대사체(M1)로 보다 빠르게 완전하게 대사시킬 수 있다. 이 빠른 대사는 예상보다 더 높은 혈청 M1 농도를 초래할 수 있고 이는 호흡 억제 위험을 증가시킬 수 있다. CYP2D6 초고속 대사자로 알려진 환자에 대해서는 마약적, 용량 감소 및/또는 트라마돌 과량 복용 징후 (예: 호흡 억제)에 대한 모니터링을 더 긴 증가 등을 권고한다. 이 약의 권장 용량에서도 초고속 초고속 대사자는 생명을 위협하기가 치명적인 호흡억제 또는 과량투여시 중상을 나타날 수 있다(10. 과량투여 시의 처치 - 1) 트라마돌 참조).
1) 트라마돌의 초고속 대사 및 소아에서 생명에 치명적인 호흡 억제에 대한 또 다른 위험인자: 생명에 치명적인 호흡 억제 및 사망이 트라마돌을 투여한 소아에서 발생하였다. 일부 보고된 사례들은 소아가 편도절제술 및/또는 아데노이드절제술을 받은 후에 발생하였으며, CYP2D6 다형성으로 인해 트라마돌의 초고속 대사자인 것으로 입증되었다. 이 약은 12세 미만 소아 및 편도절제술 및/또는 아데노이드절제술을 받은 18세 미만 소아에게 투여하지 않는다. 이 약은 트라마돌의 호흡 억제 효과에 대한 민감성을 증가시키는 또 다른 위험인자를 갖고 있는 12세 ~ 18세 소아에게 투여를 피한다. 2) 이 약은 수면무호흡증군(중추수면무호흡 포함)과 자선소증(수면 관련 자선소증)을 악화시킬 수 있으며, 발생 위험은 용량 의존적으로 증가한다. 수면무호흡증 발생 혹은 기존 증상 악화 여부를 지속적으로 평가해야 하며, 이 경우 약물 용량을 서서히 감량 혹은 중단하는 것을 고려해야 한다. 13) 이 약의 사용 시 매우 드물게 자니트르물질을 보고되었으며, 대체로 고통자 및/또는 자니트르물질을 초래할 수 있는 약물을 병용하고 있는 경우 등 취약 위험요인이 있는 환자에서 보고되었다. 몇몇의 보고에서 이 자니트르물질을 항이노호르몬 분비억제제중군 (SADH)의 결과인 것으로 나타났으며 이 약의 중단과 적절한 치료 (예: 수분 제한)로 회복되었다. 취약 위험 요인이 있는 환자에 대해서는 이 약의 치료 동안 자니트르물증상의 징후 및 증상에 대한 모니터링을 권고한다.
2. 다음 환자에는 투여하지 말 것 1) 이 약의 성분에 과민성이 있는 환자 2) 알코올, 수면제, 중추작용진통제, 마약성 진통제 또는 항정신성 약물 등 중추신경계 작용약물 중독 환자 3) 심한 호흡억제상태 환자(가벼운 호흡억제가 나타날 수 있다.) 4) 두부손상, 뇌의 병변이 있는 경우로 뇌신혼탁의 위험이 있는 환자 5) MAO억제제를 투여받고 있는 환자 또는 최근 14일 이내에 투약한 경험에 있는 환자 6) 소화성궤양, 심한 혈액이상 환자 7) 심한 간장애, 심한 신장애, 심한 심기능부전 환자 8) 수유부 9) 12세 미만의 소아 10) 편도절제술 및/또는 아데노이드절제술을 받은 18세 미만 소아에서 수술 후 관리 11) 아스피린 천식(비스테로이드성 소염진통제에 의한 천식발작 유발)또는 그 병력이 있는 환자 12) 모니터링 장비 또는 심폐소생 장비가 구비되지 않은 곳에서의 급성 및 중증 기관지 천식환자 13) 약물로 조절되지 않는 간질 환자
3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것 1) 모르핀 병용 또는 빈부투여 환자(동물실험에서 가벼운 모르핀 길항작용이 인정되었으므로 금단증상을 일으킬 수 있다.) 2) 마약성 진통제, 마취제, 최면제, 폐노저치진, 신경안정제, 진정제 등과 같은 중추신경계 억제제 병용 환자 3) 갑돌질환 환자(동물실험에서 대량투여하는 경우 오피다말과같은 수축했다.) 4) 간장애 환자(동물에 실험에서 혈청GOT, GPT 활성치의 상승을 보이는 수가 있다.) 5) 신장애 환자 6) 음주 환자 7) 마약성 진통제에 과민증 환자 8) 간질 환자 또는 발작 발생 가능성이 있는 환자 9) 손상대, 원인모름 이유로 인한 의식 변화상태 환자
4. 이상반응 4.1. 임상시험 자료

1) 이 약의 위약 대조 임상시험 중 이 약 투여군에서 1% 이상의 비율로 보고된 이상반응 신체/기관분류 이상반응 대사 및 영양장애 식욕감퇴 정신장애 불면, 우울증 신경계장애 어지러움, 두통, 졸음 위장관장애 구역, 구토, 변비, 구내건조, 설사, 소화불량, 복통, 복부불편감, 방귀 피부 및 피하조직 장애 소양증, 발한, 발진 전신장애 및 투여부위 상태 피로 혈관장애 홍조
2) 이 약의 위약 대조 임상시험 중 이 약 투여군에서 1% 미만의 비율로 보고된 이상반응 신체/기관분류 이상반응 면역계 장애 두드러기, 과민증 대사 및 영양장애 저혈당 정신장애 불안, 신경과민, 감정 불안정, 도취감, 성욕 감소, 수면 장애, 착란, 방황감 장애, 흥분, 비정상적인 꿈, 약물 남용, 환각, 금단증상 신경계장애 편두통, 기면, 감각저하, 전전, 감각이상, 주의력 장애, 실신, 기억 장애, 정신운동 과활성, 진정, 기억상실증, 자각이상, 경련 시각 장애 시야혼탁, 시각장애, 동공수축 귀 장애 현기증, 이명, 귀 불명 신장 장애 심계항진, 빈맥 혈관 장애 고혈압, 저혈압 호흡기, 흉부 및 목격 이상 호흡관란, 인후 건조 간담도 장애 간 효소 증가 피부 및 피하조직 장애 전신 소양증, 식은땀 신장 및 비뇨기 장애 배뇨 장애 생식계 및 유방 장애 발기부전 전신장애 및 투여부위 상태 무력증, 홍통, 강직 비정성, 오한, 흉부 불편감, 권태감, 약물중독증후군, 갈증, 신경통, 발갑 실험실 수치 체중감소, 혈중 크레아티닌 증가
3) 트라마돌의 임상시험/시험 후 조사에서 확인된 이상반응 신체/기관분류 이상반응 면역계 장애 아나필락시양 반응, 스티븐스-존슨 증후군, 독성표피신증 정신장애 불안정장애에 영향, 자살관념 신경계장애 근육긴장증후군, 운동장애, 세로토닌증후군, 언어장애 시각 장애 산통 혈관 장애 기압성 저혈압 간담도 장애 간염 보통장애 전신장애 및 투여부위 상태 보통장애 실험실 수치 프로트롬빈 시간 상승

4) 아세트아미노벤의 임상시험/시험 후 조사에서 확인된 이상반응과 관련하여 알레르기 반응 (주로 피부 발진) 또는 아세트아미노벤에 대한 2차성 과민반응이 드물게 보고되었다. 일반적으로 약물 투여 중단 후 회복되었고, 필요한 경우 증상 치료가 실시되었다. 혈소판 감소증과 무구혈구증을 포함한 혈액장애가 보고된 바 있으나 반드시 아세트아미노벤과 관련된 것은 아니다. 아세트아미노벤을와민인 유사물질과 같이 투여하였을 때 제프로트롬빈혈증을 일으킬 수 있음을 나타내는 여러 보고가 있다.
4.2. 관련 수 이상반응 1) 다음의 시간 후 이상반응이 확인되었다: 자니트르물/항이노호르몬분비억제성중추군, 고정 발진(fixed eruption) 2) 국내에서 제삼시를 위하여 6년 동안 37,967명의 환자를 대상으로 실시한 시험 후 조사결과 이상반응의 발현현황들은 약물의와 인과관계와 상관없이 4.57%(1,737명/37,967명, 2.501건)로 보고되었다. 이상반응은 구역, 구토, 등의 소화기계가 이상반응을 1,391건(3.66%)으로 가장 많았고, 현기증, 두통 등의 신경계 유해사례가 563건(1.48%), 전신이상기 149건(0.39%), 정신계 이상 149건(0.39%), 피부 및 부속기관이 105건(0.28%), 혈액계 37건(0.08%), 신장 및 비뇨기계 28건(0.07%), 순환기계 28건(0.07%), 호흡기계 17건(0.06%), 실험관기 1건 및 기타 43건(0.11%)로 조사되었다. 이 약과의 인과관계를 배제할 수 있는 약물이상반응 발현율은 4.1%(1,573명/37,967명, 2.244건)이었다. 주요 약물이상반응으로서는 구역,49%(567명/37,967명), 현기증 0.96%(358명/37,967명)이다. 그 밖에 1% 미만으로 보고된 이상반응을 기관별로 분류하면 다음과 같다. (1) 전신이상: 무력증, 홍통, 발열, 부종, 홍통, 경직, 실신 (2) 실험관기: 울혈성 심부전 (3) 신경계: 현기증, 두통, 현훈, 혼미, 편두통, 진전, 자각이상, 긴장형진, 편두통악화, 불수면의와 수족, 경련 (4) 호흡기계: 호흡관란, 천식, 운동성호흡관란, 기침, 오한, 영양기동증, 기압성 (5) 신장 및 비뇨기계: 배뇨장애, 뇨저류, 빈뇨, 신장기능 저하, 신기능 상실 (6) 피부 및 부속기관: 간양증, 발진, 발한증가, 두드러기 (7) 소화기계: 구역, 구토, 소화불량, 복통, 변비, 구강건조, 설사, 언어곤란, 방귀, 허부증, 타액증가, 직장안정증, 식도암전증, 위양전증, 기압성 장폐색증, 괄약질, 담낭염 (8) 정신계: 졸음, 불면증, 식욕감퇴, 불안, 우울증, 신경과민, 감정 불안정, 환각, 인종증 (9) 혈액계: 빈혈, 헤모글로빈감소, 적혈구감소, 백혈구감소, 백혈구증가, 혈소판감소 (10) 순환기계: 심계항진, 고혈압, 부정맥, 빈맥, 고혈압악화, 대동맥통증 (1) 기타: 하혈, 골괴사태물상증, 체중감소, 이명, 오한, 영양기동증, 대동맥통증, 알레르기 기압성, 비출혈, 비정상시각, 담낭암 진행, 눈의 이물감, 간염발진, 27건 이상 중대한 약물이상반응은 간기능이상, 담낭염, 비정상정맥증, 혼란등이 각 1례씩 보고되었으며, 예상치 못한 약물이상반응으로 담낭염, 목발질, 비정상정맥증, 신장기능수치이상(BUN/CR 상승), 타액증가, 하혈이 각 1례씩 보고되었다. 특수한 환자인 간장애 환자를 대상으로 한 조사에서 나타난 약물이상반응 발현율은 6.62%(111명/176명, 165건) 이었으며, 주요 약물 이상반응은 구역 및 현기증으로 각 4건(2.27%)씩 이었다. 중대한 약물이상반응과 예상치 못한 이상반응은 없었다. 특수한 환자인 간장애 환자를 대상으로 한 조사에서 나타난 약물이상반응 발현율은 6.63%(228/332명, 36건)이었으며, 주요 약물이상반응은 구역 12건(3.61%), 신장 기능 6건(1.81%) 이었다. 중대한 약물이상반응은 마비성 장폐색증, 담낭염, 27건 이상 각 1건(0.30%)씩 이었고, 예상치 못한 이상반응은 비정상 장폐색증과 담낭염 4 건씩이었다.
3) 국내 시험 후 조사기간 동안 자발적으로 보고된 중대한 이상반응은 구역 3건, 현훈, 호흡관란 각 2건, 혼미, 편두통, 언어장애, 약소산식, 심근경색증의 제발, 저혈압, 구토, 소화불량, 착란, 다발성 장기부전, 신장기능 이상, 의도없이 과량 복용이 각 1건씩 총 23건으로, 이는 불확실한 규모의 인구집단으로부터 보고되었으므로, 그 빈도 및 이 약의 인과관계를 확실히 추정하기가 어렵다. 4) 또한 국내 시험 조사기간 동안, 총 5,666명을 대상으로 사용성적 조사 이외 별도로 실시한 시험 후 임상시험 결과, 예상치 못한 약물이상반응은 트림 2건(0.04%), 가슴불편 12건(0.20%)씩 총 3건이 보고 되었다.
5) 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 평균투여량(이 4정 이상인 환자대상에서 이상반응을 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 트라마돌 또는 아세트아미노벤 제제와 병용 투여하지 않도록 한다. 2) 이 약은 트라마돌을 주성분으로 함유한다. 이 약의 진통 효과의 일부는 이 약의 주성분인 트라마돌의 mu-아편계 수용체 결합으로 인해 작용한다. 마약성 진통제를 반복 투여 시 권장 용량에서도, 내약성, 신체적 의존성 및 심리적 의존성이 나타날 수 있다. 이 약을 처방하기 전에, 환자의 마약성 진통제에 대한 의존성 및 병용 위험을 평가해야 하며, 이러한 행동이 나타나는지 이 약을 투여 받은 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 환자들에게 사용되어서는 안 된다. 제1대 대마약성 진통제에 의존했던 일부 환자에게 트라마돌은 신체 의존성이 유발하는 것으로 나타났다. 약물남용 가능성이나 의존성의 위험이 있는 환자들은 신중히 관찰하며 단기간 투여하도록 한다. 트라마돌은 마약성 진통제 의존성 환자들에 대해 대체로 적절하지 않으며, 일부 환자에게 오히려 나쁜 결과를 야기하지 못한다. 아편양 작용제(나부핀, 부프레노닐, 펜타조신)와 병용 시 수용체에서의 경쟁적 차단효과로 인하여 진통효과 감소와 금단증상 발생 위험이 있으므로 병용사용은 권장되지 않는다. 3) 이 약의 투여를 증가하는 징후를 발견한 경우 불안, 발한, 불면, 강직, 동통, 구역, 진전, 설사, 상기 두 증후군, 입모, 흥분, 신장장애, 운동과동증, 위양관 증상 등과 같은 금단증상이 나타날 수 있다. 금방발작, 심한 불안, 환각, 자각이상, 이명, 비정상적인 중추신경계 반응 등 또한 드물게 보고되었다. 임상경향성 약용량을 감량해 가며 중단할 경우 금단증상이 완화될 수 있다. 4) 트라마돌 투여 환자에서 드물지만 중대하고 치명적인 아나필락시양 반응을 포함하여 두드러기, 발진, 심장정지, 중독성 피부괴사 및 스티븐스-존슨 증후군 등의 알러지 반응이 보고된 바 있다. 코데인과 다른 마약성 진통제에 아나필락시양 반응 병변이 있는 환자에서 이 위험이 증가될 수 있으므로 이 약을 투여하지 않는다. 과민반응의 중
--

5) 심기 나타내면 즉시 의학적 도움을 받도록 환자에게 권고한다.
5) 발작 가능성이 있거나 발작 역치를 낮추는 기타 약물, 특히 선택적 세로토닌 재흡수 억제제, 삼합제 항우울제, 항정신병약, 중추작용 진통제 또는 국소마취제를 투여한 환자에게 트라마돌 투여 시 경량이 보고된 바 있다. 약물로 조절된 간질환자나 간질 가능성이 있는 환자는 꼭 필요한 상황에서만 이 약을 투여해야 한다. 6) 만성 알코올 중독자에게 과다한 아세트아미노벤 투여로 간독성이 증가될 수 있다. 간 장애를 환자에게 이 약의 투여를 권장하지 않는다. 7) 간기능 부전 환자들에 대한 이 약의 약동학 및 내약성에 대해 시험한 바 없다. 트라마돌과 아세트아미노벤은 주로 간에서 대사된다. 중증의 간장애 환자는 이 약의 사용을 권장하지 않는다. 8) 신부전 환자들에 대한 트라마돌과 아세트아미노벤의 복합체에 대해 시험된 바 없다. 트라마돌의 신장 정용으로 신기능 부전 환자에서 트라마돌과 활성 대사체 M1의 배설 정도와 배설률이 감소될 수 있다. 크레아티닌 청소율이 30mL/min 미만인 환자지 경우 이 약의 투약간격을 12시간 마다 2정을 초과하여 투약하지 않도록 한다. 9) 트라마돌을 장기투여할 경우에는 의존성의 가능성을 전적으로 배제하기 어려우므로 투여기간을 조정하거나 일시적으로 휴약기간을 가진다. 10) 한 연구에서 연부루편과 산화철소로 일한 마취 중 트라마돌을 사용하였을 때 수술 중 마취가 약해지는 경우가 증가되는 것으로 보고되었다. 추가 정보가 있을때까지 약한 수준의 마취 중 트라마돌의 사용을 피해야 한다. 11) 선택적 세로토닌 재흡수 억제제를 복용하는 환자에게 이 약 투여 시 신중해야 한다. 트라마돌과 선택적 세로토닌 재흡수 억제제를 병용 시 발작 및 세로토닌증후군을 포함한 이상반응 위험이 증가한다. 12) 생명에 치명적인 호흡 억제 및 사망이 트라마돌을 투여한 소아에서 발생하였다. 트라마돌 및 코데인은 활성 대사체인 노출을 증가시킬 수 있는 CYP2D6 유전자형을 기반으로 대개 7가변성에 영향을 받는다. 트라마돌 또는 코데인에 대한 시험 후 보고에 따르면 12세 미만 소아는 트라마돌의 호흡 억제 효과에 영향을 받기 쉬운 것으로 보인다. 특히 편도절제술 및/또는 아데노이드절제술 후 통증을 대하여 오피오이드로 치료 를 받은 폐쇄성 수면무호흡증이 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) 유익성이 위험성을 상회한다고 판단되는 경우를 제외하고는 트라마돌의 호흡 억제 효과에 대한 민감성을 증가시키는 또 다른 위험인자를 갖고 있는 12세 ~ 18세 청소년의 경우 이 약의 투여를 피한다. 위험인자는 수술 후 상태, 폐쇄성 수면무호흡증, 비만, 중대한 폐질환, 신경근질환 및 호흡 억제를 유발하는 다른 약물과의 병용투여와 같은 호흡저하와 관련 있는 조건들을 포함한다. (4) 심장과 같이 소아에게 오피오이드를 처방할 때 의료전문가는 가장 짧은 기간 동안 가장 낮은 효과적인 용량을 투여하여 하며 오피오이드 과량 투여 증상 및 위험에 대하여 환자, 보호자 및 간호인에게 알려야 한다.
13) 트라마돌은 잠재적으로 생명에 치명적인 수준의 M1이 노출된 CYP2D6 기질에 대한 초고속 대사자에서 코데인과 같이 다형성 대사에 영향을 받는다. 코데인의 초고속 대사자인 수유부로 인해 매우 낮은 모로만이 높은 수준으로 노출된 수유 유아에서 최소한 간의 사망이 보고되었다. 이 약을 투여한 초고속 대사자인 어머니로부터 수유 유아는 잠재적으로 높은 수준의 M1이 노출되어 생명에 치명적인 호흡 억제를 경험하였을 수 있다. 14) 오피오이드 진통제는 주의 깊은 관찰과 클로코코르티코이드 대체요법을 필요로 하는 기적적 부신 부전을 때때로 유발할 수 있다. 급성 또는 만성 부신 부전의 증상은 증후군, 복통, 구역, 구토, 저혈압, 국도의 피로감, 식욕감소 및 체중감소를 포함한다.

6. 약물상호작용 1) MAO억제제 (예: 페넨진, 트라닐시프린, 리네졸리드) • 기간: 약물효과가 상승(additive) 또는 동반상승(synergistic) 된다. • 임상적 영향: MAO억제제를 투여받고 있는 환자는 최근 14일 이내에 투약한 경험에 있는 환자에서서의 이 약의 병용 투여는 발작 및 세로토닌 증후군의 위험의 증가로 급기해야 한다. (2. 다음 환자에는 투여하지 말 것 참조). MAO억제제와 오피오이드의 상호작용으로 인해 세로토닌 증후군 또는 오피오이드 독성이 나타날 수 있다. • 조치: MAO억제제를 투여 증가기나 투여 중단전지 14일 이내에 환자는 이 약을 사용해서는 안 된다.
2) 세로토닌 작용성(serotonergic) 약물 (예: 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(SSRIs), 세로토닌 N-메틸다르핀 재흡수 억제제(SNRIs), 선택적 항우울제(TCAs), 트립타민, 5-HT3 수용체 길항제, 미르타지핀, 트라조돈 등 세로토닌 신경전달계에 영향을 미치는 약을, 시클로벤자프린, 메페살론 등 골격근이완제) • 기간: 약물효과가 상승(additive) 또는 동반상승(synergistic) 된다. • 임상적 영향: 트라마돌과 세로토닌 작용성(serotonergic) 약물을 병용 시 발작 및 세로토닌 증후군을 포함한 유해사례 위험이 증가한다. • 조치: 세로토닌 활동성 (serotonergic) 약물을 복용하는 환자에게 이 약을 투여할때는 이상반응의 징후를 모니터링하여 주여한다. 세로토닌 증후군이 의심되면 이 약 투여를 중단한다.
3) CYP3A4 유도제 (예: 리라핀, 카르바마제핀, 페니토인) • 기간: CYP3A4 유도는 트라마돌의 대사속도를 증가시킨다. • 임상적 영향: 이 약물 CYP3A4 유도제 병용투여 시 트라마돌의 혈청 농도가 감소되며, 트라마돌에 신체적 의존성이 있는 환자에게서 치료효과 감소 또는 금단증상의 발현이 나타날 수 있다. CYP3A4 유도제 투여를 중단한 후에는 해당 효과가 감소하므로 혈청 트라마돌 농도가 증가된다. 이는 치료효과와 의존성을 증가 또는 연장시킬 수 있고, 발작과 세로토닌 증후군 등의 중증 유해사례의 위험을 증가시킬 수 있다. CYP2D6 저해제 투여를 중단한 후에는 해당 효과가 감소하므로 혈청 트라마돌 농도가 감소되고 MAO 농도가 증가한다. 이는 치료효과를 증가 또는 연장시킬 수 있다. 한편 오피오이드 독성 관련 이상반응을 증가시킬 수 있으며, 치명적인 호흡 억제제 유발할 가능성도 있다. • 조치: 이 약물 CYP2D6 저해제의 병용투여가 필요한 경우, 안정적인 약물 용량을 얻 을 때까지 이 약의 감량을 고려한다. 특히 이 약의 안정성에 도달하였을 때 CYP3A4 저해제를 투여하고 있는 환자에서 대량 투여를 중단하는 것을 고려한다.
5) CYP3A4 저해제 (예: 에라시리프아신 등 마이크로이드계 항암제, 케토코나졸 등 아졸계 항진균제, 리토나비르 등 프로테아제 저해제) • 기간: CYP3A4 저해는 트라마돌의 대사속도를 감소시킨다. • 임상적 영향: 이 약물 CYP3A4 저해제 병용투여는 트라마돌의 혈청 농도를 증가시킬 수 있고 CYP2D6를 통한 대사 및 M1의 혈청 농도를 증가시킬 수 있다. CYP3A4 저해제 투여를 중단한 후에는 해당 효과가 감소하므로 혈청 트라마돌 농도가 감소한다. 이는 오피오이드 효과를 감소시키고 트라마돌에 신체적 의존성이 있는 환자에서 오피오이드 금단 징후와 증상을 증가시킬 수 있다. • 조치: 이 약물 CYP3A4 저해제의 병용투여가 필요한 경우, 안정적인 약물 용량을 얻 을 때까지 이 약의 감량을 고려한다. 특히 이 약의 안정성에 도달하였을 때 CYP3A4 저해제를 추가하였을 시, 발작, 세로토닌 증후군 등 중증 유해사례, 치명적일 수 있는 호흡 억제 등 오피오이드 독성 관련 병용의 위험 증가에 대하여 환자 를 면밀히 관찰한다.
6) CYP2D6 저해제 (예: 케티딘, 플루옥세틴, 파록세틴, 아미트립틸린, 부프로피온) • 기간: CYP2D6 저해는 트라마돌의 대사속도를 감소시킨다. • 임상적 영향: 이 약물 CYP2D6 저해제 병용투여 시, 특히 이 약의 안정적인 용량에 도달 후 CYP2D6 저해제를 추가하였을 때 트라마돌의 혈청 농도가 증가될 수 있고 대사의 M1의 혈청 농도가 감소될 수 있다. M1은 보다 강력한 폐사(오피오이드) 작용제 이므로, M1 노출 감소는 트라마돌에 대한 신체적 의존성을 증가시킬 수 있다. 트라마돌 투여를 중단한 후에는 해당 효과가 감소하므로 혈청 트라마돌 농도가 감소되고 MAO 농도가 증가한다. 이는 치료효과를 증가 또는 연장시킬 수 있다. 한편 오피오이드 독성 관련 이상반응을 증가시킬 수 있으며, 치명적인 호흡 억제제 유발할 가능성도 있다. • 조치: 이 약물 CYP2D6 저해제의 병용투여가 필요한 경우, 안정적인 약물 용량을 얻 을 때까지 이 약의 감량을 고려한다. 특히 이 약의 안정성에 도달하였을 때 CYP3A4 저해제를 투여하고 있는 환자에서 대량 투여를 중단하는 것을 고려한다.
6) 벤조다이아제핀 알코올 등의 중추신경억제제 (예: 벤조다이아제핀 및 다른 진정/수면제, 정신안정제, 근육이완제, 진미제, 다른 오피오이드, 알코올) • 기간: 약물효과가 상승(additive) 또는 동반상승(synergistic) 된다. • 임상적 영향: 벤조다이아제핀 및 알코올 등의 중추신경억제제와 트라마돌을 병용투여하면 깊은 진정, 호흡 억제 등의 부작용인 중추신경억제작용이 유발될 수 있다. 이 약물 중추신경억제제의 병용이 필요한 경우에는 두 가지 약물 모두 최저유효용량으로 최대한기간동안 처방하여야 하고, 호흡억제의 징후에 대해서 환자를 면밀히 관찰한다. 이 약물 중추신경억제제를 병용투여하면 감각작용으로 인해 호흡 억제, 저혈압, 깊은 진정, 혼수, 사망의 위험이 증가될 수 있다. • 조치: 이 약물 중추신경억제제의 병용투여는 적절한 대체 치료방법이 없는 환자의 경우에 한하여 처방하도록 한다. 이 약물 중추신경억제제의 병용투여가 결정되면 최저유효용량으로 최대한간 처방하도록 하고 호흡억제 및 진정의 징후와 증상에 대해 환자를 면밀히 추적 관찰하도록 한다.
7) 와파린 • 임상적 영향: 이 약물 와파린 유사약물을 병용할 경우에는 INR(International Normalized Ratio, 국제정상화 비율) 증가로 보고 있으며, 의학적용에 적절한 경우 프로트롬빈 시간을 정기적으로 평가하도록 한다. 트라마돌의 시간 후 조사에 따르면, 프로트롬빈 시간을 포함한 와파린 효과에 변화가 있었다고 드물게 보고된 바 있다. 와파린 유사 약물과 병용 시 아세트아미노벤이 제프로트롬빈혈증을 유발할 수 있음을 제시하는 여러 보고가 있었다. • 조치: 와파린을 투여중인 환자에게 산후작용의 징후로서 프로트롬빈 시간을 모니터링하고, 필요시 와파린 용량을 조절한다.
8) 기타 • 아세트아미노벤의 흡수 속도는 메트코프프라마이드 또는 도페라미돈으로 증가될 수 있으며 골괴사타리온으로 흡수가 감소될 수 있다. • 트라마돌과 시메티딘을 병용투여할 시 트라마돌의 약동학적 임상적으로 유의한 변화가 나타나지 않는다.
7. 소아 및 노인에 대한 투여 1) 트라마돌을 투여받은 소아에서 생명에 치명적인 호흡 억제 및 사망이 발생하였다. 일부 보고된 사례에서 트라마돌을 및/또는 아데노이드절제술을 받은 후에 발생하였으며, 이는 현형은 트라마돌의 초고속 대사자인 코데인에 노출되었었다(예, 시토클롬P450 동종효소 2D6 (CYP2D6) 유전자형 다중 복제, 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) 유익성이 위험성을 상회한다고 판단되는 경우를 제외하고는 트라마돌의 호흡 억제 효과에 대한 민감성을 증가시키는 또 다른 위험인자를 갖고 있는 12세 ~ 18세 청소년의 경우 이 약의 투여를 피한다. 위험인자는 수술 후 상태, 폐쇄성 수면무호흡증, 비만, 중대한 폐질환, 신경근질환 및 호흡 억제를 유발하는 다른 약물과의 병용투여와 같은 호흡저하와 관련 있는 조건들을 포함한다.
2) 간, 신장, 심장 기능의 저하 및 동시에 관련된 질환과 다양한 약물치료가 더 자주 일어날 수 있으므로 노인환자에서 이 약의 투여를 주의하여야 한다.
8. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 트라마돌은 태반을 통과하는 것으로 나타났다. 임부에 대한 적절한 임상시험은 실시된 바 없으며, 태아에 대한 안전성은 확립되어 있지 않으므로 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 부인들은 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 정기적으로 사용한 경우, 신생아 금단 증후군이 발생할 수 있으며, 특히 임신 후기(28~40주)에서 위험이 증가한다.
2) 이 약은 수유부에 투여하지 않는다. 트라마돌 100mg을 정량으로 단일 투여한 이후 16시간 이내 모유로 축적된 농도는 트라마돌 100mcg(수유부 복용량의 0.1%), M1 27mcg이었다. 트라마돌 및 그 활성대사체(M1)는 모유에 존재한다. 이 약물이 수유 유아 또는 모유 생산에 미치는 영향에 대한 데이터는 없다. M1은 트라마돌 보다 더 강력하게 유-오피오이드 수용체에 결합한다. 발표된 연구에서 출산 후 초기에 수유부의 트라마돌 투여와 모유에 있는 트라마돌 및 M1이 보고되었다. 트라마돌의 초고속 대사자인 투여는 예상보다 더 높은 혈청 M1 수치를 초래할 수 있으며 모유 속의 더 높은 이 M1 수치로 인해 수유 유아의 위험해질 수 있다. 임신한 트라마돌을 사용하는 여성에서 모유로 분비된 트라마돌의 양은 적고 복용량에 의존적이다. 이 약으로 치료하는 동안 수유아의 과다 진정 및 호흡 억제를 포함하는 중대한 이상반응 발생에 대하여 환자에게 알려야 한다. 모유를 통해 이 약이 수유 유아에게 노출된 경우 과다 진정 및 호흡 억제 발생에 대하여 관찰해야 한다. 수유부가 오피오이드 진통제를 중단하거나 수유를 중단하는 경우 수유 유아에서 금단 증상이 발생할 수 있다.

9. 운전, 기계조작에 대한 영향 트라마돌은 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 행동을 주의하도록 한다.
10. 과량 투여시의 처치 이 약은 복합제이다. 과량 투여시 트라마돌 독성, 아세트아미노벤 독성 또는 두 약물 모두의 독성 증상을 모두 치료하기 나타날 수 있다. 트라마돌 과량 투여시 호흡억제, 기면, 혼수, 발작, 심장마비, 사망의 심각한 증상이 나타날 수 있다. 특히 호흡억제 및/또는 발작은 초기 증상에 포함될 수 있다. 또한 트라마돌 과량 투여 시 QT 연장이 보고되었다. 소아가 트라마돌을 호흡억제제 병용 투여를 과량투여로 인한 호흡억제,