

## KGMP 전문의약품

# 페인리스서방정

# 페인리스세미서방정

**【의료약품 및 분류】**

**-페인리스서방정:** 이 약 1정 중
**■유효성분:** 아세트아미노펜 (KP) ∼650mg,
트라마돌염산염 (BP) ∼75mg
**■기타첨가제:** 스테아르산마그네슘,
오파드라이 II 노란색 (85F420033),
저치환도하이드록시프로필셀룰로오스,
클로이드싱이산하규소,
크로스포비돈,
포비돈,
히프록셀로오스

**-페인리스세미서방정:** 이 약 1정 중
**■유효성분:** 아세트아미노펜 (KP) ∼325mg,
트라마돌염산염 (BP) ∼37.5mg
**■기타첨가제:** 스테아르산마그네슘,
오파드라이 II 노란색 (85F420033),
저치환도하이드록시프로필셀룰로오스,
클로이드싱이산하규소,
크로스포비돈,
포비돈,
히프록셀로오스

**【성상】**
**-페인리스서방정:** 연한 노란색의 경방형 사방성 필름코팅정
**-페인리스세미서방정:** 연한 노란색의 원형 사방성 필름코팅정

**【효능 및 효과】**

중등도-중증의 급만성 통증

**【용법 및 용량】**

**페인리스서방정**  
용량은 환자의 통증 정도 및 치료 반응에 따라 조절한다.
초회용량으로 1정 두여를 권장하며, 그 이후 투여 간격은 최소 12 시간 이상으로 하되, 1일 4정을 초과하지 않도록 한다.
이 약을 필요 이상 장기간 투여하지 않도록 하며, 질병의 특성 및 심한 정도로 인해 기간간 투여가 필요한 경우, 정기적인 모니터링을 실시하여 이 약의 지속투여 여부를 확인하도록 한다.
이 약의 투여 시 구역, 구토, 가려움증, 변비, 어지러움, 졸음 등이 나타날 수 있으므로 환자의 반응을 면밀히 관찰하고 적절히 조절한다.

**페인리스세미서방정**  
용량은 환자의 통증 정도 및 치료 반응에 따라 조절한다.
초회용량으로 2정 두여를 권장하며, 그 이후 투여 간격은 최소 12 시간 이상으로 하되, 1일 8정을 초과하지 않도록 한다.
이 약을 필요 이상 장기간 투여하지 않도록 하며, 질병의 특성 및 심한 정도로 인해 기간간 투여가 필요한 경우, 정기적인 모니터링을 실시하여 이 약의 지속 투여 여부를 확인하도록 한다.
이 약의 투여 시 구역, 구토, 가려움증, 변비, 어지러움, 졸음 등이 나타날 수 있으므로 환자의 반응을 면밀히 관찰하고 적절히 조절한다.

**노인**  
통상적인 성인 용량을 투여하도록 한다. 단, 75세 이상의 노인에게 트라마돌을 경구 투여시 트라마돌의 소살빈감기가 17% 증가하였으므로 최소 12 시간 이상의 간격으로 이 약을 투여하도록 한다.
**신장에 환자**  
신장에 환자에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않으므로, 투여를 권장하지 않는다.
**간장애 환자**  
간장애 환자에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않으므로, 투여를 권장하지 않는다.

**【사용상의 주의사항】**

- 경고
  - 매일 세잔 이상 정기적으로 수를 마시는 사람이 이 약이나 다른 해열진통제를 복용해야 할 경우 배설의 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 괴포결절증)(AGEP), 스티븐스존슨 증후군(SJS), 독성 표피 괴사용해(TEN)와 같은 중대한 피부 반응이 보고되었고, 이러한 중대한 피부반응은 치명적일 수 있다. 따라서 이러한 중대한 피부반응의 징후에 대하여 환자에게 충분히 알리고, 이 약 투여 후 피부발진이나 다른 과민반응의 징후가 나타날 즉시 투약을 중단하도록 하여야 한다.
  - 트라마돌을 권장용량 범위 내에서 투여받은 환자에서 발각이 보고된 바 있으며, 권장용량 이상 투여 시 발각의 위험은 증가되는 것으로 나타났다. 트라마돌을 다량의 알콜과 병용시 발각의 위험은 증가된다.
    - 선택적 세로토닌 재흡수 억제제 (SSRI) 함유오제 또는 식육코티제)
    - 삼환계 항우울제 (TCAs) 및 다른 삼환계 약물
    - 다른 마약류
트라마돌은 다음의 약물과 병용시 발각의 위험을 증가시킬 수 있다.:
  - MAO (Monoamine oxidase) 억제제
  - 산성이온제
  - 발작 역치를 낮출 수 있는 약물
간질 환자, 발작 병력이 또는 발작에 대한 위험인자 (머리 상해, 대사장애, 알코올 또는 약물 금단 환자, 중추신경계 감염)가 있는 환자에서 간질 발작의 위험이 증가될 수 있다.
- 트라마돌 투약 환자에서 드물게 치명적인 아미노치환성 반응이 보고된 바 있다.
- 금성 및 중금 치환제 전신 환자를 아민페진제로 치료하면 생명을 위협하는 호흡저하의 위험이 증가된다. 이 약을 해당 환자군에 투여할 때 모니터링이 가능하거나 심폐소생 장비가 구비된 곳에서 투여되어야만 한다. 이 약을 독성 약제 위험이 있는 환자에서 투여시 주의하도록 하며, 다른 비아편계 진통제 사용을 고려하도록 한다.
- 트라마돌과 알코올 또는 벤조다이아제핀계 약물을 포함하는 중추신경억제제계의 병용투여는 깊은 진정, 호흡억제, 혼수 및 사망을 초래할 수 있다. 이러한 위험성 때문에, 이 약과 중추신경억제계의 병용투여는 적절한 대체 치료방법이 없는 환자의 경우에 한하여 처방하도록 한다. 이 약과 중추신경억제계의 병용투여가 결정되면 최저 유효용량으로 최대한 적은 기간간 처방하도록 하고 호흡기계 및 진장의 징후와 증상애 대해 환자를 면밀히 추적 관찰하도록 한다.
- 두개골내압이 증가된 환자나 머리상해 환자에서 이 약의 투여는 아편계제의 호흡억제 효과로 인한 심한토스 재류와 2차적인 뇌척수액의 압력 증가로 인해 이러한 증상이 심각하게 나타날 수 있다.
- 트라마돌은 모르핀형 (μ-opioid)의 정신적, 육체적 의존성을 유발할 수 있다.
- 간독성 : 이 약에는 아세트아미노펜 및 트라마돌이 함유되어 있다. 아세트아미노펜은 때로 간이 식 및 사망을 초래하는 급성 간부전과 관련이 있으며, 대부분의 간독성은 다른 아세트아미노펜 제들과 함께 복용하여 일일 4,000 밀리그램을 초과하였을 때와 관련이 있으므로 사용시 주의한다. 특히 간장애 환자는 반드시 의사와 상담한 후 복용하여야 한다.
- CYP2D6 고조속 대사자인 환자는 다른 환자들에 비해 트라마돌을 그 활성대사체 (M1)로 보다 빠르고 완전하게 대사시킬 수 있다. 이 빠른 대사는 예상보다 더 높은 혈청 M1 농도를 초래할 수 있고 이는 호흡 억제 위험을 증가시킬 수 있다. CYP2D6 고조속 대사자일 알려진 환자에 대 해서는 대체 약제, 용량 감소 및/또는 트라마돌 과량 복용 징후 (예: 호흡 억제)에 대한 모니터링 형의 빈도 증가 등을 권고한다.
- 트라마돌의 조조속 대사 및 소아에서 생애에 치명적인 호흡 억제에 대한 또 다른 위험인자 : 생애에 치명적인 호흡 억제 및 사망이 트라마돌을 투여한 소아에서 발생하였다. 일부 보고된 사 러들은 소아가 편도절제술 및/또는 아데노이드절제술을 받은 후에 발생하였으며, CYP2D6 다형 성으로 인한 트라마돌의 조조속 대사자인 것으로 입증되었다. 이 약은 12세 미만 소아 및 편도 절제술 및/또는 아데노이드절제술을 받은 18세 미만 소아에게 투여하지 않는다. 이 약은 트라마 돌의 호흡 억제 효과에 대한 민감성을 증가시키는 또 다른 위험인자를 갖고 있는 12세 ~ 18세 소아에게 투여를 피한다.
- 이 약의 사용 시 매우 드물게 제너드름혈증이 보고되었으며, 대체로 고정자 및/또는 제너드름혈 증을 초래할 수 있는 약물을 병용하고 있는 경우 등 유발 위험요인이 있는 환자에서 나타날 수 있다. 몇몇의 보고에서 이 제너드름혈증은 형이노호르몬분비이상증후군 (SIADH)의 결과인 것으로 나 타났으며 이 약의 중단과 적절한 치료 (예: 수분 제한)로 회복되었다. 유발 위험 요인이 있는 환자에 대해서는 이 약의 치료 동안 제너드름혈증의 징후 및 환자에 대한 모니터링을 권고한다.

**2. 다른 환자에 대해서는 하지 말 것**

- 이 약의 성분에 과민성이 있는 환자
- 알코올, 수면제, 중추자극용제, 아편계 또는 항정신성 약물 등 중추신경계 작용약물 중독 환자
- 심한 호흡억제상태 환자(가벼운 호흡억제가 나타날 수 있다.)
- 두부손상, 뇌의 병변이 있는 경우의 의식혼란의 위험이 있는 환자
- MAO억제제를 투여하고 있는 환자 조인 14일 이내에 투약한 경험이 있는 환자
- 소화성궤양, 심한 혈액이상 환자
- 심한 간장애, 심한 신장애, 심한 신기능부전 환자
- 수유부
- 12세 미만의 소아
- 편도절제술 및/또는 아데노이드절제술을 받은 18세 미만 소아에게 수술 후 관리
- 아스피린 전신(비스테로이드성 소염진통제에 의한 전신혈액 응집) 또는 그 병력이 있는 환자
- 모니터링 장비 또는 심폐소생 장비가 구비되지 않은 곳에서의 금성 및 중증 기간지 전신환자
- 알코올로 조절되지 않은 간질 환자

**3. 다른 환자에선 신중히 투여할 것**

- 모르핀 병용 또는 반복투여 환자(동굴실혈에서 가벼운 모르핀 길항작용이 인정되었으므로 금단증상을 일으킬 수 있다.)

- 아편계제, 마취제, 최면제, 페도치아진, 신경안정제, 진정제 등과 같은 중추신경계 억제제 복용 환자
- 임도질환 환자(동굴실혈에서 대량투여하는 경우 오피오이드를 수축한다.)
- 간장애 환자(동굴 실험에서 혈청GOT, GPT 활성치의 상승을 보이는 수가 있다.)
- 신장에 환자
- 신장애 환자
- 음주 환자
- 아편에 과민증 환자
- 간질 환자 또는 발작 발생 가능성이 있는 환자
- 속삭대, 원인모를 이유로 인한 의식 변화상환 환자

**4. 이상반응**

- 1) 과민증 - 속 등의 과민증상이 나타날 경우에는 투여를 중지한다.
- 2) 전신장애 - 무력증, 고열, 때때로 흉통, 경직, 실신, 급만성상이 나타난다.
- 3) 순환기장애 - 때때로 괴혈, 괴혈양막화, 저혈압, 부정맥, 심계항진, 빈맥이 나타난다.
- 4) 중추신경계 및 말초신경장애 - 현기, 두통, 진전, 때때로 운동실조, 경련, 긴장형진, 편두통, 편두통 약 화, 불수의근의 수축, 지각이상, 혼미, 가려움이 나타난다.
- 5) 소화기계 - 복통, 변비, 설사, 소화불량, 방귀, 구내건조, 구역, 구토, 때때로 연하곤란, 혀빈 (melena), 해부증이 나타난다.
- 6) 정신적 장애 - 식욕감퇴, 불안, 착란, 두취, 불면증, 신경과민, 졸음, 때때로 건망증, 이인증, 우울증, 약물남용 및 의존, 감성 불안정, 환각, 발가부진, 악몽, 비정상적 사고가 나타난다.
- 7) 혈액계 - 때때로 빈혈이 나타난다.
- 8) 호흡기계 - 때때로 호흡곤란이 나타난다.
- 9) 비뇨기계 - 때때로 단백뇨, 배뇨장애,頻뇨, 뇨저류가 나타난다.
- 10) 피부 - 소양증, 발진, 발한, 두드러기 증상.
- 11) 기타 - 간기능 이상, 체중감소, 이명, 비정상적인 시야, 오한이 나타난다.

트라마돌/아세트아미노펜의 임상시험에서는 보고된 바 없으나, 이 복합제 보다 더 많은 환자들에게 사용경 형이 있는 트라마돌염산염 및 아세트아미노펜의 임상시험과 시판 후 조사에서 관련이 있는 것으로 보고된 바 있다. 이상반응은 다음과 같다.
1. 트라마돌염산염
혈액이원, 가림성 저혈압, 사맥, 허탈, 심근허약, 폐부종, 호흡기증상 (호흡곤란, 기관지경련, 천명, 혈관성 경성 부종), 알러지 반응(아나필락시스와 두드러기, 심부전-존슨 증후군), 식욕부진, 운동불안, 호흡기 억제, 인지 기능 이상, 집중곤란, 우울증, 자살경향, 간염, 간 기능 부전과 위장관 출혈, 또한 감성, 활동, 인지 및 감각능 변화를 포함한 다양한 정신 부작용이 개인에 따라 다르게 나타날 수 있다.
शल원शल상사애 서 크레티닌과 간기능 감사를 포함한 실험실적 감사의 수치가 크게 나타날 수 있다. 드물게 프로 토름빈 시간 상승을 포함하여 과파민 작용 변화가 밝혀졌다. 트라마돌을 선택적 세로토닌 재흡수 억제제 (SSRIs)와 MAOIs와 같은 세로토닌 제제와 병용시 세로토닌 증후군(장상장애 변화, 반사형진, 발열, 열림 성 진전, 혼비, 발한, 발작, 혼수, 빈맥, 착란, 운동실조, 경련, 실신 등이 포함)이 보고되었다. 이과관계는 확립되지 않았지만 전신의 약화가 과파민, 마약중독, 속 나타나는 것과 유사하게 급만성상이 나타날 수 있다.

트라마돌을 포함하는 제제의 시판후 경형에서 드물게 설양, 축동, 산동, 언어장애가 보고되었고 매우 드물게 운동장애가 보고되었다. 트라마돌을 복용한 환자에서 매우 드물게 저혈당증이 보고되었다. 대부분은 당뇨병 또는 신장증을 포함하는 전구 위험요인이 있는 환자이거나 노인환자에서 보고되었다. 당뇨병 환자에서 트라 마돌을 처방할 때는 주의를 기울이고, 투여를 시작하거나 중량할 경우는 혈당치를 더 자주 모니터링 하는 것이 바람직할 수 있다. 트라마돌을 복용한 환자에서 매우 드물게 제너드름혈증 및/또는 형이노호르몬분비 이상 증후군 (SIADH) 이 보고되었으며, 대체로 고정자거나 제너드름혈증을 초래할 수 있는 약물을 병용하고 있는 등의 고위 위험요인이 있는 환자에서 보고되었다.

2. 아세트아미노펜
알러르기 반응 (주요 피부 발진) 또는 아세트아미노펜에 대한 2차성 과민반응이 드물게 보고되었으나, 일 반적으로 발작 투여 중단 후 회복되었고, 필요한 경우 증상 치료가 실시되었다. 혈소판 감소증과 무골구근 증을 포함한 혈장장애가 보고된 바 있으나 아세트아미노펜과 관련된 것은 아니다. 아세트아미노펜 을 포함한 혈장장애가 보고된 바 있으나 아세트아미노펜과 관련된 것은 아니다. 아세트아미노펜 을 포함한 혈장장애와 같이 투여했을 때 제너드름혈혈증을 일으킬 수 있음을 나타내는 여러 보고가 있다.
다. 다른 연구에서는 프로토름빈 시간은 변하지 않았다.
4.2. 트라마돌/아세트아미노펜 처방전의 이상반응
1) 만성 해부 요통 환자를 대상으로 실시한 무작위배정, 위약대조, 평행군 이중 눈가림 임상시험(n=245) 에서 이상반응으로 인해 조기에 투약을 중단한 환자는 위약군 6명(5.00%), 이 약 투여군 24명 (19.20%)이었다. 이상반응은 총 169명의 환자에서 발생하였고, 이 약 투여군 125명중 104명 (83.20%)과 위약 투여군 120명중 65명(54.17%)에서 발생하였다. 중대한 이상반응은 총 4건(총 경화증, 심근도 비정상, 크레티닌노포스포크나제 증가, 유발방 각 1건)이 보고되었으며, 모두 치형과 관련이 없는 것으로 판단되었으나, 대조군 모두 이상반응 중 이 약과의 인과관계를 배제할 수 없는 이상 반을 발현율은 73.6% (92명/125명, 32.6%)이었다.
- 또한 다른 트라마돌/아세트아미노펜 처방전(트라마돌/아세트아미노펜 일반정), 평행군 임상 시험 (n=218)에서 이상반응은 총 104명에서 발생하였고, 이 중 이 약 투여군은 110명중 48명 (43.64%, 118건), 대조와 투여군은 108명 중 56명(51.85%, 137)에서 발생하였다. 또한, 신장 의과의 인과관계를 배제할 수 없는 이상약물반응 발현율을 분석한 결과, 이 약 투여군은 42.73%(47/110명, 112건)이고, 대조군은 48.15%(52/118명, 98건)이었다.
- 요통 환자를 대상으로 국내에서 실시한 임상시험 중 2% 이상의 빈도로 보고된 이상반응은 다음과 같 다: 가려움증, 구역, 구토, 두드러기, 두통, 변비, 소화불량, 식은땀, 식욕감소, 어지러움, 졸음, 갈증, 구 경간조증, 다한증, 발진, 배뇨장애, 복통, 불면증.
- 임상시험 중 이 약 투여군에서 보고된 이상반응을 발현기관별로 나열하면 다음과 같다. (매우 흔하게: 10% 이상, 흔하게: 1% 이상 10% 미만, 때때로: 0.1% 이상 1% 미만)

- 1) 감염 및 기생충 침입: 때때로 - 발핵선충, 비명, 코인두면
- 2) 근골격 및 결합조직 장애: 흔하게 - 허리통증 때때로 - 관절통, 근경련, 근육사약, 근육통
- 3) 눈의 장애: 때때로 - 시야흐림, 결막염
- 4) 연막계 장애: 때때로 - 연막염응금소
- 5) 신경계 장애: 매우 흔하게 - 어지러움, 졸음 흔하게 - 두통, 불면증 때때로 - 감각이상, 혼롱상태, 미각이상, 불수익적 근수축, 진전, 편두통
- 6) 신장 및 요로계 장애: 흔하게 - 배뇨장애,頻뇨 때때로 - 질노노, 무뇨증, 배뇨장애, 요살금,頻뇨
- 7) 위장관 장애: 매우 흔하게 - 구역, 변비, 구토, 소화불량 흔하게 - 구강건조증, 복부통증, 복부불만감, 복부팽만, 상복부불만감 때때로 - 상복부통증, 소화성궤양, 설사, 트림
- 8) 일반 장애 및 투여부위 상태: 흔하게 - 갈증, 가슴불편감, 열골부증, 오한, 발열 때때로 - 말초부종, 무력증
- 9) 피부 및 피하조직 장애: 매우 흔하게 - 가려움증 흔하게 - 다한증, 두드러기, 발진, 식은땀
- 10) 혈관 장애: 때때로 - 창백, 혈압변동
- 11) 호흡계, 흉곽 및 종격장애: 매우 흔하게 - 호흡곤란 때때로 - 기침, 콧물
- 12) 기타: 흔하게 - 노력혈구양성 때때로 - 혈알상소, 두근거림, 월경불규칙, 유방암, 상해

3. 트라마돌/아세트아미노펜 일반정의 국내 시판 후 조사 결과
1) 국내에서 재상사를 위하여 6년 동안 37,967명의 환자를 대상으로 실시한 트라마돌/아세트아미노펜 일 반정의 시판 후 조사결과와 이상반응의 발현종래율은 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 위약사례가 563건(1.48%), 전신이상 이 149건(0.39%), 정신계 이상 149건(0.39%), 피부 및 부속기증이 105건(0.28%), 혈액계 31건 (0.08%), 신장 및 비뇨기계 28건(0.07%), 순환기계 29건(0.07%), 호흡기계 21건(0.06%), 심혈 관계 1건 및 기타 43건(0.11%)로 조사되었다. 트라마돌/아세트아미노펜 일반정의와 인과관계를 배제할 수 없는 약물이상반응 발현율은 4.14%(1,737명/37,967명, 2,244건)이었다. 주된 약물이상반응으로는 구역1,493명(56.73/37,967 명), 현기증 0.95%(358명/37,967명)이며, 그 밖에 1% 미만으로 보고된 이상반응을 기관별로 분류 하면 다음과 같다.
(1) 전신이상: 무력증, 피로, 발열, 부종, 혼통, 경직, 실신,
(2) 심혈관계: 혈혈성 심부전
(3) 신경계: 현기증, 두통, 현훈, 혼미, 편두통, 진전, 지각이상, 긴장형진, 편두통약화, 불수의근의 수 축, 경련
(4) 호흡기계: 호흡곤란, 천식, 운동성호흡곤란, 기침, 기관지염
(5) 신장 및 비뇨기계: 배뇨장애, 뇨저류, 빈뇨, 신장기능 수치이상,頻뇨
(6) 피부 및 부속기: 소양증, 발진, 발한, 두드러기, 구진
(7) 소화기계: 구역, 구토, 소화불량, 복통, 변비, 구강건조, 설사, 연하곤란, 방귀, 해부증, 타액증가, 직장암진행, 식도암진행, 위암진행, 마비성 장폐색증, 딸꾹질, 담낭염
(8) 정신계: 졸음, 불면증, 식욕감퇴, 불안, 우울증, 신경과민, 감성 불안정, 환각, 이인증
(9) 혈액계: 빈혈, 헤모글로빈감소, 적혈구감소, 백혈구감소, 백혈구증가, 혈소판감소
(10) 순환기계: 심계항진, 괴혈양, 부정맥, 빈맥, 괴혈양막화, 대동맥협착
(11) 기타: 하혈, 클라스테롤상소, 체중감소, 이명, 오한, 양양이동증, 대퇴부통증, 알레르기비염, 비출 율, 비정상사야, 담도암 진행, 눈의 이물감, 간암진행, 간기능 이상
(12) 기타: 중대한 약물이상반응은 간기능이상, 담낭염, 마비성장폐색증, 혼미등이 각 1례씩 보고되었으며, 예상치 못한 약물이상반응으로 담낭염, 딸꾹질, 마비성장폐색증, 신장기능수치이상(BUN/CRS값), 타액증가, 하혈이 각각 1례씩 보고되었다.
- 국내 시판 후 조사기간 동안 자발적으로 보고된 중대한 약물이상반응은 구역 32건, 현훈, 호흡곤란 각 2건, 혼미, 편두통, 언어장애, 의식실조, 심근경색증의 재발, 저혈압, 구토, 소화불량, 착란, 대발성 경기부전, 아나필락시스, 의도치한 과량 복용이 각각 1례씩 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 이의 별도로 실시한 시판 후 임상시험 결과, 예상치 못한 약물이상반응은 트림 22건(0.04%), 가슴불편감 12건(0.02%)씩 총 34건 이 보고 되었다
- 트라마돌/아세트아미노펜 일반정을 투여하기 전 치료약제(진통제) 투여력이 있는 환자는 투여력이 없는 경우에 비해 이상반응 발현율이 통계적으로 유의하게 높게 나타났다(5.92% vs 3.75%, p<0.001)). 또한, 1일 평균경증환자 4명이상인 조사대상자에서 이상반응 발현율은 8.35%(289/3460명)로 2명 이상 4명 미만 투여한 한 환자군 4.36%(1325/30419명)보다 이상반응 발현율이 통계적으로 유의하게 높게 나 타났다(p<0.001).
- 4.4. 트라마돌/아세트아미노펜 처방정의 국내 시판 후 조사 결과
1-1) 국내에서 재상사를 위하여 4년 동안 9,789명을 대상으로 실시한 중등도-중증의 만성 통증에 대한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 15.50%(147/9789명, 총 172건)로 보고되었다. 이 중 중대한 이상사례의 발현율은 0.2%(2/9789명, 2건)로 나타났다. 때때로 0.1%(1/9789명, 1건), 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 이상사례는 보고되지 않았다. 예상하지 못한 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 1.3%(13/9789명, 총 14건)로 보고되었으 며, 등통증 0.3%(3/9789명, 3건), 근육경통증 0.2%(2/9789명, 2건), 목통증, 흉구근통증, 상기도감 염, 폐렴, 기악력장애, 위장장애, 효과부종, 병방각각혼미, 안면홍조 각 0.1%(1/9789명, 1건)으로 조 사되었다. 이 중, 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 이상사례 발현율은 0.3%(3/9789명, 총 32건)로 기악력장애, 효과부종, 안면홍조 각 0.1%(1/9789명, 1건)가 보고되었다.
1-2) 국내에서 재상사를 위하여 4년 동안 4,382명을 대상으로 실시한 중등도-중증의 급-만성 통증에 대한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 10.09%(442/4,382명, 총 587 건)로 보고되었다. 이 중, 중대한 이상사례의 발현율은 0.05%(2/4,382명, 32건)로 등통증, 두통, 발열 성 허혈발작 각 0.02%(1/4,382명, 1건), 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 이상사례는 보 고되지 않았다.
- 예상하지 못한 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 0.52%(23/4,382명, 총 23건)로 보고되었으 며, 가슴앓이 0.25%(11/4,382명, 17건), 상해불량의 위양장애 0.09%(4/4,382명, 4건), 급성위염, 경기, 상기도감염, 전신사양, 열미, 일차성 허혈발작, 등통증, 무력증 각 0.02%(1/4,382명, 1건)로 조사되었다. 이 중, 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 이상사례 발현율은 0.39%(17/4,382명, 총 17건)로 가슴앓이 0.23%(10명/4,382명, 10건), 상해불량의 위양장애 0.09%(4/4,382명, 4건), 급성위 염, 전신사양, 무력력 0.02%(1/4,382명, 1건)가 보고되었다.
- 재상사 이상사례 분석결과 결과
이 약에 대한 국내 재상사 이상사례 및 자발적 부작용 보고자료를 국내 시판 허가된 모든 의약품에 대성 으로 보고된 이상사례 보고자료를 재상사 종합조사에서 통합평가한 결과, 다른 모든 의약품에서 보고된 이 상사례에 비해 이 약에서 통계적으로 유의하게 많이 보고된 이상사례는 없었다.

5. 임상시험 주의
1) 과민증상을 초래하여 투여하지 않도록 하며, 다른 트라마돌 또는 아세트아미노펜 제제와 병용 투여하 지 않도록 한다.
- 이 약은 트라마돌을 주성분으로 함유한다. 이 약의 진통 효과의 일부는 이 약의 주성분인 트라마돌의 mu-아편계 수용체 결합으로 인해 작용한다. 이 약의 진통효과를 반복 투여시 권장 용량에 도달도, 내약성, 신체 적 의존성 및 심리적 의존성이 나타날 수 있다. 이 약을 처방하기 전에, 환자의 아편계제에 대한 의존성 및 남용 위험을 평가해야 하며, 이러한 행동이 나타나는 지 이 약을 투여 받는 모든 환자들을 모니 터링 해야 한다. 물질 남용 (마약이나 알코올 남용 또는 중독 포함) 또는 정신 질환 (예: 주요 우울 증)의 병력이 있거나 가족력이 있는 환자에서는 위험이 증가한다. 이 약은 아편계제에 의존성 환자에게 사용되서는 안 된다. 이전에 다른 아편계제에 의존했던 일부 환자에서 트라마돌은 신체 의존성이 재 발하는 것으로 나타났다. 약물남용 가능성이 있는 환자의 위험이 있는 환자들을 신중히 관찰하여 단기 간 투여하도록 한다. 트라마돌을 아편 의존성 환자들의 대체 치료제로 적절하지 않으며, 마약중독의 병 나 모로핀의 금단증상을 억제하지 못한다. 이러한 작용메카니즘 (급부종, 프로페리딘, 락타산)와 병용 시 순환계에서의 경장적 차단효과를 인하여 진통효과 감소와 금단증상 발생 위험이 있으므로 병용사 용은 권장되지 않는다.

- (4) 호흡기계: 호흡곤란, 천식, 운동성호흡곤란, 기침, 기관지염
(5) 신장 및 비뇨기계: 배뇨장애, 뇨저류, 빈뇨, 신장기능 수치이상,頻뇨
(6) 피부 및 부속기: 소양증, 발진, 발한증가, 두드러기
(7) 소화기계: 구역, 구토, 소화불량, 복통, 변비, 구강건조, 설사, 연하곤란, 방귀, 해부증, 타액증가, 직장암진행, 식도암진행, 위암진행, 마비성 장폐색증, 딸꾹질, 담낭염
(8) 정신계: 졸음, 불면증, 식욕감퇴, 불안, 우울증, 신경과민, 감성 불안정, 환각, 이인증
(9) 혈액계: 빈혈, 헤모글로빈감소, 적혈구감소, 백혈구감소, 백혈구증가, 혈소판감소
(10) 순환기계: 심계항진, 괴혈양, 부정맥, 빈맥, 괴혈양막화, 대동맥협착
(11) 기타: 하혈, 클라스테롤상소, 체중감소, 이명, 오한, 양양이동증, 대퇴부통증, 알레르기비염, 비출 율, 비정상사야, 담도암 진행, 눈의 이물감, 간암진행, 간기능 이상
(12) 기타: 중대한 약물이상반응은 간기능이상, 담낭염, 마비성장폐색증, 혼미등이 각 1례씩 보고되었으며, 예상치 못한 약물이상반응으로 담낭염, 딸꾹질, 마비성장폐색증, 신장기능수치이상(BUN/CR스값), 타액증가, 하혈이 각각 1례씩 보고되었다.
- 국내 시판 후 조사기간 동안 자발적으로 보고된 중대한 약물이상반응은 구역 32건, 현훈, 호흡곤란 각 2건, 혼미, 편두통, 언어장애, 의식실조, 심근경색증의 재발, 저혈압, 구토, 소화불량, 착란, 대발성 경기부전, 아나필락시스, 의도치한 과량 복용이 각각 1례씩 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 이의 별도로 실시한 시판 후 임상시험 결과, 예상치 못한 약물이상반응은 트림 22건(0.04%), 가슴불편감 12건(0.02%)씩 총 34건 이 보고 되었다
- 트라마돌/아세트아미노펜 일반정을 투여하기 전 치료약제(진통제) 투여력이 있는 환자는 투여력이 없는 경우에 비해 이상반응 발현율이 통계적으로 유의하게 높게 나타났다(5.92% vs 3.75%, p<0.001)). 또한, 1일 평균경증환자 4명이상인 조사대상자에서 이상반응 발현율은 8.35%(289/3460명)로 2명 이상 4명 미만 투여한 한 환자군 4.36%(1325/30419명)보다 이상반응 발현율이 통계적으로 유의하게 높게 나 타났다(p<0.001).
- 4.4. 트라마돌/아세트아미노펜 처방정의 국내 시판 후 조사 결과
1-1) 국내에서 재상사를 위하여 4년 동안 9,789명을 대상으로 실시한 중등도-중증의 만성 통증에 대한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 15.50%(147/9789명, 총 172건)로 보고되었다. 이 중 중대한 이상사례의 발현율은 0.2%(2/9789명, 2건)로 나타났다. 때때로 0.1%(1/9789명, 1건), 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 이상사례는 보고되지 않았다. 예상하지 못한 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 1.3%(13/9789명, 총 14건)로 보고되었으 며, 등통증 0.3%(3/9789명, 3건), 근육경통증 0.2%(2/9789명, 2건), 목통증, 흉구근통증, 상기도감 염, 폐렴, 기악력장애, 위장장애, 효과부종, 병방각각혼미, 안면홍조 각 0.1%(1/9789명, 1건)으로 조 사되었다. 이 중, 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 이상사례 발현율은 0.3%(3/9789명, 총 32건)로 기악력장애, 효과부종, 안면홍조 각 0.1%(1/9789명, 1건)가 보고되었다.
1-2) 국내에서 재상사를 위하여 4년 동안 4,382명을 대상으로 실시한 중등도-중증의 급-만성 통증에 대한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 10.09%(442/4,382명, 총 587 건)로 보고되었다. 이 중, 중대한 이상사례의 발현율은 0.05%(2/4,382명, 32건)로 등통증, 두통, 발열 성 허혈발작 각 0.02%(1/4,382명, 1건), 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 이상사례는 보 고되지 않았다.
- 예상하지 못한 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 0.52%(23/4,382명, 총 23건)로 보고되었으 며, 가슴앓이 0.25%(11/4,382명, 17건), 상해불량의 위양장애 0.09%(4/4,382명, 4건), 급성위염, 경기, 상기도감염, 전신사양, 열미, 일차성 허혈발작, 등통증, 무력증 각 0.02%(1/4,382명, 1건)로 조사되었다. 이 중, 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 이상사례 발현율은 0.39%(17/4,382명, 총 17건)로 가슴앓이 0.23%(10명/4,382명, 10건), 상해불량의 위양장애 0.09%(4/4,382명, 4건), 급성위 염, 전신사양, 무력력 0.02%(1/4,382명, 1건)가 보고되었다.
- 재상사 이상사례 분석결과 결과
이 약에 대한 국내 재상사 이상사례 및 자발적 부작용 보고자료를 국내 시판 허가된 모든 의약품에 대성 으로 보고된 이상사례 보고자료를 재상사 종합조사에서 통합평가한 결과, 다른 모든 의약품에서 보고된 이 상사례에 비해 이 약에서 통계적으로 유의하게 많이 보고된 이상사례는 없었다.

5. 임상시험 주의
1) 과민증상을 초래하여 투여하지 않도록 하며, 다른 트라마돌 또는 아세트아미노펜 제제와 병용 투여하 지 않도록 한다.
2) 이 약은 트라마돌을 주성분으로 함유한다. 이 약의 진통 효과의 일부는 이 약의 주성분인 트라마돌의 mu-아편계 수용체 결합으로 인해 작용한다. 이 약의 진통효과를 반복 투여시 권장 용량에 도달도, 내약성, 신체 적 의존성 및 심리적 의존성이 나타날 수 있다. 이 약을 처방하기 전에, 환자의 아편계제에 대한 의존성 및 남용 위험을 평가해야 하며, 이러한 행동이 나타나는 지 이 약을 투여 받는 모든 환자들을 모니 터링 해야 한다. 물질 남용 (마약이나 알코올 남용 또는 중독 포함) 또는 정신 질환 (예: 주요 우울 증)의 병력이 있거나 가족력이 있는 환자에서는 위험이 증가한다. 이 약은 아편계제에 의존성 환자에게 사용되서는 안 된다. 이전에 다른 아편계제에 의존했던 일부 환자에서 트라마돌은 신체 의존성이 재 발하는 것으로 나타났다. 약물남용 가능성이 있는 환자의 위험이 있는 환자들을 신중히 관찰하여 단기 간 투여하도록 한다. 트라마돌을 아편 의존성 환자들의 대체 치료제로 적절하지 않으며, 마약중독의 병 나 모로핀의 금단증상을 억제하지 못한다. 이러한 작용메카니즘 (급부종, 프로페리딘, 락타산)와 병용 시 순환계에서의 경장적 차단효과를 인하여 진통효과 감소와 금단증상 발생 위험이 있으므로 병용사 용은 권장되지 않는다.

6. 약물상호작용
1) MAO억제제를 투여 받고 있는 환자 또는 최근 14일 이내에 투약한 경험이 있는 환자에서의 이 약의 병용 투여는 발작 및 세로토닌 증후군의 위험의 증가로 금기해야 한다. (2. 다음 환자에게 투여하지 말 것 참조). 동물시험에서 MAO 억제제와 트라마돌을 병용시 사망증후물의 사망 수가 증가되었다. 트라마돌과 선택적 세로토닌 재흡수억제제를 병용 시 발작 및 세로토닌 증후군을 포함한 이상반응 의 위험이 증가한다. 선택적 세로토닌 재흡수억제제를 복용하는 환자에게 이 약을 투여할 때는 이상반응의 징후를 모니터링 하여 주의 한다.
3) 카르바마제핀과 병용시 트라마돌의 혈장 농도 감소로 인하여 트라마돌 진통 효과 및 작용 시간이 유 의하게 감소할 수 있다. 카르바마제핀이 트라마돌 대사를 증가시켜서, 트라마돌의 발작 발생 위험을 증가 시킬 수 있으므로 병용을 금한다.
4) 트라마돌을 CYP2D6에 의해 대사체 M1으로 대사된다. 퀴네티논은 CYP2D6의 선택적 억제제로써 트라 마돌과 퀴네티논의 병용투여는 트라마돌의 농도를 증가시키고 M1의 농도를 감소시킨다. 이러한 현상의 임상적 중요성은 아직 모른다. 이 결과 마이코로소 생체의 약물상호작용 시험에서 트라마돌은 퀴네티논 대사에 영향을 나타내지 않았으며, 플루로세틴, 피페세틴, 이미리드포틸린과 같은 CYP2D6 저해제와의 병용투여는 트라마돌의 대사를 일부 저해하였다.
5) 게티토나졸과 에리스로마이신과 같이 CYP3A4를 저해하는 것으로 알려진 기타 약물들은 트라마돌의 대 사 (N-디메틸화)를 저해할 수 있다. 활성 O-디메틸화 대사체의 대사 또한 저해될 수 있다. 이러한 상 호작용의 임상적 의미에 대해서는 연구된 바 없다.

- 6) 아세트아미노펜의 흡수 속도는 메트코프라마이드 또는 돔페리돈으로 증가될 수 있으며 클레스티라민 으로 흡수가 감소될 수 있다.
7) 이 약과 벤조다이아제핀계 약물, 다른 마약성 진통제, 정신마취제, 페도티아진계 약물, 신경안정제, 수면 제, 삼환계 항우울제, 신장근육이완제, 또는 알코올을 포함한 다른 중추신경억제제를 병용투여하면 추 가적인 중추신경억제작용이 유발되고, 호흡억제, 저혈압, 깊은 진정, 또는 혼수, 사망과 같은 중추신경 억제작용이 증가될 수 있다. 따라서 이러한 약물과 병용투여하는 경우에는 2가지 약물 중 하나, 또는 둘 다 용량을 감량해야 한다.
이 약과 중추신경억제계의 병용이 필요한 경우에는 최저유효용량으로 최대한기간동안 처방하여야 하고 호흡억제와 진정의 징후와 증상에 대하여 면밀하게 추적관찰하여야 한다.
8) 이 약과 관련된 유사약물을 병용할 경우에는 INR(International Normalized Ratio, 국제정상화 비 율) 증가 보고가 있으므로, 의학적으로 적절한 경우 프로트롬빈 시간을 정기적으로 평가하도록 한다.

7. 소아 및 노인에 대한 투여
1) 트라마돌을 투여받은 소아에서 생애에 치명적인 호흡 억제 및 사망이 발생하였다. 일부 보고된 사례에 서 편도절제술 및/또는 아데노이드절제술을 받은 후에 발생하였으며 이 중 한명은 트라마돌의 조조속 대사자인 것으로 입증되었다(