

무파인세미서방정

■ 원료약품 및 분량 1정 중
【속방출】·유효성분：아세트아미노펜(KP)····· 162.5mg
【서방출】·유효성분：아세트아미노펜(KP)····· 162.5mg
트라마돌염염(8P)····· 37.5mg
·기타 첨가제：폴리디스팅아산화규소, 저지화도히드록시프로필셀룰로오스, 크로스포비돈, 포비돈, 스테아르산기나데소, 히프말로셀로스, 오피르다이에노판셀(85F420033)
■ 성상
연한 노란색의 원형 서방성 필름코팅정
■ 효능·효과
중등도~중증의 급, 만성 통증
■ 용법·용량
성인:
응용량 환자의 통증 정도 및 치료 반응에 따라 조절한다. 초회응용량으로 2정 투여를 권장하며, 그 이후 투여 간격은 최소 12시간 이상으로 하되, 1일 8정을 초과하지 않도록 한다. 이 약을 필요 이상 장기간 투여하지 않도록 하며, 질병의 특정 및 심한 정도로 인해 장기간 투여가 필요한 경우, 정기적인 모니터링을 실시하여 이 약의 지속여부 여부를 확인하도록 한다. 이 약의 투여 시 구역, 구토, 기어움증, 변비, 어지러움, 졸음 등 이 나타날 수 있으므로 환자의 반응을 면밀히 관찰하고 적절히 조절한다.
노인:
통상적인 성인 용량을 투여하도록 한다. 단, 75세 이상의 노인에게 트라마돌을 경구 투여시 트라마돌의 소실 반감기(가) 17% 증가하였으므로 최소 12시간 이상 간격으로 이 약을 투여하도록 한다.
신장애환자:
신장애환자에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않으므로, 투여를 권장하지 않는다.
간장애환자:
간장애환자에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않으므로, 투여를 권장하지 않는다.
■ 사용상의 주의사항
1. 경고
1) 매일 세잔 이상 정기적으로 술을 마시는 사람이 이 약이나 다른 해열진통제를 복용해야 할 경우 반드시 의사 또는 약사와 상의해야 한다. 이러한 사람이 이 약을 복용하면 간손상이 유발될 수 있다.
2) 아세트아미노펜을 복용한 환자에서 매우 드물게 급성 전신성 발진성 농포증(급성 전신성 발진성 고열증집중(AGEP), 스티븐스존슨 증후군(SJS), 독성 표피 괴사증후(TENA)와 같은 중대한 피부반응이 보고되었고, 이러한 중대한 피부반응은 치명적일 수 있다. 따라서 이러한 중대한 피부반응의 징후에 대하여 환자들에게 충분히 경고다. 이 약 투약 후 피부발진이나 다른 과민반응의 징후가 나타나면 즉시 복용을 중단하도록 하여야 한다.
3) 트라마돌을 권장용량 범위 내에서 투여받은 환자에서 발적이 보고된 바 있으며, 권장용량 이상 투여 시 발적의 위험은 증가되는 것으로 나타났다.
트라마돌을 다음의 약물과 병용시 발적의 위험은 증가된다.
－선택적 세로토닌 재흡수 억제제 (SSRI 항우울제 또는 식욕감퇴제)
－삼환계 항우울제 (TCA) 및 다른 삼환계 약물 (예, 시클로벤자프린, 프로메타진 등)
－다른 마약류
트라마돌은 다음의 약물과 병용시 발적의 위험을 증가시킬 수 있다.;
－MAO (Monocamine Oxidase) 억제제
－신경안정제
－발적 의치를 낫출 수 있는 약물
간질 환자, 발작 병력자 또는 발작에 대한 위험인자 (머리 상해, 대사장애, 알코올 또는 약물 급단한 사용, 중추신경계 감염)에 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 아편제제로 치료하면 생명을 위협하는 호흡저하의 위험이 증가된다. 이 약을 해당 환자군에 투여할 때 모니터링이 가능하거나 심폐소생 장비가 구비된 곳에서 투여되어야 만 한다. 이 약물 호흡 억제 위험이 있는 환자에게 투여시 주의하도록 하며, 다른 비아편계 진통제 사용 을 고려하도록 한다.
6) 트라마돌과 알코올 또는 벤조디아제핀계 약물을 포함하는 중추신경억제제와의 병용투여는 깊은 진정, 호흡억제, 혼수 및 사망을 초래할 수 있다. 이러한 위험성 때문에 이 약과 중추신경억제제의 병용투여는 적절한 대체 치료방법이 없는 환자의 경우에 한하여 처방하도록 한다. 이 약과 중추신경억제제의 병용 투여가 결정되면 최저유효용량으로 최단기간 처방하도록 하고 호흡억제 및 진정의 징후의 증상에 대해 환자를 면밀히 추적 관찰하도록 한다.
7) 두개골내압이 증가된 환자나 머리상해 환자에서 이 약의 투여는 아편제제의 호흡억제 효과로 인한 탄소 지류와 2차적인 뇌척수액의 압력 증가로 인해 이러한 증상이 심각하게 나타날 수 있다.
8) 트라마돌은 모로판형 (μ-opioid)의 정신적, 육체적 의존성을 유발할 수 있다.
9) 간독성：이 약에는 아세트아미노펜 및 트라마돌이 함유되어 있다. 아세트아미노펜은 때로 간괴식 및 사망을 초래하는 급성 간부전과 관련이 있으며, 대부분의 간손상은 다른 아세트아미노펜 제품과 함께 복용하여 일일 4,000 밀리그램을 초과하였을 때와 관련이 있으므로 주의한다. 특히 간장애 환 자는 반드시 의사와 상의한 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 호 흡 억제 위험을 증가시킬 수 있다. CYP2D6 초고속 대사자로 알려진 환자에 대해서는 대체 약제, 용량 감소 및/또는 트라마돌 과량 복용 징후 (예: 호흡 억제) 에 대한 모니터링의 빈도 증가 등을 권고한다.
11) 트라마돌의 초고속 대사 및 소아에서 생애에 치명적인 호흡 억제에 대한 또 다른 위험인자：생애에 치명적인 호흡 억제 및 사망이 트라마돌을 투여한 소아에서 발생하였다. 일부 보고된 사례들은 소아(가) 만 도절제술 및/또는 에테노이드절제술을 받은 후에 발생하였으며, CYP2D6 다형성으로 인한 트라마돌의 초고속 대사자인 것으로 입증되었다. 이 약은 12세 미만 소아 및 편도절제술 및/또는 에테노이드절제 술을 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.
12) 이 약의 사용 시 매우 드물게 자-너트열증군이 보고되었다. 자-너트열증군 및/또는 자-너트열증상을 초 래할 수 있는 약물을 병용하고 있는 경우 두 환 위험요인이 있는 환자에서 보고되었다. 몇몇의 보고 에서 이 자-너트열증군은 항아노호르몬분비이상증후군 (SADH-) 의 결과인 것으로 나타났다으며 이 약의 중단과 적절한 치료 (예: 수분 제한)로 회복되었다. 취약 위험 요인이 있는 환자에 대해서는 이 약의 치 료 동안 자-너트열증군의 징후 및 증상에 대한 모니터링을 권고한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것
1) 이 약의 성분에 과민성이 있는 환자
2) 알코올, 수면제, 중추작용진통제, 아편제 또는 항정신성 약물 등 중추신경계 작용약물 중독 환자
3) 심한 호흡억제상태 환자(가벼운 호흡억제가 나타날 수 있음.)
4) 두부손상, 뇌의 병변이 있는 경우로 의식혼탁의 위험이 있는 환자
5) MAO억제제를 투여받고 있는 환자 또는 최근 14일 이내에 투약한 경험이 있는 환자
6) 소화성궤양, 심한 혈액이상 환자
7) 심한 간장애, 심한 신장애, 심한 신기능부전 환자
8) 수유부
9) 12세 미만의 소아
10) 편도절제술 및/또는 에테노이드절제술을 받은 18세 미만 소아에게 수술 후 관리
11) 아스피린 천식(아스티로이드성 소염진통제에 의한 천식발작 유발)또는 그 병변이 있는 환자
12) 모니터링 정보 또는 심폐소생 장비가 구비되지 않은 곳에서 급성 및 중증 기관지 천식 환자와
13) 약물로 조절되지 않는 간질 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 모르핀 병용 또는 빈독투어 환자(동물실험에서 가벼운 모르핀 길항작용이 인정되었으므로 급단증상 을 일으킬 수 있다.)
2) 아편제제, 마취제, 최면제, 페노치카진, 신경안정제, 진정제 등과 같은 중추신경계 억제제 복용 환자
3) 탄도절제 환자(동물실험에서 대량투여하는 경우 오피오이드만큼 수축했다.)
4) 간장애 환자(동물 실험에서 혈청GOT, GPT 활성치의 상승을 보이는 수가 있다.)
5) 신장애 환자
6) 음주 환자
7) 아편에 과민증 환자
8) 간질 환자 또는 발작 발생 가능성이 있는 환자
9) 속상대, 원인모름 이유로 인한 의식 변화상태 환자
4. 이상반응
4.1. 이상반응
1) 과민증－속 등의 과민증상이 나타날 경우에는 투여를 중지한다.
2) 전신장애－무력증, 피로, 흥조, 피로로 흥분, 경직, 실신, 급단증상이 나타난다.
3) 순환기계－때때로 고혈압, 고혈압성 뇌, 저혈압, 부정맥, 심계항진, 빈맥이 나타난다.
4) 중추신경계 및 말초신경계－환기, 두통, 진전, 때때로 운동실조, 경련, 간경향진, 편두통, 편두통 약화, 불수의근의 수축, 지각이상, 혼미, 현(幻)동이 나타난다.
5) 소화기계－복통, 변비, 실사, 소화불량, 방귀, 구내건조, 구역, 구토, 때때로 연하곤란, 할헵 (mcken a), 허부증이 나타난다.
6) 정신과적 장애－식욕감퇴, 불안, 착란, 도취, 불면증, 신경과민, 졸음, 때때로 건망증, 이인증, 우울증, 약물남용 및 의존, 감정 불안정, 환각, 발기부전, 악몽, 비정형적 사고가 나타난다.
7) 혈액계－때때로 빈혈이 나타난다.
8) 호흡기계－때때로 호흡곤란이 나타난다.

분류번호：01140

전문의약품

9) 비뇨기계－때때로 단백뇨, 배뇨장애,頻뇨, 뇨저류가 나타난다.
10) 피부－소양증, 발진, 발한, 두드러기 증가
11) 기타－간기능 이상, 체중감소, 이명, 비정상적인 시야, 오한이 나타난다.
트라마돌/아세트아미노펜의 임상시험에서는 보고된 바 없으나, 이 복합제 보다 더 많은 환자 들에게 사용경험이 있는 트라마돌염염염 및 아세트아미노펜의 임상시험과 시판 후 조사에서 관련이 있는 것으로 보고된 이 이상반응은 다음과 같다.
1. 트라마돌염염염
혈관이란, 기립성 저혈압, 서맥, 허탈, 심근허약, 폐부종, 호흡기증상 (호흡곤란, 기관지경련, 천명, 혈관신경성 부종), 알러지 반응(아나필락시스와 두드러기, 스티븐스-존슨 증후 군), 식욕부진, 운동허약, 호흡기 억제, 인지 기능 이상, 집중곤란, 우울증, 자살경향, 간염, 간 기능 부전과 위장관 출혈, 또한 감정, 활동, 인지 및 감각적 변화를 포함한 다양한 정신 부작용이 개인에 따라 다르게 나타날 수 있다. 실험실검사에서 크레티닌과 간기능 검사를 포함한 실험실적 검사의 수치가 증가되었다는 보고가 있으며, 드물게 프로트롬빈 시간 상승 을 포함하여 외과란 작용 변화가 밝혀졌다. 트라마돌을 선택적 세로토닌 재흡수 억제제 (SSRI)와 MAOI와 같은 세로토닌 제제와 병용시 세로토닌 증후군(경신상태 변화, 반사형진, 발작, 혈압성 진전, 흥분, 발한, 빈맥, 혼수, 빈혈, 운동실조, 근경련, 실사 또는 호흡이 보고되었다. 인과관계는 확립되지 않았지만 천식의 악화가 보고된 바 있으며, 마약 중단 중 나타나는 것과 유사하게 급단증상이 나타날 수 있다.
트라마돌을 포함하는 제제의 시판후 경험에서 드물게 실신, 축동, 산통, 언어장애가 보고되고 매우 드물게 운동장애가 보고되었다. 트라마돌을 복용한 환자에서 매우 드물게 저혈 당증이 보고되었다. 대부분은 당뇨병 또는 신부전을 포함하는 전구 위험요인이 있는 환자이거나 노인환자에서 보고되었다. 당뇨병 환자에게 트라마돌을 처방할 때는 주의를 기울이고, 투여를 시작하거나 중단할 경우 혈당검사를 더 자주 모니터링하는 것이 바람직할 수 있다. 트라마돌을 복용한 환자에서 매우 드물게 자-너트열증군 및/또는 항아노호르몬분비이상증후 군 (SADH-) 이 보고되었고, 대체로 그렇기거나 자-너트열증증을 초래할 수 있는 약물을 병용 하고 있는 등의 취약 위험요인이 있는 환자에서 보고되었다.
2. 아세트아미노펜
알레르기 반응 (주요 피부 발진) 또는 아세트아미노펜에 대한 2차성 과민반응이 드물게 보고 되었으나, 일반적으로 약물 복용 중단 후 회복되었고, 필요한 경우 증상 치료가 실시되었다. 혈소판 감소증과 무파괴혈증을 포함한 혈액장애가 보고된 바 있으나 빈소(아) 아세트아미노펜과 관련된 것은 아니다. 아세트아미노펜을 약화된 유사물질과 같이 투여했을 때 자-너트열 증 빈혈증을 일으킬 수 있음을 나타내는 여러 보고가 있다. 다른 연구에서는 프로트롬빈 시간은 변하지 않았다.

4.2. 트라마돌/아세트아미노펜 서방정의 이상반응
1) 만성 하루 보통 환자를 대상으로 실시한 무작위배정, 위약대조, 평행군 이중 눈가림 임상시험(Ⅰ-245)에서 이상반응으로 인해 초기에 투여를 중단한 환자는 위약군 6명(5.00%), 이 약 투여군 24명(19.20%)이었다. 이상반응은 총 169명의 피험자에서 발생하였고, 이 약 투여군 125명중 104명(83.20%)과 위약 투여군 120명중 65명(54.17%)에서 발생하였다. 중대한 이상반응은 총 42명(동맥경화증, 심근도 비정상, 크레티닌노포스)까지 증가, 유발한 것 1건이 보고되었다. 모두 시합약과 관련이 있는 것으로 판단되었다.발생한 모든 이상반응 중 이 약과의 인과관계를 배제할 수 없는 이상반응 발현율은 73.6% (92정/125정, 236정/125정)이었다. 평 행군 다른 트라마돌/아세트아미노펜 서방정의 활성대조트라마돌/아세트아미노펜 일반정, 평 행군 임상시험 (Ⅱ-218)에서 이상반응은 총 104명에서 발생하였고, 이 중 이 약 투여군은 110명 중 48명(43.64%, 118정), 대조약 투여군은 108명 중 56명(51.86%, 107건)에서 발생하였다. 또한, 시합약과의 인과관계를 배제할 수 없는 이상약물반응 발현율을 분석한 결과, 이 약 투여 군은 42.73%(47/110정, 112건)이고, 대조군은 48.15%(52/118정, 98건)이었다.
2) 보통 환자를 대상으로 국내에서 실시한 임상시험 중 2% 이상의 빈도로 보고된 이상반응은 다음 과 같다: 기어움증, 구역, 두통, 두드러기, 부종, 빈혈, 소화불량, 식염문, 식욕감소, 어지러움, 졸음, 감동, 구강건조증, 다한증, 발진, 배뇨장애, 복통, 불면증.
3) 임상시험 중 이 약 투여군에서 보고된 이상반응을 발현기관별로 나열하면 다음과 같다. (매우 흔 하계: 10% 이상, 흔하계: 1% 이상 10% 미만, 때때로: 0.1% 이상 1% 미만)
① 감염 및 기생충 침입: 때때로－발백선증, 비염, 코인두염
② 근골격 및 결합조직 장애: 흔하게－사지통증, 근육통 때때로－관절통, 근경련, 근육쇠약, 근육통
③ 눈의 장애: 때때로－시아호름, 결막염
④ 연역계 장애: 때때로－면역병증감소
⑤ 신경계 장애: 매우 흔하게－어지러움, 졸음 흔하게－두통, 불면증 때때로－감각이상, 불명상태, 미각이상, 불수, 의적 근수축, 진전, 편두통
⑥ 신장 및 요로계 장애: 흔하게－배뇨장애, 혈뇨 때때로－질소노, 무뇨증, 배뇨지체, 요실금,頻뇨
⑦ 기타: 흔하게－노적혈구양성 때때로－혈압상승, 두근거림, 월경 불규칙, 유발성, 신해
4.3. 트라마돌/아세트아미노펜 일반정의 국내 시판 후 조사 결과
1) 국내에서 재상사를 위하여 4년 동안 37,967명의 환자를 대상으로 실시한 트라마돌/아세트아미 노펜 일반정의 시판 후 조사결과 이상반응의 발현증례들은 약물과의 인과관계와 상관없이 4.57%(1,737정/37,967정, 2,501건)로 보고되었다. 이상반응은 구역, 변비, 구토 등의 소화기 계 이상반응이 총 1,391건(3.66%)으로 가장 많았고, 한기증, 두통 등의 신경계 유해사례가 563 건(1.46%), 전신이상미 149건(0.39%), 정신계 이상 149건(0.39%), 피부 및 부속기관이 105건 (0.28%), 혈액계 31건(0.08%), 신장 및 비뇨기계 282건(0.7%), 순환기계 282건(0.7%), 호흡 기계 21건(0.06%), 실험관계 1건 및 기타 43건(0.11%)로 조사되었다.
트라마돌/아세트아미노펜 일반정의 인과관계를 배제할 수 없는 약물 이상반응 발현율은 4.14%(1,573정/37,967정, 2,244건)이었다. 주된 약물이상반응으로는 구역, 4.9%(567정 /37,967정), 한기증 0.95%(358정/37,967정)이며, 그밖에 1% 미만으로 보고된 이상반응을 기 관별로 분류하면 다음과 같다.
(1) 전신이상: 무력증, 피로, 발열, 부종, 흥동, 경직, 실신
(2) 실험관계: 율혈성 심부전
(3) 신경계: 한기증, 두통, 현훈, 혼미, 편두통, 진전, 지각이상, 간경향진, 편두통약화, 불수의 근의 수축, 경련
(4) 호흡기계: 호흡곤란, 천식, 운동성호흡곤란, 기침, 기관지염
(5) 신장 및 비뇨기계: 배뇨장애, 뇨저류, 빈뇨, 신장기능 수치이상,頻뇨
(6) 피부 및 부속기관: 소양증, 발진, 발한증가, 두드러기
(7) 소화기계: 구역, 구토, 소화불량, 복통, 변비, 구강건조, 실사, 연하곤란, 방귀, 허부증, 타 역증가, 직장암전행, 식도암전행, 위암전행, 마비성 장폐색증, 딸꾹질, 담낭염
(8) 정신계: 졸음, 불면증, 식욕부진, 불안, 우울증, 신경과민, 감정 불안정, 환각, 이인증
(9) 혈액계: 빈혈, 혈색소저하증, 적혈구감소, 백혈구감소, 백혈구증가, 혈소판감소, 혈소판기능 저하
(10) 순환기계: 심계항진, 고혈압, 부정맥, 빈맥, 고혈압약화, 대동맥협착
(11) 기타: 하혈, 골색소저하상승, 체중감소, 이명, 오한, 열염리통증, 대퇴통증, 알레르기성비염, 비출혈, 비정상시야, 담도암 전행, 눈의 이물감, 간염전행, 간기능 이상
중대한 약물이상반응은 간기능이상, 담낭염, 미비성장폐색증, 혼미등이 각 1례씩 보고되 고있으며, 예상치 못한 약물이상반응으로 담낭염, 딸꾹질, 미비성장폐색증, 신장기능수치이 상(EUN/Cr)상승, 타액증가, 하혈이 각 1례씩 보고되었다.
특수한 환자인 신장애 환자를 대상으로 한 조사에서 나타난 약물 이상반응 발현율은 6.25%(11명/176명, 165건)이었으며, 주된 약물 이상반응은 구역 3건, 현훈, 호흡곤란 각 2건, 혼미, 편두통, 언어장애, 의식소실, 심근경색증의 재발, 저혈압, 구토, 소화불량, 착란, 다 발성 장기부전, 아나필락시스, 의도적인 과량 복용이 각 1건씩 총 23건으로, 이는 불특실한 규 모의 인구집단으로부터 보고되었으므로, 그 빈도 및 이 약의 인과관계를 확실히 추정하기가 어 려다.

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, 다 발성 장기부전, 아나필락시스, 의도적인 과량 복용이 각 1건씩 총 23건으로, 이는 불특실한 규 모의 인구집단으로부터 보고되었으므로, 그 빈도 및 이 약의 인과관계를 확실히 추정하기가 어 려다.
3) 또한 국내 시판 후 조사기간 동안, 총 5,568명을 대상으로 사용성적 조사 이외 별도로 실시한 시 판 후 임상시험 결과, 예상치 못한 약물이상반응은 트립 2건(0.04%), 가슴불편감 1건(0.02%)씩 총 3건이 보고 되었다.
4) 트라마돌/아세트아미노펜 일반정을 투여하기 전 치료약제(진통제) 투여력이 있는 환자군은 투 여력이 없는 경우에 비해 이상반응 발현율이 통계적으로 유의하게 높게 나타났다(5.92% vs.3.75%, p<0.001). 또한, 1일 평균투여량이 4정 이상인 조사대상자에서 이상반응 발현율은 8.35%(289/3460명)로 2정 이상 4정 미만 투여한 한 환자군 4.36%(1325/30419명)보다 이상반 응 발현율이 통계적으로 유의하게 높게 나타났다(p<0.001)
4.4. 트라마돌/아세트아미노펜 서방정의 국내 시판 후 조사 결과
1-1) 국내에서 재상사를 위하여 4년 동안 978명을 대상으로 실시한 중등도~중증의 만성 통증에 대한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 15.0%(147/978명, 총 172건)로 보고되었다. 이 중 중대한 이상사례의 발현율은 0.2%(2/978명, 2건)로 사지통증, 폐렴 각 0.1%(1/978명, 1건), 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 이상사례는 보고 되지 않았다. 예상하지 못한 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 1.3%(13/978명, 총 14건)로 보고되었다. 동통증 0.3%(3/978명, 3건), 근육격동증 0.2%(2/978명, 2건), 목통 증, 열구리통증, 상기근위증, 폐렴, 기어움경증에, 위장장애, 효과부족, 방항간지효미, 안면졸 음 각 0.1%(1/978명, 1건)으로 조사되었다. 이 중, 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 예 상하지 못한이상사례 발현율은 0.3%(3/978명, 총 3건)로 기어움경증, 효과부족, 안면홍조 각 0.1%(1/978명, 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%(442/4,382정, 총 587 건)로 보고되었다. 이 중 중대한 이상사례의 발현율은 0.05%(2/4,382정, 3건)로 동통증, 두통, 혈장성 하혈발작 각 0.02%(1/4,382정, 1건), 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 이상사례는 보고 되지 않았다. 예상하지 못한 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 0.52%(23/4,382정, 총 23 건)로 보고되었다. 가슴쓰림 0.25%(11/4,382정, 11건), 상체불편감의 위양성예 0.09%(4/4,382정, 4 건), 급성위염, 각기, 상기도감염, 전신쇠약, 발미, 일과성 하혈발작, 동통증, 구역 각 0.02%(1/4,382 정, 1건)로 조사되었다. 이 중, 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 이상사례 발현율은 0.39%(17/4,382정, 총 17건)로 가슴쓰림 0.23%(10정/4,382정, 10건), 상체불편감의 위양성예 0.09%(4 /4,382정, 4건), 급성위염, 전신쇠약, 구역제 0.02%(1/4,382정, 1건)가 보고되었다.
2) 재상시 이상사례 분석평가 결과
이 약에 대한 국내 재상시 이상사례 및 자발적 부작용 보고자료를 국내 시판 허가된 모 든 의약품들 대상으로 보고된 이상사례와 재상시 보고자료와 재상시 순환기에서 통합평가한 결 과, 다른 모든 의약품에서 보고된 이상사례에 비해 이 약에서 통계적으로 유의하게 많이 보고된 이상사례는 없었다.

5. 일반적 주의
1) 권장용량을 초과하여 투여하지 않도록 하며, 다른 트라마돌 또는 아세트아미노펜 제제와 병용 투여하 지 않도록 한다.

2) 이 약은 트라마돌을 성분만으로 함유한다. 이 약의 진통 효과의 일부는 이 약의 주성분인 트라마돌의 m-μ-아편계 수용체 결합으로 인해 작용한다. 아편제제를 반복 투여시 권장 용량에서도, 내약성, 신체적 의존 및 심리적 의존성이 나타날 수 있다. 이 약을 처방하기 전에, 환의 아편제제에 대한 의존성이 남 을 유발할 평가해야 하며, 이러한 행위가 나타나는지 약을 투여 받는 모든 환자들을 모니터링 해야 한다. 물질 남용 (마약이나 알코올 남용 또는 중독 증후)이 악성 질환 (예: 주요 우울증)의 병변이 있거나 가족력이 있는 환자에서는 위험이 증가한다. 이 약은 아편제제와 신생아 환자에게 사용되어서는 안 된다. 이 전에 다른 아편제제에 의존했던 일부 환자에게 트라마돌은 신생아 의존성이 재발하는 것으로 나타났다. 약물 남용 가능성이나 의존성의 위험이 있는 환자들은 신중히 관리하여 더 단기간 투여하도록 한다. 트라마돌은 아 편 의존성 환자들의 대체 약물로 적절하지 않으며, 아편적용 약물이나 모르핀의 급단증상을 억제하지 못한 다. 아편양 작용제(날부린, 부부데롤린, 페타조산)와 병용시 순환기에서의 경장적 차단효과로 인하여 진통효율과 감소와 급단증상 발생 위험이 있으므로 병용사용은 권장되지 않는다.
3) 이 약의 투여를 갑자기 중단할 경우 불안, 발한, 발진, 빈맥, 두통, 구역, 진전, 실사, 상기도 증후군, 입모, 흥 분, 신경과민, 운동과다증, 위장관 증상 등과 같은 급단증상이 나타날 수 있다. 공황발작, 심한 불안, 환각, 지 각이상, 이명, 비정상적인 중추신경계 반응 또한 매우 드물게 보고되었다. 임상경험상 약용량을 감량해 가며 중단할 경우 급단증상이 완화될 수 있다.
4) 트라마돌 투여 환자에게 중대한 아나필락시양 반응을 포함하여 두드러기, 발진, 기관지 경련, 중독성 피부 과식 및 스티븐스-존슨 증후군 등의 알러지 반응이 보고된 바 있다. 코데인과 다른 아편제제에 아나필락 시양 반응 병력이 있는 환자에서 그 위험이 증가될 수 있다.
5) 발작의 가능성이 있거나 발작 의치를 낮추는 기타 약물, 특히 선택적 세로토닌 재흡수 억제제, 삼환계 항우울 제, 항정신병약, 중추작용제 (날부린, 부부데롤린, 페타조산)와 병용시 순환기에서 약한 병변이 보고된 바 있다. 약물로 조절된 간질환자나 간질 가능성이 있는 환자는 꼭 필요한 상황에만 이 약을 투여해야 한다.
6) 만성적 알코올 중독자에게 과다한 아세트아미노펜 투여로 간독성이 증가될 수 있다. 간장애 환자에게 이 약의 투여를 권장하지 않는다.
7) 간기능 부전 환자에게 대한 이 약의 약동학 및 약역상에 대해 시험한 바 있다. 트라마돌과 아세트아미노펜 은 주로 간에서 대사된다. 트라마돌염염/아세트아미노펜 일반정은 중등도의 간장애 환자에게는 투여 간 격을 연장하여 투여하는 것을 신중히 고려하되 중증의 간장애 환자에게는 투여를 권장하지 않는다.

8) 신부전 환자에게 대한 트라마돌과 아세트아미노펜의 복합제에 대해 시험한 바 있다. 트라마돌의 사용 경험 으로서 신기능 부전 환자에서 트라마돌과 활성 대조제 또는 코스마제도와 배설률이 감소될 수 있다. 트라마돌 용량률(아세트아미노펜 일반정의 경우 크레티닌 청소율이 30mL/min 미만인 환자의 경우 이 약의 투약 간격은 12시간 마다 2정을 초과하여 투약하지 않도록 한다.
9) 트라마돌을 장기투여할 경우에는 의존성의 가능성을 전적으로 배제하기 어려우므로 투여기간을 조정해야 나 일시적으로 휴약기간을 가한다.
10) 한 연구에서 인투류판과 신화질소로 일반 마취중 트라마돌을 사용하였을 때 수술통 마취가 약해지는 경우 가 증가되는 것으로 보고되었다. 추가 장기간 이용에따라 약한 수준의 마취 중 트라마돌의 사용을 피해야 한다.

11) 선택적 세로토닌 재흡수 억제제를 복용하는 환자에게 이 약 투여 시 신중해야 한다. 트라마돌과 선택적 세 로토닌 재흡수 억제제를 병용 시 발작 및 세로토닌증후군을 포함한 이상반응 위험이 증가한다.
12) 생애에 처방적인 호흡 억제 및 사망이 트라마돌을 투여한 소아에서 발생하였다. 트라마돌 및 코데인과 합성 대사체의 노출을 증가시킬 수 있는 CYP2D6 유전자형을 기반으로 다시 가변성이 영향을 받는다. 트라마돌 또는 코데인과 대한 시판 후 보고에 따르면 12세 미만 소아는 트라마돌의 호흡 억제 효과에 영향을 받기 쉬 은 것으로 보인다. 특히 편도절제술 및/또는 에테노이드절제술 후 통풍에 대하여 오피오이드로 치료를 받 는 폐쇄성 수면무호흡증이 있는 소아는 호흡 억제 위험에 더 민감할 수 있다. 생애에 처방적인 호흡 억제 및 사망에 대한 위험은 다음과 같다.
(1) 이 약은 12세 미만 소아에게 투여하지 않는다.
(2) 이 약은 편도절제술 및/또는 에테노이드절제술을 받은 18세 미만 소아에게 수술 후 관리 목적으로 투여 하지 않는다.

(3) 유약성이 위험성을 상향한다고 판단되는 경우를 제외하고는 트라마돌의 호흡 억제 효과에 대한 민감성 을 증가시키는 또 다른 위험인자를 갖고 있는 12세 ~ 18세 청소년의 경우 이 약의 투여를 피한다. 위험 인자는 수술 후 상태, 폐쇄성 수면무호흡증, 비만, 중대한 폐질환, 신경근질환 및 호흡 억제제를 유발하는 다른 약물과의 병용투여와 같은 호흡저하와 관련 있는 조건들을 포함한다.
(4) 성인과 같이 소아에게 오피오이드를 처방할 때 의료진보기는 가장 짧은 기간 동안 가장 높은 효과적인 용량을 투여해야 하며 오피오이드 과량 투여 증상 및 위험에 대하여 환자, 보호자와 간호자에게 알려야 한다.
13) 트라마돌은 잠재적으로 생애에 처방적인 수준의 M1이 노출된 CYP2D6 7기형에 대한 초고속 대사자에서 고 데인과 같이 다형성 대사에 영향을 받는다. 코데인의 초고속 대사자인 수유부로 인해 모유 내 모르핀이 높 은 수준으로 노출된 수유 유아에서 최소 한 건의 사망이 보고되었다. 이 약을 투여한 초고속 대사자인 어 어 니로부터 수유 유아는 잠재적으로 높은 수준의 M1이 노출되어 생애에 처방적인 호흡 약제를 경량하였을 수 있다.

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 증가해야 한다. (2 다 음 환자에는 투여하지 말 것 참조). 동물시험에서 MAO 억제제와 트라마돌을 병용시 시험동물의 사망 수가 증가되었다.
2) 트라마돌과 선택적 세로토닌 재흡수억제제를 병용 시 발작 및 세로토닌 증후군을 포함한 이상반응 위험이 증가한다. 선택적 세로토닌 재흡수 억제제를 복용하는 환자에게 이 약을 투여할 때는 이상반응의 징후를 모 니터링 하며 주의 한다.
3) 카르보마제핀과 병용시 트라마돌의 혈장 농도 감소로 인하여 트라마돌 진통 효과 및 작용 시간이 유약하게 감소할 수 있다. 카르보마제핀이 트라마돌 대사를 증가시키고, 트라마돌의 발작 발생 위험을 증가시킬 수 있으며 병용을 금한다.
4) 트라마돌은 CYP2D6에 의해 대사체 M1으로 대사된다. 퀴니딘은 CYP2D6의 선택적 억제제로서 트라마돌과 퀴니딘의 병용투여는 트라마돌의 농도를 증가시키고 M1의 농도를 감소시킨다. 이러한 현상의 임상적 중요 도에 대해 아직 모른다. 언제 간 마이크로졸 생체의 약물상호작용 시험에서 트라마돌은 퀴니딘 대사에 영향을 나 타지 않았으며, 플루옥세틴, 파르세틴, 아미트리프틴과 같은 CYP2D6 저해제와의 병용투여는 트라마돌의 대사를 일부 저해하였다.
5) 케토나아놀과 에리스로미아신과 같이 CYP3A4를 저해하는 것으로 알려진 기타 약물들은 트라마돌의 대사 (N-디메틸화)를 저해할 수 있고, 활성 O-디메틸화 대사의 대사 또한 저해할 수 있다. 이러한 상호작용의 임상적 의미에 대해서는 연구된 바 없다.
6) 아세트아미노펜의 흡수 속도는 메토트루프라이드 또는 페라피라으로 증가될 수 있으며 콜레스티라민으 로 흡수시 감소될 수 있다.
7) 이 약과 벤조디아제핀계 약물, 다른 마약성 진통제, 전신마취제, 페노티아진계 약물, 신경안정제, 수면제, 삼 환계 항우울제, 신경근육이완제, 또는 알코올을 포함한 다른 중추신경억제제를 병용투여하면 추가적인 중 추신경억제작용이 유발되고, 호흡억제, 저혈압, 깊은 진정, 또는 혼수, 사망과 같은 중추신경억제작용이 증 가될 수 있다. 따라서 이러한 약물과 병용투여하는 경우에는 2/3지 약을 중 하나, 또는 둘 다 용량을 감량하 야 한다. 이 약과 중추신경억제제의 병용이 필요한 경우에는 최저유효용량으로 최단기간동안 처방하여야 하 고 호흡억제와 진정의 징후와 증상에 대하여 면밀하게 추적관찰하여야 한다.

8) 이 약과 외과란 유사약물을 병용할 경우에는 IN(International Normalized Ratio, 국제경화화 비율) 증가 보 기가 있으므로, 의학적으로 적절한 경우 프로트롬빈 시간을 정기적으로 평가하도록 한다.
7. 소아 및 노인에 대한 투여
트라마돌을 투여받은 소아에서 생애에 처방적인 호흡 억제 및 사망이 발생하였다. 일부 보고된 사례에서 편 도절제술 및/또는 에테노이드절제술을 받은 후에 발생하였으므로 이 중 한명은 트라마돌의 초고속대사자인 것으로 입증되었다. 아세트아미노펜450 동통증소 2D6 (CYP2D6 유전자 다형)에 따른 독제, 특히 수면 무호흡증이 있는 소아는 호흡 억제 효과에 민감할 수 있다. 생애에 처방적인 호흡 억제 및 사망에 대한 위험은 다음과 같다.
(1) 이 약은 12세 미만 소아에게 투여하지 않는다.

(2) 이 약은 편도절제술 및/또는 에테노이드절제술을 받은 18세 미만 소아에게 수술 후 관리 목적으로 투여 하지 않는다.
(3) 유약성이 위험성을 상향한다고 판단되는 경우를 제외하고는 트라마돌의 호흡 억제 효과에 대한 민감성 을 증가시키는 또 다른 위험인자를 갖고 있는 12세 ~ 18세 청소년의 경우 이 약의 투여를 피한다. 위험 인자는 수술 후 상태, 폐쇄성 수면무호흡증, 비만, 중대한 폐질환, 신경근질환 및 호흡 억제제를 유발하는 다른 약물과의 병용투여와 같은 호흡저하와 관련 있는 조건들을 포함한다.
2) 간, 신장, 심장 기능의 저하 및 동시에 수반되는 질환과 다양한 약물치료가 더 자주 일어날 수 있으므로 노 인환자에서 이 약의 투여를 주의하여야 한다.

8. 일부 및 수유부에 대한 투여
1) 일반에 대한 적절한 임상시험은 실시된 바 없으며, 태아에 대한 안전성은 확립되어 있지 않았다. 일부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 부인에는 치료상의 유약성이 위험성을 상향한다고 판단되는 경우 투여한다. 임신 중 이 약 또는 다른 아편계를 정기적으로 사용한 경우, 신생아 급단 증후군이 발생할 수 있으며, 특히 임신 후(28-40주에서 위험이 증가)한다.
2) 이 약은 수유부에게 투여하지 않는다. 트라마돌 100mg을 정맥으로 단일 투여한 이후 16시간 내에 모유로 축적된 농도는 트라마돌 100mg(수유부 복용량의 0.1%), M1 2.7mg이었다. 트라마돌 및 그 활성대사체(M 1)는 모유에 존재한다. 이 약물이 수유 유아 또는 모유 생선이 미치는 영향에 대한 데이터는 없다. M1은 트라마돌 보다 더 강력하게 유-오피오이드 수용체에 결합한다. 발표된 연구에서 출산 후 초기에 수유부의 트 라마돌 투여와 초유에 있는 트라마돌 및 M1이 보고되었다. 트라마돌의 초고속 대사자인 여성은 예상보다 더 높은 혈청 M1 수치를 초래할 수 있으며 모유 속의 더 높은 이 M1 수치로 인해 수유 유아가 위험해질 수 있다. 정상적인 트라마돌을 대하는 여성에서 모유로 분비된 트라마돌의 양은 적고 복용량에 의존적이다. 이 약으로 치료하는 동안 수유 유아의 과다 진정 및 호흡 약제를 포함하는 중대한 이상반응 발생에 대하여 환자에게 알려야 한다.모유를 통해 이 약이 수유 유아에게 노출된 경우 과다 진정 및 호흡 억제 발생에 대 하여 관찰해야 한다. 수유부가 오피오이드 진통제 투여를 중단하거나 수유를 중단하는 경우 수유 유아에서 급단 증상을 유발할 수 있다.

9. 운전, 기계조작에 대한 영향
트라마돌은 졸음이나 환기를 일으킬 수 있으며 이것은 알코올 또는 기타 중추신경계 억제제에 의해 증강 될 수 있다. 간헐적인 영향을 주기 때문에 운전이나 기계조작과 같은 위험 가능성이 있는 행위시 주의하 도록 한다.

10. 과량 투여시의 처치
과량 투여시 트라마돌 독성, 아세트아미노펜 독성 또는 두 약물 모두의 독성 증상 및 징후가 나타날 수 있다. 1) 트라마돌 과량 투여시 호흡억제, 기면, 혼수 발작, 심장마비, 사망의 심각한 증상이 나타날 수 있다. 또한 트라마돌 과량 투여 시 QT 연장이 보고되었다.
2) 아세트아미노펜 과량 투여시 간부전 및 사망을 야하하는 간장애의 소염증성 과식사가 나타날 수 있으며 신 경, 체소근 과식, 저혈당, 응고장애가 일어날 수 있다. 아세트아미노펜 과량 투여시 초기 증상은 구역, 구토, 견갑골통이 나타-며 간독성의 임상과 실험학적 증가는 48-72시간 투여 후에도 나타나지 않을 수 있다. 3) 이 약을 과량투여시 응급조치가 가능한 기관이나 병원에서 연락하도록 하며, 일반적인 처치법과 함께 적 절한 호흡이 유지될 수 있도록 한다. 납록스 투여로 트라마돌 과량 투여로 유발된 증상을 일부 회복시킬 수 있으나, 발작의 위험이 증가된다. 트라마돌 사용 경험상 혈액투석은 4시간 투여하여 투여량의 7%가 제거되었으므로, 과량투여시 처치법으로 유익하지 않다. 아세트아미노펜의 과량 투여시에는 10-12시간 이내에 N-아세틸시스테인을 정맥주사하거나 메치오닌을 경구투여하여 간을 보호한다.

11. 기타
1) 트라마돌의 경우 동물시험에서 내이 나타났으나 연용 및 중량의 경우에는 주의하여 투여한다.
2) 이 약의 발암성, 변이원성 수 실험 장애 유발을 평가하기 위한 동물시험 및 실험실적 시험이 실시 되지 않았다.
3) 발암성：트라마돌 30mg/kg (90mg/m², 1일 최대 임상용량 185mg/m²의 0.5배)를 2년간 마우스에 게 경구 투여한 발암성 시험에서 폐와 간에서 종양 발생이 적었지만, 통계학적으로 유의하게 증가되 었다. 인체에서의 이러한 종양 발생 위험은 없으리라 사료되며, 트라마돌을 30mg/kg (180mg/m², 1일 최대 임상용량 1배) 투여한 랫드의 발암성 시험에서는 관찰되지 않았다.
4) 유전독성：트라마돌은 미생물을 이용한 복귀돌연변이시험, 포유류 배양세포를 이용한 염색체이상 시험, CHO 세포를 이용한 hPRT 유전자돌연변이시험, 마우스 림포마 tk+/- 유전자돌연변이시험 중 직접법, 마우스와 헬스세포를 이용한 소세포시험, 마우스를 이용한 유전자시험에서 음성이었지만, 마우스 림포마 유전자 돌연변이시험 중 대내사염색과 랫드 소세포시험에서 약한 변이가 유발되었다. 전체적 시험결과를 보면, 트라마돌은 인체에서 유전독성 발생원인을 없다.
5) 수태능：트라마돌을 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) 을 투여한 시험에서 수태능에 대한 영향은 관찰되지 않았다.

■ 포장단위：30정/병, 100정/병
■ 저장방법：기밀용기, 실온보관(1~30℃)
■ 제조의뢰자：대한유림(주)/경기도 화성시 함남로 제양공단길 66
■ 제 조 자：주식회사제유림제이엔스/세종특별자치시 천의문 신단길 245
■ 제 조 자：풀마피마(주)/충청북도 제천시 바이오파마2로 93

※ 약은 어린이의 손에 닿지 않도록 보관해야 합니다.
※ 본 제품은 엄격한 품질관리를 펼친 제품입니다. 만약 구입 시 유효기한 또는 사용기한이 경과되었거나 변질, 변패 또는 오손된 제품이 발견될 경우에는 구입한 약국, 병의원, 도매상을 통하여 교환하여 드립 니다. 기타 자세한 문의사항은 당사 학술개발팀으로 문의하여 주시기 바랍니다. (연락：02-581-2333)
※ 자세한 품목화가 또는 신고사항은 의약품안전나라(https://nedrug.mfds.go.kr)를 통하여 확인하시기 바랍니다.
※ 의약품 부작용 발생 시 한국약물안전센터(연락)에 피해구제를 신청할 수 있습니다.