

서방형 복합 진통제

아마돌[®] ER 서방형

(아세트아미노펜 · 트라마돌염산염)

【성분·함량】 1정 중	
· 유효성분: 아세트아미노펜(KP)	650mg
· 트라마돌염산염(KP)	75mg
· 기타 첨가제: 스테아르산나트륨소, 오파드라이 II 노란색(85F420033), 저지환도히드록시프로필셀룰로오스, 콜로이드성인산화규소, 크로스보인드, 포비돈, 히프르멜로오스	

【성상】 연한 노란색의 정방형 서방형 필름코팅정

【효능·효과】 중등도~중증의 급만성 통증

- 【용법·용량】**
- 성인: 용량은 환자의 통증 정도 및 치료 반응에 따라 조절한다.
 - 초요용량인 1정 두꺼운 경우와도, 그 이후 투여 기간은 최소 12시간 이상으로 하되, 1일 4정을 초과하지 않도록 한다.
 - 이 약을 필요 이상 장기간 투여하지 않도록 하며, 질병의 특성 및 심한 정도로 인해 장기간 투여가 필요한 경우, 정기적인 모니터링을 실시하여 이 약의 지속하여 여부를 확인하도록 한다.
 - 이 약의 투여 시 구역, 구토, 기려움증, 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 소설반감기가 17% 증가하였으므로 최소 12시간 이상 간격으로 이 약을 투여하도록 한다.
 - 신장에환자: 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**
- 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.
 - 아세트아미노펜을 복용한 환자에서 매우 드물게 급성 전신성 발진성 농포증(급성 전신성 발진성 고름물집증)(AGE), 스티븐스존슨 증후군(SJS), 독성 표피 괴사증候(TEN)과 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.
 - 트라마돌을 권장용량 범위 내에서 투여하면 환자에서 발작이 보고된 바 있으며, 권장용량 이상 투여 시 발작의 위험은 증가되는 것으로 나타났다. 트라마돌을 다음의 약물과 병용시 발작의 위험은 증가된다:
 - 선택적 세로토닌 재흡수 억제제 (SSRI)와 병용을 하는 식욕감퇴제; - 삼환계 항우울제 (TCA) 및 다른 삼환계 약물 (예, 시클로벤자프린, 프로메타진 등) - 다른 마약류
 - 트라마돌은 다음의 약물과 병용시 발작의 위험을 증가시킬 수 있다:
 - MAO (Monoamine Oxidase) 억제제 - 신경이완제 - 발작 역치를 낮출 수 있는 약물
간질 환자, 발작 병력이 있는 환자에 대한 위험인지 (대리 상해, 대사장애, 알코올 또는 약물 금단 환자, 중추신경계 감염)가 있는 환자에서 경련 발생의 위험이 증가될 수 있다.
 - 급성 및 중증 기전적 전신 화상을 야기할만한 생명을 위협하는 호흡저하의 위험이 증가된다. 이 약을 해당 환자군에 투여할 때 모니터링이 가능하거나 심폐소생 장비가 구비된 곳에서 투여되어야만 한다. 이 약을 호흡 억제 위험 이 있는 환자에게 투여시 주의하도록 하며, 다른 비이완제 진통제 사용을 고려하도록 한다.
 - 트라마돌과 알코올 또는 벤조다이아제핀 약물을 포함하는 중추신경억제제의 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 중추신경억제제와 결합되면 최우요용량으로 최단기간 처방하도록 하고 호흡억제 및 진정의 징후와 중상에 대해 환자를 면밀히 추적 관찰하도록 한다.
 - 두개골내압이 증가된 환자나 머리스장애 환자에서 이 약의 투여는 아편제제의 호흡억제 효과로 이산화탄소 저류와 2차적인 뇌척수액의 압력 증가로 인해 이러한 증상이 심각하게 나타날 수 있다.
 - 간독성: 이 약에는 아세트아미노펜 및 트라마돌이 함유되어 있다. 아세트아미노펜은 때로 간기능 및 사망을 초래하는 급성 간부전과 관련이 있으며, 대부분의 간손상은 다른 아세트아미노펜 제품과 함께 복용하여 일일 4,000 밀리그램을 초과하였을 때와 관련이 있으므로 사용시 주의하여야. 특히 간장애 환자는 반드시 의사의 상의한 후 복용하여야 한다.
 - CYP2D6 초고속 대사자인 환자는 다른 환자들에 비해 트라마돌을 그 항상대사체 (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 초고속 대사자로 알려진 환자에게 대해서는 대체 약제, 용량 감소 및/또는 트라마돌 과량 복용 증상 (예: 호흡 억제)에 대한 모니터링을 빈도 증가 등을 권고한다.
 - 트라마돌은 초고속 대사자 및 소아에서 생애에 치명적인 호흡 억제에 대한 또 다른 위험인자: 생애에 치명적인 호흡 억제 및 사망이 트라마돌을 투여한 소아에서 발생하였다. 일부 보고된 사례들은 소아가 편도절제술 및/또는 아데노이드절 제술을 받은 후에 발생하였으나, CYP2D6 다형성으로 인한 트라마돌의 초고속 대사자인 것으로 입증되었다. 이 약은 12세 미만 소아 및 편도절제술 및/또는 아데노이드절제술을 받은 18세 미만 소아에게 투여하지 않는다. 이 약을 트라마 돌의 호흡 억제 효과에 대한 민감성을 증가시키는 또 다른 위험인자를 갖고 있는 12세~18세 소아에게 투여를 피한다.
 - 이 약의 사용 시 매우 드물게 지나트륨혈증이 보고되었으며, 때때로 고혈장 및/또는 지나트륨혈증을 초래할 수 있는 약물을 병용하고 있는 경우 등 취약 위험요인이 있는 환자에서 보고되었다. 몇몇의 보고에서 이 지나트륨혈증은 항이노 트로몬보비이상중추근 (SADH) 의 결과인 것으로 나타났으며 이 약의 중과다 적절한 치료 (예: 수분 제한)로 회복되었다. 취약 위험 요인이 있는 환자에 대해서는 이 약의 치료 동안 지나트륨혈증의 징후 및 중상에 대한 모니터링을 권고 한다.

2. 다음 환자에게 투여하지 말 것

1) 약의 성분에 과민증이 있는 환자
2) 알코올, 수면제, 중추작용진통제, 아편제 또는 항정신성 약물 등 중추신경계 작용약물 중독 환자
3) 심한 호흡억제상태 환자(기타는 호흡억제가 나타날 수 있다.)
4) 두부손상, 뇌의 병변이 있는 경우
5) 의식혼탁의 위험이 있는 환자
5) MAO억제제를 투여받고 있는 환자
6) 최근 14일 이내에 투여한 경향이 있는 환자
6) 소화성궤양, 심한 혈액이상 환자
7) 심한 간장애, 심한 신장애, 심한 심근부전 환자
8) 수유부
9) 12세 미만의 소 아
10) 편도절제술 및/또는 아데노이드절제술을 받은 18세 미만 소아에서 수술 후 관리
11) 아스파린 천식(비스테로이드성 소염제제를 포함한 전신발작 유발)또는 그 병력이 있는 환자
12) 모니터링 장비 또는 심폐소생 장비가 구비되지 않은 곳에서 급성 및 중증 기전적 전신장애
13) 약물로 조절되지 않는 간질 환자

3. 다음 환자에게는 신중히 투여할 것

1) 로르핀 병용 또는 빈부투여 환자(동물실험에서 가변은 무르핀 길항작용이 인정되었으므로 금단증상을 일으킬 수 있다.)
2) 아편제제, 마취제, 최면제, 페노치아진, 신경안정제, 진정제 등과 같은 중추신경계 억제제 복용 환자
3) 담도질환 환자(동물실험에서 대담투여하는 경우 오일과 관련된 수축했다.)
4) 간장애 환자(동물 실험에서 혈청GOT, GPT 활성화의 상승을 보이는 수가 있다.)
5) 신장애 환자
6) 음주 환자
7) 아편에 과민증 환자
8) 간질 환자 또는 발작 발생 가능성이 있는 환자
9) 속삭대, 빈도조절, 빈도조절에 의해 인한 의식 변화상태 환자

- 4. 이상반응**
- 과민증: 속 등의 과민증상이 나타날 경우에는 투여를 중지한다.
 - 전신장애: 두력증, 피로, 흥조, 때때로 흥분, 경직, 삼신, 금단증상이 나타난다.
 - 순환기계: 때때로 고혈압, 고혈압악화, 저혈압, 부정맥, 심계항진, 빈맥이 나타난다.
 - 중추신경계 및 말초신경계: 현기, 두통, 진전, 때때로 운동실조, 경련, 긴장형진, 편두통, 편두통 악화, 불수면근의 수축, 자각이상, 혼미, 현기증이 나타난다.
 - 소화기계: 구역, 변비, 설사, 소화불량, 방귀, 구강건조, 구역, 구토, 때때로 언어곤란, 할빈 (melen), 허부종이 나타난다.
 - 정신과적 장애: 식욕감퇴, 불안, 착란, 도취, 불면증, 신경과민, 졸음, 때때로 건망증, 이인증, 우울증, 약물남용 및 의존, 감정 불안정, 환각, 발기부전, 약용, 비정상적 사고가 나타난다.
 - 혈액계: 때때로 빈혈이 나타난다.
 - 호흡기계: 때때로 호흡곤란이 나타난다.
 - 비뇨기계: 때때로 단백뇨, 배뇨장애, 빈뇨, 뇨자류가 나타난다.
 - 피부: 소양증, 발진, 발한, 두드러기 증가
 - 기타: 긴가늑 이는 이상, 체중감소, 이명, 비정상적인 시야, 오한이 나타난다.
 - 기타: 긴가늑 이는 이상, 체중감소, 이명, 비정상적인 시야, 오한이 나타난다.

트라마돌/아세트아미노펜의 임상시험에서는 보고된 바 없으나, 이 복합제 보다 더 많은 환자들에게 사용경험이 있는 트라마돌염산염 및 아세트아미노펜의 임상시험과 사한 후 조사에서 관련이 있는 것으로 보고된 기타 이상반응은 다음과 같다.

- 1. 트라마돌염산염**
- 혈관이완, 기립성 저혈압, 서맥, 허탈, 심근허혈, 폐부종, 호흡기증상 (호흡곤란, 기관지경련, 천명, 혈관신경성 부종), 일러지 반응(아나필락시스와 두드러기, 스티븐스-존슨 증후군), 식욕부진, 운동허약, 호흡기 억제, 인지 기능 이상, 집중곤란, 우울증, 자살경향, 간염, 간 기능 부전과 위장관 출혈, 또한 감정, 행동, 인지 및 감각성 변화를 포함한 다양한 정신 부작용이 개인에 따라 다르게 나타날 수 있다. 실험실검사에서 크레아티닌과 간의기능 검사를 포함한 실험실적 검사의 수치가 증가되었다는 보고가 있으나, 드물게 프로트롬빈 시간 상승을 포함하여 외과된 작용 변화가 밝혀졌다. 트라마돌을 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(SSRI)와 MAOI와 같은 세로토닌 제제와 병용시 세로토닌 증후군(경신상태, 발한, 빈사형진, 발열, 혈압상 진전, 흥분, 발한, 발작, 혼수, 빈맥, 착란, 운동실조, 근경련, 설사 등이 포함)이 보고되었다. 인과관계는 확립되지 않았지만 천식의 악화가 보고된 바 있으며, 마약중단 증 나타나는 것과 유사하게 금단증상이 나타날 수 있다.
- 트라마돌을 포함하는 제품의 사판후 경험에서 드물게 설암, 축종, 산통, 언어장애가 보고되었고 매우 드물게 운동장애가 보고되었다. 트라마돌을 복용한 환자에서 매우 드물게 저혈당증이 보고되었다. 대부분의 당뇨병 또는 신부전을 포함하는 전구 위험요인이 있는 환자이거나 노년환자에서 노년환자에서 트라마돌을 처방할 때는 주의할 기준이 되고, 투여를 시작하거나 중환할 때는 혈당치를 더 자주 모니터링할 것이 바람직할 수 있다. 트라마돌을 복용한 환자에서 매우 드물게 지나트륨혈증 및/또는 안이노호르몬분비이상증후군이 보고되었으며, 때때로 고혈장이나 지나트륨혈증을 초래할 수 있는 약물을 병용하고 있는 경우 등 취약 위험요인이 있는 환자에서 보고되었다.
- 2. 아세트아미노펜**
- 알레르기 반응 (주부 무릎 발진) 또는 아세트아미노펜에 대한 2차성 과민반응이 드물게 보고되었으나, 일반적으로 약물 투여 중단 후 회복되었고, 필요한 경우 증상 치료가 실시되었다. 혈소판 감소증과 무혈구증을 포함한 혈액장애가 보고된 바 있으나 반드시 아세트아미노펜과 관련된 것은 아니다. 아세트아미노펜을 와파린 유사물질과 같이 투여했을 때 지프로트롬빈혈증을 일으킬 수 있음을 나타내는 여러 보고가 있다. 다른 연구에서는 프로트롬빈 시간은 변하지 않았다.
- 4.2 트라마돌/아세트아미노펜 서방형의 이상반응**
- 만성 하부 요통 환자를 대상으로 실시한 무작위배정, 위약대조, 평행군 이중 눈개피 임상시험(n=245)에서 이상반응으로 인해 조기엔 투여를 중단한 환자는 위약군 6명(5.00%), 이 약 투여군 24명(9.20%)이었다. 이상반응은 총 169명의 피험자에서 발생하였으나, 이 약 투여군 125명중 104명(83.20%)과 위약 투여군 120명중 65명(54.17%)에서 발생하였다. 중대한 이상반응은 총 42건(명확증상, 심신도 비정상, 크레아티닌포스포키나제 증가, 우발감 각 1건)이 보고되었으나, 모두 시험약과 관련이 없는 것으로 판단되었다. 발생한 모든 이상반응 중 이 약과의 인과관계를 배제할 수 없는 이상반응 발현율은 73.0% (92명/125명), 236명/125명), 236명/125명), 236명/125명)이었다. 또한 다른 트라마돌/아세트아미노펜 서방형의 활성대조트라마돌/아세트아미노펜 일반정), 평행군 임상시험 (n=218)에서 이상반응은 총 104명에서 발생하였으나, 이 중 이 약 투여군은 110명중 48명(43.44%, 118건), 대조약 투여군은 108명 중 56명(51.85%, 107건)에서 발생하였다. 또한, 시험약과의 인과관계를 배제할 수 없는 이상아반응발 현율을 분석한 결과, 이 약 투여군은 42.73%(47/110명, 112건)이고, 대조군은 48.15%(52/108명, 98건)이었다.
 - 요통 환자를 대상으로 국내에서 실시한 임상시험 중 2% 이상의 빈도로 보고된 이상반응은 다음과 같다: 기려움증, 구역, 구토, 두드러기, 두통, 변비, 소화불량, 식은땀, 식욕감소, 어지러움, 졸음, 갈증, 구강건조증, 다한증, 발진, 배뇨장애, 복통, 발열증.
 - 임상시험 중 이 약 무리군에서 보고된 이상반응을 발현기관별로 나열하면 다음과 같다. (매우 흔하게: 10% 이상, 흔하게: 1% 이상 10% 미만, 때때로: 0.1% 이상 1% 미만)
 - 감염 및 기생충 침입: 때때로- 발열성증, 비염, 귀관두염
 - 근골격 및 결합조직 장애: 흔하게- 시자통증, 폐쇄성-관절증, 근경련, 근육약화, 근육통
 - 뇌의 장애: 때때로- 시야흐림, 결막염
 - 면역계 장애: 때때로- 면역결핍증소
 - 신경계 장애: 매우 흔하게- 어러움증, 졸음, 혼란기, 두통, 불면증, 때때로- 감각이상, 동공상대, 미각이상, 불수의적 경직, 삼신, 편두통
 - 신장 및 요관계 장애: 흔하게- 배뇨장애, 혈뇨, 때때로- 혈뇨는, 무뇨증, 배뇨지체, 요실금, 빈뇨
 - 위장관 장애: 매우 흔하게- 구역, 변비, 구토, 소화불량, 흔하게- 구강건조증, 복부통증, 복부불편, 복부팽만, 상복부불편감, 때때로- 상복부통증, 소화성궤양, 설사, 트림
 - 일반 장애: 매우 흔하게- 피로, 두드러기, 발한, 발진, 발진증, 두드러기 (7) 소화기계: 구역, 구토, 소화불량, 복통, 변비, 구강건조, 설사, 연하곤란, 방귀, 허부종, 타액증가, 직장안정형, 식도인정형, 위장인정형, 마비성 장폐색증, 딸꾹질, 담낭염, (8) 정신적: 졸음, 불면증, 식욕감퇴, 불안, 우울증, 신경과민, 감정 불안정, 환각, 이인증 (9) 혈액계: 빈혈, 헤모글로빈감소, 적혈구감소, 백혈구감소, 백혈구증가, 혈소판감소 (10) 순환기계: 심계항진, 고혈압, 부정맥, 빈맥, 고혈압악화, 대동맥협착 (11) 기타: 허혈, 콜레스테롤상승, 체중감소, 이명, 오한, 열당미용증, 때때로중 알레르기성비염, 비출혈, 비정상적인, 담도관 진형, 눈의 이물감, 간기능장애, 각기능 이상, 중대한 약물이상반응은 각기능이상, 담낭염, 마비성장폐색증, 혼미등이 각 1례씩 보고되었으며, 예상치 못한 약물이상반응으로 담낭염, 딸꾹질, 마비성장폐색증, 신경기능수치이상(BUN/Cr상승), 타액증가, 하혈이 각 1례씩 보고되었다.
특수한 환자인 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 있었다. 중대한 약물이상반응과 예상하지 못한 이상반응은 없었다. 특수한 환자인 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.

전문적약품

AMADOL[®] ER Tablets

- 국내 사판 후 조사기간 동안 자발적으로 보고된 중대한 이상반응은 구역 3건, 현훈, 호흡곤란 각 2건, 혼미, 편두통, 언어장애, 의식소실, 심근경색증의 재발, 저혈압, 구토, 소화불량, 착란, 다발성 장기부전, 아나필락시스, 의도적인 과량 복용 이 각각씩 총 23건으로, 이는 불확실한 규모와 인구집단으로부터 보고되었으므로, 그 빈도 및 이 약의 인과관계를 확실히 추정하기가 어렵다.
- 또한 국내 사판 후 조사기간 동안, 총 5,568명을 대상으로 사용성적 조사 이의 별도로 실시한 사판 후 임상시험 결과, 예상치 못한 약물이상반응은 트림 2건(0.04%), 가슴불편한 1건(0.02%)씩 총 3건이 보고 되었다
- 트라마돌/아세트아미노펜 일반정을 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 평균 투여량이 4명이상 인 조사대상자에서 이상반응 발현율은 8.35%(289/3,460명)로 2명 이상 4명 미만 투여한 한 환자군 4.36%(1325/30,418명)보다 이상반응 발현율이 통계적으로 유의하게 높게 나타났다(0.001).

- 4.4. 트라마돌/아세트아미노펜 서방형의 국내 사판 후 조사 결과
 - 1-) 국내에서 재상시를 위하여 4년 동안 978명을 대상으로 실시한 중등도~중증의 만성 통증에 대한 시험 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 사자통증, 폐렴 각 0.1%(1/978명, 1건), 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 이상사례는 보고되지 않았다. 예상하지 못한 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 1.3%(13/978명, 총 14건)로 사자통증으 며, 동통증 0.3%(3/978명, 3건), 근골격통증 0.2%(2/978명, 2건), 목통증, 위구리통증, 상기도감염, 폐렴, 기력격애, 위장장애, 효과부족, 방향감각혼미, 안면홍조 각 0.1%(1/978명, 1건)로 조사되었다. 이 중, 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 이상사례 발현율은 0.3%(3/978명, 총 3건)로 기력격애, 효과부족, 안면홍조 각 0.1%(1/978명, 1건)가 보고되었다.

- 1-2) 국내에서 재상시를 위하여 4년 동안 4,382명을 대상으로 실시한 중등도~중증의 급만성 통증에 대한 시험 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 10.09%(442/4,382명, 총 587건)로 보고되었다. 이 중 중대한 이상사례의 발현율은 0.05%(2/4,382명, 3건)로 등통증, 두통, 일과성 허혈발작 각 0.02%(1/4,382명, 1건), 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 이상사례는 보고되지 않았다. 예상하지 못한 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 0.52%(23/4,382명, 총 23건)로 보고되었으며, 가슴쓰림 0.25%(11/4,382명, 11건), 상체불평의 위장장애 0.09%(4/4,382명, 4건), 급성위장, 전신쇠약, 말미, 일과성 허혈발작, 등통증, 상기력 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 가슴쓰림 0.23%(10명/4,382명, 10건), 상체불평의 위장장애 0.09%(4/4,382명, 4건), 급성위장, 전신쇠약, 무기력 0.02%(1/4,382명, 1건)가 보고되었다.

- 2) 재상시 이상사례 분석결과 결과
 - 이 약에 대한 국내 재상시 이상사례 및 자발적 부작용 보고자료를 국내 사판 허가된 모든 의약품을 대상으로 보고된 이상사례 보고자료와 재상시 종료시점에서 통합평가한 결과, 다른 모든 의약품에서 보고된 이상사례에 비해 이 약에서 통 계적으로 유의하게 많이 보고된 이상사례는 없었다.

5. 일반적 주의

- 권장용량을 초과하여 투여하지 않도록 하며, 다른 트라마돌 또는 아세트아미노펜 제제와 병용 투여하지 않도록 한다.
- 이 약은 트라마돌을 주성분으로 함유한다. 이 약의 진통 효과의 일부는 이 약의 주성분인 트라마돌의 mμ-아편계 수용체 결합으로 인해 작용한다. 아편제제를 반복 투여시 권장 용량에서도, 내약성, 신체적 의존성 및 심리적 의존성이 나타 날 수 있다. 이 약을 처방하기 전에, 환자의 아편제제에 대한 의존성 및 남용 위험을 평가해야 하며, 이러한 행동이 나타나지지 이 약을 투여 받아 받는 모든 환자들을 모니터링 해야 한다. 클리닉 남용 (마약이나 알코올 남용 또는 중독 포함) 또는 정신 질환 (예 : 주요 우울증)의 병력이 있거나 가족력이 있는 환자에서는 위험이 증가한다. 이 약은 아편제제 의존성 환자에게 사용되어서는 안 된다. 이전에 다른 아편제제에 의존했던 일부 환자에서 트라마돌은 신체 의존성이 재발하는 것 으로 나타났다. 약물남용 가능성이나 의존성의 위험이 있는 환자들을 신중히 관찰하며 단기간 투여하도록 한다. 트라마돌은 아편 의존성 환자들의 대체 약물로 적절하지 않으며, 아편작용 약물이나 모르핀의 금단증상을 억제하지 못한다. 아편양 작용제-길항제 (날부핀, 부부라놀핀, 펜타진신)와 병용시 수용체길항제의 경쟁적 차단효과로 인하여 진통효과 감소와 금단증상 발생 위험이 있으므로 병용요법은 권장되지 않는다.
- 이 약의 투여를 갑자기 중단할 경우 불안, 발한, 불면, 감작, 동통, 구역, 진전, 설사, 상기도 증후군, 림프, 혼혈, 신경과민, 운동불안증, 위장장 손상 등과 같은 금단증상이 나타날 수 있다. 공황발작, 심한 불안, 환각, 자각이상, 이명, 비정상적 인 중추신경계 병용 또한 매우 드물게 보고되었다. 임상경험상 약용량을 강하게 가며 중단할 경우 금단증상이 완화될 수 있다.
- 트라마돌 투여 환자에서 중대한 아나필락시양 반응을 포함하여 두드러기, 발진, 기관지 경련, 중독성 피부괴사 및 스티븐스-존슨 증후군 등의 알러지 반응이 보고된 바 있다. 코데인과 다른 아편제제에 아나필락시양 반응 병력이 있는 환자 에서 그 위험이 증가될 수 있다.
- 발작 가능성이 있거나 발작 역치를 낮추는 기타 약물, 특히 선택적 세로토닌 재흡수 억제제, 삼환계 항우울제, 항정신병약, 중추작용 진통제 또는 국소마취제를 투여한 환자에게 트라마돌 투여시 경련이 보고된 바 있다. 약물로 조절된 간질 환자에 간질 가능성이 있는 환자는 꼭 필요한 상황에서만 이 약을 투여해야 한다.
- 만성 알코올을 중독자에게 과대한 아세트아미노펜 투여로 간독성이 증가될 수 있다. 간장애 환자에게 이 약의 투여를 권장하지 않는다.
- 간기능 부전 환자들에 대한 이 약의 약동학적 및 내약성에 대해 시험한 바 없다. 트라마돌과 아세트아미노펜은 주로 간에서 대사된다. 트라마돌염산염/아세트아미노펜 일반정은 중증도의 간부전 환자에게는 투여 간격을 연장하여 투여하는 것 을 신중히 고려하고 중증의 간장애 환자에게는 투여를 권장하지 않는다.
- 신부전 환자들에 대한 트라마돌과 아세트아미노펜의 복합제에 대해 시험한 바 없다. 트라마돌의 사용 경험으로 신기능 부전 환자에서 트라마돌과 활성 대사체 M1의 배설 정도와 배설률이 감소될 수 있다. 트라마돌염산염/아세트아미노펜 일반정의 경우 크레아티닌 청소율이 30mL/min 미만인 환자의 경우 이 약의 투약간격을 12시간 마다 2정을 초과하여 투약하지 않도록 한다.
- 트라마돌을 장기투여할 경우에는 의존성의 가능성을 전적으로 배제하기 어려우므로 투여기간을 조정하거나 일시적으로 휴약기간을 가진다.
- 한 연구에서 연부루편과 산화질소로 일반 마취중 트라마돌을 사용하였을 때 수술중 마취가 약해지는 경우가 증가되는 것으로 보고되었다. 추가 정보가 있을때까지 약한 수준의 마취 중 트라마돌의 사용을 피해야 한다.
- 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.
- 성령에 치명적인 호흡 억제 및 사망이 트라마돌을 투여한 소아에서 발생하였다. 트라마돌 및 코데인의 활성 대사를 증가시킬 수 있는 CYP2D6 유전자형을 기반으로 대사 기능성에 영향을 받는다. 트라마돌 또는 코데인에 대한 시 판 후 보고에 따르면 12세 미만 소아는 트라마돌의 호흡 억제 효과에 영향을 받기 쉬운 것으로 보인다. 특히 편도절제술 및/또는 아데노이드절제술 후 통증에 대하여 오피오이드로 치료를 받는 폐색성 수면무호흡증이 있는 소아는 호흡 억 제 효과에 민감할 수 있다. 성령에 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) 유약성이 위험성을 상화한다고 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, 폐색성 수면무호흡증, 비만, 중대한 폐질환, 신경근질환 및 호흡 억제제를 포함한 다른 약물과의 병용투여와 같은 호흡저하와 관련 있는 조건들을 포함한다.
 - (4) 성인과 같이 소아에게 오피오이드를 처방할 때 의료진간가는 가장 짧은 기간 동안 가장 낮은 효과적인 용량을 투여해야 하며 오피오이드 과량 투여 증상 및 위험에 대하여 환자, 보호자 및 간병인에게 알려야 한다.
- 트라마돌은 정맥적으로 생애에 치명적인 수증의 M11 노출된 CYP2D6 기형에 대해 초고속 대사자에서 코데인과 같이 다형성 대사에 영향을 받는다. 코데인의 초고속 대사자인 수유부로 인해 모두 내 모르핀이 높은 수준으로 노출된 수유 유아에서 초, 한 건의 사망이 보고되었다. 이 약을 투여한 초고속 대사자인 어머니로부터 수유 유아는 정맥적으로 높은 수준의 M11 노출되어 생애에 치명적인 호흡 억제를 경험하였을 수 있다.
- 오피오이드 진통제는 주의 깊은 관찰과 글루코코르티코이드 대체요법을 필요로 하는 기작적 부신 부전을 때때로 유발할 수 있다. 급성 또는 만성 부신 부전의 증상은 중증 복통, 구역, 구토, 저혈압, 근육의 피로감, 식욕감소 및 체중감소를 포함한다.

6. 약물상호작용

- MAO억제제를 투여 받고 있는 환자 또는 최근 14일 이내에 투여한 경향이 있는 환자에서의 이 약의 병용 투여는 발작 및 세로토닌 증후군의 위험의 증가로 금기해야 한다. (2. 다음 환자에는 투여하지 말 것 참조). 동물시험에서 MAO 억제제 와 트라마돌을 병용시 시험동물의 사망 수가 증가되었다.
- 트라마돌과 선택적 세로토닌 재흡수억제제를 병용 시 발작 및 세로토닌 증후군을 포함한 이상반응 위험이 증가한다. 선택적 세로토닌 재흡수 억제제를 복용하는 환자에서 이 약을 투여할 때는 이상반응의 징후를 모니터링 하며 주의 한다.
- 카르바마제핀과 트라마돌의 혈장 농도 감소로 인하여 트라마돌 진통 효과 및 작용 시간이 유의하게 감소할 수 있다. 카르바마제핀과 트라마돌 대사를 증가시킬 수 있으므로 병용을 금한다.
- 트라마돌은 CYP2D6에 의해 대사체 M1으로 전환된다. 퀴니딘은 CYP2D6의 선택적 억제제로써 트라마돌과 퀴니딘의 병용투여는 트라마돌의 농도를 증가시키고 M1의 농도를 감소시킨다. 이러한 현상의 임상적 중요성은 아직 모른다. 인체 전 마이크로중 생체의 약물동역학 시험에서 트라마돌은 퀴니딘 대사에 영향을 미치지 않았으며, 플루옥세틴, 피록세틴, 이타리크로실린과 같은 CYP2D6 저해제와 병용투여는 트라마돌의 활성 대사를 일부 배제할 수 있다.
- 케토크나몰과 에리스로마아신과 같이 CYP3A4를 저해하는 것으로 알려진 기타 약물들은 트라마돌의 대사 (N-디메틸화)를 저해할 수 있고, 활성 O-디메틸화 대사체의 대사 또한 저해할 수 있다. 이러한 상호작용의 임상적 의미에 대해서는 연구된 바 없다.
- 아세트아미노펜의 흡수 속도는 메트코프프라마이드 또는 돔페리돈으로 증가될 수 있으며 콜레스티라민으로 흡수가 감소될 수 있다.
- 이 약과 벤조다이아제핀, 다른 마약성 진통제, 전신마취제, 페노치아제핀 약물, 신경안정제, 수면제, 삼환계 항우울제, 신경근육이완제, 또는 일과음을 포함한 다른 중추신경억제제를 병용투여하면 추가적인 중추신경억제제 작용이 유발되 고, 호흡억제, 저혈압, 깊은 진정, 또는 혼수, 사망과 같은 중추신경억제작용이 증가될 수 있다. 따라서 이러한 약물과 병용투여하는 경우에는 2가지 약물 중 하나, 또는 둘 다 용량을 강하게야 한다. 이 약과 중추신경억제제의 병용이 필요한 경우에는 최우요용량으로 최단기간동안 처방하여야 하며 호흡억제와 진정의 징후와 중상에 대하여 면밀히 추적관찰하여야 한다.
- 이 약과 와파린 유사약물을 병용할 경우에는 INR(Interntional Normalized Ratio, 국제정상화 비율) 증가 가능성이 있으므로, 의학적요로 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 사례에서 편도절제술 및/또는 아데노이드절제술을 받은 후에 발생하였으며 이 중 한명은 트라마돌의 초고속 대사자인 것으로 입증되었다. 이 시트루스P450 동종효소 2D6 (CYP2D6) 유전자형의 다형 문제, 특히 수면 무호흡증이 있는 소아는 호흡 억제 효소에 민감할 수 있다. 생령에 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) 유약성이 위험성을 상화한다고 판단되는 경우를 제외하고는 트 라마돌의 호흡 억제 효과에 대한 민감성을 증가시키는 또 다른 위험인자를 갖고 있는 12세~18세 청소년의 경우 이 약의 투여를 피한다. 위험인자는 수술 후 상태, 폐색성 수면무호흡증, 비만, 중대한 폐질환, 신경근질환 및 호흡 억제제를 유 발하는 다른 약물과의 병용투여와 같은 호흡저하와 관련 있는 조건들을 포함한다.
- 2) 간, 신장, 심장 기능의 저하 및 동시에 수반되는 질환과 다양한 약물치료가 다 지주 일어날 수 있으므로 노인환자에서 이 약의 투여를 주의하여야 한다.

8. 임부 및 수유부에 대한 투여

- 1) 임부에서 적절한 임상시험은 실시된 바 없으며, 태아에 대한 안전성은 확립되어 있지 않았다. 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 부인에는 치료상의 유약성이 위험성을 상화한다고 판단되는 경우 투여한다. 임신 중 이 약 또는 다른 아편제를 정기적으로 사용한 경우, 신생아 금단 증후군이 발생할 수 있으며, 특히 임신 후기(28~40주)에서 위험이 증가한다.
- 2) 이 약은 수유모에게 투여하지 않는다. 트라마돌 100mg을 정맥으로 단일 투여한 이후 16시간 동안 모유로 축적된 농도는 트라마돌 100mcg(수유부 복용량의 0.1%), M1 27mcg)이었다. 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 조유에 있는 트라마돌 및 M1이 보고 되었다. 트라마돌의 초고속 대사자인 여성은 예상보다 더 높은 혈청 M1 수치를 초래할 수 있으며 모유 속의 더 높은 이 M1 수위로 인해 수유 유아가 위험해할 수 있다. 정상적인 트라마돌을 대하는 여성에서 모유로 분비된 트라마돌의 양 은 적고 복용량에 의존적이다. 이 약으로 치료하는 동안 수유 유아의 과다 진정 및 호흡 억제를 포함하는 중대한 환자에게 알려야 한다. 모유를 통해 이 약이 수유 유아에게 노출된 경우 과다 진정 및 호흡 억제 발생 에 개여 관찰해야 한다. 수유부가 오피오이드 진통제 투여를 중단하거나 수유를 중단하는 경우 수유 유아에서 금단 증상이 발생할 수 있다.

9. 운전, 기계조작에 대한 영향

트라마돌은 졸음이나 현기를 일으킬 수 있으며 이것은 일코를 또는 기타 중추신경계 억제제에 의해 증강될 수 있다. 인현성에 영향을 주기 때문에 운전이나 기계조작과 같은 위험 가능성이 있는 행위시 주의하도록 한다.

10. 과량 투여시의 처치

- 과량 투여시 트라마돌 독성, 아세트아미노펜 독성, 혼수 발생, 삼킴장애, 사망의 심각한 증상이 나타날 수 있다. 또한 트라마돌 과량 투여 시 QT 연장이 보고되었다.
- 1) 마비증과 과량 투여시 호흡억제, 기면, 혼수 발생, 삼킴장애, 사망의 심각한 증상이 나타날 수 있다. 또한 트라마돌 과량 투여 시 QT 연장이 보고되었다.
- 2) 아세트아미노펜 과량 투여시 간부전 및 사망을 야기하는 간장애 소염증상상 과사가 나타날 수 있으며 신장의 세뇨관 과사, 저혈압, 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) 이 약을 과량투여시 응급조치가 가능한 기관지나 병적으로 연관하도록 하며, 일반적인 처치법과 함께 적절한 호흡이 유지될 수 있도록 한다. 날록손 투여로 트라마돌 과량 투여로 유발된 증상을 일부 회복시킬 수 있으나, 발작의 위험이 증 가된다. 트라마돌 사용 경험상 혈액투석은 4시간 투석하여 투여량의 7%가 제거되었으므로, 과량투여시 처치법으로 유익하지 않다. 아세트아미노펜의 과량 투여시에는 10~12시간 이내에 N-아세틸시스테인을 정맥주사하거나 메치오난을 경구투여하여 간을 보호한다.

11. 기타

- 1) 트라마돌의 경우 동물시험에서 내성이 나타나도록 연용 및 중량의 경우에는 주의하여 투여한다.
- 2) 이 약의 발작성, 변이형성 및 수태능 장애 유발을 평가하기 위한 동물시험 및 실험실적 시험이 실시되지 않았다.
- 3) 발암성: 트라마돌 30mg/kg (90mg/m², 1일 최대 임상용량 185mg/m²의 0.5배)를 2년간 마우스에게 경구 투여한 발암성 시험에서 폐와 간에서 종양 발생이 적었지만, 통계학적으로 유익하게 증가되었다. 인체에서의 이러한 종양 발생 위 험은 옅으리라 시료되며, 트라마돌을 30mg/kg (180mg/m², 1일 최대 임상용량 185) 투여한 햄스터의 발암성 시험에서는 관찰되지 않았다.
- 4) 유전독성: 트라마돌은 미생물을 이용한 복귀돌연변이시험, 포유류 대량세포를 이용한 염색체미시시험, CHO 세포를 이용한 HFRT 유전자돌연변이시험, 마우스 림포마 tk-/-유전자돌연변이시험중 직접법, 마우스와 헬스터를 이용한 소핵 시험, 마우스를 이용한 유전자사이에너지 음성시험(4번), 마우스 림포마 유전자 돌연변이시험 중 대사활성법과 젠트 대사활성법을 사용한 변이가 유발되었다. 전체적인 시험결과를 볼 때, 트라마돌은 인체에서 유전독성 발현위험은 없다.
- 5) 수태능 : 트라마돌을 수컷 랫드에게 5