

전문의약품

KGMP 적격업체 제품

하이콘티세미서방정[®]

아세트아미노펜 325mg·트라마돌염산염 37.5mg

■ 원료약품의 분량 : 1정 중

·유효성분 : 아세트아미노펜(KP) ······ 325.0mg ー 트라마돌염산염(BP) ······ 37.5mg
·기타 첨가제 : 스테아르산마그네슘, 오프라딘(노란색(85F420033), 저저원도하트크리스프롤셀룰로오스, 클로이드산아산화수소, 크로스포빈, 포비론, 히프코폴보오스

■ 성상: 연한 노란색의 원형 서방성 필름코팅팅

■ 효능·효과: 중등도~중증의 급 만성 통증

■ 용법·용량:

·성인:
용량은 환자의 통증 정도 및 치료 반응에 따라 조절합니다. 최초용량으로 2정 투여를 권장하며, 그 이후 투여 간격은 최소 12시간 이상으로 하되, 1일 8정을 초과하지 않도록 합니다. 이 약을 필요 이상 증가간 투여하지 않도록 하며, 질병의 특성 및 심한 정도에 의해 증가간 투여가 필요한 경우, 정기적인 모니터링을 실시하여 이 약의 지속 여부를 확인하도록 합니다. 이 약의 투여 시 구역, 구토, 가려움증, 변비, 어지러움, 졸음 등이 나타날 수 있으므로 환자의 반응을 면밀히 관찰하고 적절히 조절합니다.

·노인:
통상적인 성인 용량을 투여하도록 합니다. 단, 75세 이상의 노인에게 트라마돌을 경구 투여 시 트라마돌의 소실 반감기가 17% 증가하였으므로 최소 12시간 이상 간격으로 이 약을 투여하도록 합니다.

■ 신장장애:

·신장장애자에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않으므로, 투여를 권장하지 않습니다.

■ 간장애:

·간장애환자에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않으므로, 투여를 권장하지 않습니다.

■ 사용상의 주의사항

1. 경고

- 매일 세잔 이상 정기적으로 술을 마시는 사람이 이 약이나 다른 해열진통제를 복용해야 할 경우 반드시 의사 또는 약사와 상의해야 합니다. 이러한 사람이 이 약을 복용하면 간손상이 유발될 수 있습니다.
- 아세트아미노펜을 복용한 환자에서 매우 드물게 정신 진정성 발진성 농포형진(전신성 발진성 고열병증) (AGEP), 스티븐스존 증후군(SJS), 독성 표피 괴사증후군(TEN)과 같은 중대한 피부반응이 보고되었습니다. 이러한 중대한 피부반응은 치명적일 수 있습니다. 따라서 이러한 중대한 피부반응의 징후에 대하여 환 자들에게 충분히 알리고, 이 약 투여 후 피부발진이나 다른 과반반응의 징후가 나타나면 즉시 복용을 중단 하도록 하여야 합니다.
- 트라마돌을 권장용량 범위 내에서 투여하면 환자에서 발작이 보고된 바 있으며, 권장용량 이상 투여 시 발작의 위험은 증가되는 것으로 나타났습니다. 트라마돌을 다음의 약물과 병용 시 발작의 위험은 증가됩니다. ー 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(SSRI 항우울제 또는 선택적SSRI) ー 삼환계 항우울제(TCA) 및 다른 삼환계 약물(예: 시클로헥사프린, 프로메타딘 등) ー 다른 마약류 트라마돌은 다음의 약물과 병용 시 발작의 위험을 증가시킬 수 있습니다; ー MAO(Monoamine Oxidase) 억제제 ー 신경이완제 ー 발작 역치를 낮출 수 있는 약물 간질 환자, 발작 병력자 또는 발작에 대한 위험인자(머리 상해, 대사장애, 알코올 또는 약물 금단 환자, 중추 신경계 감염)가 있는 환자에서 경련 발생의 위험이 증가될 수 있습니다.
- 트라마돌 투약 환자에서 드물게 치명적인 아나필락시스 반응이 보고된 바 있습니다. 이 약을 해당 환자군에 투여할 때 모니터링이 가능하거나 심폐소생 장비가 구비된 곳에서 투여되어야만 합니다.
- 이 약을 호흡 억제 위험이 있는 환자에게 투여 시 주의하도록 하며, 다른 비아편제 진통제 사용을 고려하 도록 합니다.
- 트라마돌과 알코올 또는 벤조다이아제핀 약물을 포함한 중추신경계 억제제의 병용투여는 깊은 진통, 호흡 억제, 혼수 및 사망을 초래할 수 있습니다. 이러한 위험성 때문에, 이 약과 중추신경 억제제의 병용투여는 적절한 대체 치료방법이 없는 환자의 경우에 한하여 처방하도록 합니다. 이 약과 중추신경 억제제의 병용투여가 결정되면 최저 유효용량으로 최단기간 처방하도록 하고 호흡억제 및 진동의 징후와 증상에 대해 환자 를 면밀히 추적 관찰하여야 합니다.
- 트라마돌이 증가된 환자나 머러상해 환자에서 이 약의 투여는 아편제제의 호흡억제 효과로 이산화탄소 지혈과 내과적인 뇌척수액의 압력 증가로 인해 이러한 증상이 심화하게 나타날 수 있습니다.
- 트라마돌은 오프라딘(=opioid)의 정신적, 육체적 의존성을 유발할 수 있습니다.
- 간독성 : 이 약은 아세트아미노펜 및 트라마돌이 함유되어 있습니다. 아세트아미노펜은 때로 간괴사 및 사망을 초래하는 급성 간부전과 관련이 있으며, 대부분의 간손상은 다른 아세트아미노펜 제품과 함께 매일 4,000밀리그램을 초과하였을 때와 관련이 있으므로 사용 시 주의합니다. 특히 간장애 환자에게는 반드시 의사와 상의한 후 복용하여야 합니다.
- CYP2D6 고대사자인 환자는 다른 환자들에 비해 트라마돌을 그 활성대사체(M1)로 보다 빠르고 완전 하게 대사시킬 수 있습니다. 이 비본 투여는 예상보다 더 높은 혈청 M1 농도를 초래할 수 있고 이는 호흡억 제 위험을 증가시킬 수 있습니다. CYP2D6 고대사자 고대사자로 알려진 환자에 대해서는 대체 약제, 용량 감소 및/또는 트라마돌 과량 복용 징후(예: 호흡 억제, 대변 모니터링의 빈도 증가) 등을 권고합니다.
- 트라마돌의 고대사자 대사 시 소아에게 생명에 치명적인 호흡 억제에 대한 모든 위험인자 : 생명에 치명적 인 호흡 억제 및 사망이 트라마돌을 투여한 소아에서 발생하였습니. 일부 보고된 사례들은 소아가 편도 절제술 및/또는 아데노이드절제술을 받은 후에 발생하였으며, CYP2D6 다형성으로 인한 트라마돌의 고대사 대사자인 것으로 입증되었습니다. 이 약은 12세 미만 소아 및 편도절제술 및/또는 아데노이드절제술을 받은 18세 미만 소아에게 투여하지 않습니다. 이 약은 트라마돌의 호흡 억제 효과에 대한 민감성을 증가시 키는 또 다른 위험인자를 증가하는 12세~18세 소아에게 투여를 회피한다.
- 이 약의 사용 시 매우 드물게 저나트륨혈증이 보고되었으며, 대체로 고령자 및/또는 저나트륨혈증을 초래할 수 있는 약물을 병용하고 있는 경우 등 취약 위험요인이 있는 환자에서 보고되었습니다. 몇몇의 보고서에 이 저나트륨혈증은 항이노호르몬비마성중추근(SIADH)의 결과인 것으로 나타났으며 이 약의 중단과 적절한 한 치료(예: 나트륨 제)만 회복되었습니다. 취약 위험 요인이 있는 환자에 대해서는 이 약의 치료 동안 저나 트륨혈증의 징후 및 증상에 대해 모니터링을 권고합니다.

2. 다음 환자에게 투여하지 마시오.

- 이 약의 성분에 과민성이 있는 환자
- 알코올, 수면제, 중추작용진통제, 아편제 또는 항진성 약물 등 중추신경계 작용약물 중독 환자
- 심한 호흡억제상태 환자(기타는 호흡억제가 나타날 수 있습니다.)
- 두부손상, 뇌의 병변이 있는 경우로 의식혼탁의 위험이 있는 환자
- MAO 억제제를 투여받고 있는 환자 또는 최근 14일 이내에 투약한 경력이 있는 환자
- 소화성궤양, 심한 혈변이상 환자
- 심한 간장애, 심한 신장애, 심한 설기능부전 환자
- 수유부
- 12세 미만의 소아
- 편도절제술 및/또는 아데노이드절제술을 받은 18세 미만 소아에서 수술 후 관리
- 아피린 전신(비스테로이드성 소염진통제에 의한 전신발작 유발) 또는 그 병력이 있는 환자
- 모니터링 장비 또는 심폐소생 장비가 구비되지 않은 곳에서 급성 및 중증 기전자 전신착한
- 약물로 조절되지 않는 간질 환자
- 다음 환자에게는 신중히 투여하십시오.

- 드물게 병용 또는 반복투여 환자(동물실험에서 가벼운 모르핀 길항작용이 인정되었으므로 금단증상을 일으킬 수 있습니다.)
- 아편제제, 마취제, 최면제, 페도타진, 신경안정제, 진정제 등과 같은 중추신경계 억제제 복용 환자
- 담도장출 장애(동물실험에서 대장부전, 경구 오탁과약관을 보 수했습니다.)
- 간장애 환자(동물 실험에서 혈청GOT, GPT 활성치의 상승을 보하는 수가 있습니다.)
- 신장장애 환자
- 응상제
- 7년에 과민성 환자
- 간질 환자 또는 발작 발생 가능성이 있는 환자
- 속삭제, 월인도를 이유로 인한 의식 변화상태 환자

4. 이상반응

4.1. 이상반응

- 과민성 ー 속 등의 과민증상이 나타날 경우에는 투여를 중지합니다.
- 전신장애 ー 무력증, 피로, 혼조, 때때로 흥동, 경직, 실신, 금단증상이 나타납니다.
- 순환기장애 ー 때때로 고혈압, 고혈압성 뇌졸중, 저혈압, 부정맥, 심계항진, 빈맥이 나타납니다.
- 중추신경계 및 말초신경계 ー 무기, 두통, 진전, 때때로 운동실조, 경련, 긴장경직, 편두통, 편두통 악화, 불수의적인 수족, 자각이상, 혼미, 환각 등이 나타납니다.
- 소화기계 ー 복통, 변비, 설사, 소화불량, 방귀, 구강건조, 구역, 구토, 때때로 연하곤란, 혈변(melena), 허부 경이 나타납니다.
- 정신과적 장애 ー 식욕감퇴, 불안, 착란, 도취, 불면증, 신경과민, 졸음, 때때로 건강증, 이인증, 우울증, 약물 남용 및 의존, 감정 불안정, 환각, 발기부전, 약물, 비정상적 사고가 나타납니다.
- 혈액계 ー 때때로 빈혈이 나타납니다.
- 호흡기계 ー 때때로 호흡곤란이 나타납니다.
- 비뇨기계 ー 때때로 단백뇨, 배뇨장애,頻뇨, 뇨저류가 나타납니다.
- 피부 ー 소양증, 발진, 발한, 두드러기 증가
- 기타 ー 2기נים 이상, 체중감소, 이명, 비정상적인 시야, 오한이 나타납니다. 트라마돌/아세트아미노펜의 임상시험에서는 보고된 바 없으나, 이 복제제 보다 더 많은 환자들에게 사용경험이 있는 트라마돌염산염 및 아세트아미노펜의 임상시험과 시판 후 조사에서 관련이 있는 것으로 보고되고 있다. 이 이상반응은 다음과 같습니다.
 - 트라마돌염산염
혈관인, 기립성 저혈압, 시력, 허탈, 실신, 혈압축, 폐부종, 호흡기증상(호흡곤란, 기관지경련, 천진, 혈관성 색 부종), 입지치 반응(아나필락시스와 두드러기, 스티븐스-존슨 증후군), 식욕부진, 운동장애, 호흡기억, 인지 기능 이상, 심근경전, 우울증, 자살충동, 간질, 간 기능 부전과 위장관 출혈, 또한 간경, 활동, 인지 및 감각 변화를 포함한 다양한 정신 부작용이 개인에 따라 다르게 나타날 수 있습니다. 실험실치료가 크레이티딘과 간기능 검사를 포함한 실험실치 검사에 수치가 증가되었다는 보고가 있으며, 드물게 프로트

- 흔한 시간 상성을 포함하여 오후면 작용 변화가 밝혀졌습니다. 트라마돌을 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(SSRI)와 MAOI와 같은 세로토닌제제와 병용 시 세로토닌 증후군(경신상제 변화, 반사성열, 발한, 혈관성 진전, 흥분, 발한, 발작, 혼수, 빈맥, 착란, 운동실조, 근경련, 설사 등이 포함)이 보고되었습니다. 이 연관관계는 확립되지 않았지만 전신의 약화가 보고된 바 있으며, 마약중독 증 나타나는 것과 유사하게 급단 증상이 나타날 수 있습니다. 트라마돌을 포함한 제품의 시판 후 경험에서 드물게 설양, 출혈, 산동, 인종장애가 보고되었고 매우 드물게 운동장애가 보고되었습니다. 트라마돌을 복용한 환자에서 매우 드물 게 저혈당증이 보고되었습니다. 대부분은 당뇨병 또는 신부전증 포함하는 전구 위험요인이 있는 환자거나 이노인환자에서 보고되었습니다. 당뇨병 환자에게 트라마돌을 처방할 때는 주의를 기울이고, 투여를 시작하거나 조정할 경우는 투여당량치를 더 자주 모니터링하는 것이 바람직할 수 있습니다. 트라마돌을 복용한 환자에서 매우 드물게 저나트륨혈증 및/또는 항이노호르몬비이상증후군(SIADH)이 보고되었으며, 대체로 고령자거나 저나트륨혈증을 초래할 수 있는 약물을 병용하고 있는 등의 취약 위험요인이 있는 환자에서 시 보고되었습니다.
- 아세트아미노펜
알레르기 반응(주요 피부 발진) 또는 아세트아미노펜에 대한 2차성 과민반응이 드물게 보고되었으나, 일반적으로 약물 투여 중단 후 회복되고, 필요한 경우 증상 치료가 실시되었습니다. 혈소판 감소증과 무과립구증을 포함한 혈액장애가 보고된 바 있으나 반드시 아세트아미노펜과 관련된 것은 아닙니다. 아세트아미노펜을 과하면 유사증상과 같이 투여했을 때 저프로트롬빈혈증을 일으킬 수 있음을 나타내는 여러 보고가 있습니다. 다른 연구에서는 프로트롬빈 시간은 변하지 않았습니.

4.2. 트라마돌/아세트아미노펜 서방정의 활성대사체 트라마돌/아세트아미노펜 일반정

- 만성 혹은 요통 환자를 대상으로 실시한 무작위배정, 위약대조, 평행군 이중 눈가림 임상시험(n=245)에서 이상반응으로 인해 조기엔 투여를 중단한 환자는 위약군 6명(6.00%), 이 약 투여군 24명(19.20%)이었습니. 이상반응은 총 169명의 환자에서 발생하였고, 이 약 투여군 125명 중 104명(83.20%)과 위약 투여군 120명 중 65명(54.17%)에서 발생하였습니. 중대한 이상반응은 총 4건(동맥경화증, 심전도 비정상, 크레이티닌포스파티드 증가, 유방암 각 1건)이 보고되었으며, 모두 시험약과 관련이 있는 것으로 판단되었습니다. 발생한 모든 이상반응 중 이 약과의 연관관계를 배제할 수 없는 이상반응 발현율은 73.6%(92명/125명, 236건)이었습니다. 또한 다른 트라마돌/아세트아미노펜 서방정의 활성대조(트라마돌/아세트아미노펜 일반정), 평행군 임상시험(n=218)에서 이상반응은 총 104명에서 발생하였고, 이 중 이 약 투여군은 110명 중 48명(43.64%, 118건), 대조군 투여군은 108명 중 56명(51.85%, 107건)에서 발생하였습니. 또한, 이상반응의 연관관계를 배제할 수 있는 이상약물반을 발현율을 분석한 결과, 이 약 투여군은 42.73%(47/110명, 112건)이고, 대조군은 48.15%(52/118명, 98건)이었습니.
- 요통 환자를 대상으로 국내에서 실시한 임상시험 중 2% 이상의 빈도로 보고된 이상반응은 다음과 같습니다 : 가려움증, 구역, 구토, 두드러기, 부종, 변비, 소화불량, 식은땀, 식욕감소, 어지러움, 졸음, 구강건조증, 다한증, 발진, 폐노양증, 복통, 불면증.
- 임상시험 중 이 약 투여군에서 보고된 이상반응을 발현기관별로 나열하면 다음과 같습니다(매우 흔하게: 10% 이상, 흔하게: 1% 이상~10% 미만, 때때로: 0.1% 이상~1% 미만).
 - 감염 및 기생충 침입
 - 내과적-발열성증, 빈혈, 코인두염
 - 근골격 및 결합조직 장애 : 흔하게-사지통증 때때로-관절통, 근경련, 근육쇠약, 근육통
 - 눈의 장애 : 때때로-시아호면, 결막염
 - 인두계 장애 : 때때로-면역반응감소
 - 신경계 장애 : 매우 흔하게-어지러움, 졸음 흔하게-두통, 불면증 때때로-감각이상, 운동장애, 미각이상, 불수의적 근수축, 진전, 편두통
 - 심장 및 요로계 장애 : 흔하게-폐노양증, 혈뇨, 배뇨장애, 요실금,頻뇨
 - 위장관 장애 : 매우 흔하게-구역, 변비, 구토, 소화불량 흔하게-구강건조증, 복부통증, 복부불편감, 복부팽만, 상복부불편감 때때로-상복부통증, 소화성궤양, 설사, 트림
 - 일반 장애 및 투여부위 장애 : 흔하게-감통, 가슴불편감, 얼굴부종, 오한, 발열 때때로-발호부종, 무력증
 - 피부 및 피부조직 장애 : 매우 흔하게-가려움증 흔하게-다한증, 두드러기, 발진, 식은땀
 - 혈관 장애 : 때때로-장벽, 혈안양증, 때때로-홍창 및 종창성진종: 때때로-기침, 콧물
 - 기타 : 흔하게-노적혈구양성 때때로-혈안상소, 두근거림, 팔경, 불규칙, 유방암, 상해
- 트라마돌/아세트아미노펜 일반정의 국내 시판 후 조사 결과
 - 국내에서 제1차사를 위하여 6년 동안 37,967명의 환자를 대상으로 실시한 트라마돌/아세트아미노펜 일반정의 시판 후 조사결과 이상반응의 발현특례율은 약물과의 연관관계와 상관없이 4.57%(1,737명/37,967명, 2,501건)로 보고되었습니다. 이상반응은 구역, 변비, 구토 등의 소화기에 이상반응이 총 1,391건(3.66%)으로 가장 많았고, 현기증, 두통 등의 신경계 유해사례가 563건(1.48%), 전신아이가 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 12건 및 기타 43건(0.11%)로 조사되었습니다. 트라마돌/아세트아미노펜 일반정의 인과관계를 배제할 수 없는 이상반응을 발현율은 4.14%(1,578명/37,967명, 2,544건)이었습니다. 후 미관 약물이상반응으로 분류 구역 1,49%(567명/37,967명), 대장기 0.83%(358명/37,967명)이며, 그 밖에 1% 미만으로 보고된 이상반응은 기구별로 분류하면 다음과 같습니다.
 - 전신이상 : 무력증, 피로, 발열, 부종, 흥동, 경직, 실신
 - 심혈관계 : 울혈성심부전
 - 신경계 : 현기증, 두통, 현훈, 혼미, 편두통, 진전, 자각이상, 긴장경직, 편두통악화, 불수의적인 수축, 경련
 - 호흡기계 : 호흡곤란, 천식, 운동성호흡곤란, 기침, 기관지염
 - 신장 및 비뇨기계 : 배뇨장애, 뇨저류, 빈뇨, 고혈압성 신우지상신,頻뇨
 - 근골부 및 부속기관 : 소양증, 발진, 발한증, 두드러기
 - 일반 장애 : 구역, 구토, 소화불량, 복통, 변비, 구강건조, 설사, 연하곤란, 방귀, 허부통, 타액증각, 적정량 진전, 식도양전염, 위양전염, 마비성 경색증, 팔지족, 담낭염
 - 정신계 : 졸음, 불면증, 식욕감퇴, 불안, 우울증, 신경과민, 감정 불안정, 환각, 이인증
 - 혈액계 : 빈혈, 헤모글로빈감소, 적혈구감소, 백혈구감소, 백혈구감소, 혈소판감소
 - 순환기계 : 심계항진, 고혈압, 부정맥, 빈맥, 고혈압성 신우지상신, 대동맥협착
 - 기타 : 하혈, 혈소태탈상소, 체중감소, 이명, 오한, 엉덩이통증, 때티통증, 알레르기성비염, 비출혈, 비정 상성, 담도암 진행, 뇨의 이상증, 간암진행, 간기능 이상

- 중대한 약물이상반응은 2기נים이상, 담낭염, 마비성경색증, 혼미등이 각 1례씩 보고되었고, 예상치 못한 약물이상반응으로는 담낭염, 팔지족, 마비성경색증, 신장기능수치이상(BUN/Cr)상), 타액증각, 하혈이 각 1례씩 보고되었습니다.
- 특수한 환자의 신장애 환자를 대상으로 한 조사에서 나타날 약물이상반응 발현율은 6.25%(11명/176명, 165건)이었으며, 주된 약물 이상반응은 구역 및 현기증이 각 4건(2.27%)씩 있었습니다. 중대한 약물이상반응과 예상치 못한 이상반응은 없었습니다. 특수한 환자인 간장애 환자를 대상으로 한 조사에서 나타난 약물이상반응 발현율은 6.63%(22명/332명, 36건)이었으며, 후진 약물이상반응은 구역 12건(3.61%), 현기증 6건(1.81%)이었습니다. 중대한 약물이상반응은 마비성 경색증, 담낭염, 2기נים 이상(1.20(30.36%)씩 있었고, 예상치 못한 약물이상반응은 마비성 경색증과 담낭염 각 1건씩 있었습니.
- 국내 시판 후 조사기간 동안 자발적으로 보고된 중대한 이상반응은 구역 3번, 현훈, 호르몬관 각 2번, 혼미, 편두통, 언어장애, 의식소실, 신경근색증의 재발, 저혈압, 구토, 소화불량, 착란, 다발성 장기부전, 아나필락시스, 의학적인 과량 복용이 각각 3번 총 23건으로, 이는 혈액학적 규묘의 인구집단으로부터 보고되었으므로, 그 빈도 및 이 약의 인과관계를 확실히 추정하기가 어렵습니.
- 또한 국내 시판 후 조사기간 동안, 총 5,568명을 대상으로 사용자에게 조사 이의 별도로 실시한 시판 후 임상시험 결과, 예상치 못한 약물이상반응은 트림 22건(0.04%), 가슴경직 12건(0.20%)씩 총 32건이 보고되었습니다.
- 트라마돌/아세트아미노펜 일반정을 투여하기 전 치료약제(진통제) 투여력이 있는 환자군은 투여력이 없는 경우 오 비해 이상반응 발현율이 통계적으로 유의하게 높게 나타났습니(4.92%vs 3.75%, p<0.001). 또한, 1일 평균투여량이 4정 이상인 조사대상자에서 이상반응은 8.35%(289vs 3,460명)로 2정 이하 투여량 보다 더투여한 환자군 4.38%(1,325vs3,419명)보다 이상반응 발현율이 통계적으로 유의하게 높게 나타났습니(p<0.001).

4.4. 트라마돌/아세트아미노펜 서방정의 국내 시판 후 조사 결과

- 1-1) 국내에서 제1차사를 위하여 4년 동안 97,897명을 대상으로 실시한 중등도~중증의 만성 통증에 대한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 15.0%(147/978명, 총 172건)로 보고되었습니다. 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 보고되지 않았습니. 이상사례 못한 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 1.3%(13/978명, 총 14건)로 보고되었으며, 통증 0.3%(3/978명, 3건), 근골격통증 0.2%(2/978명, 2건), 근육통, 열구관통증, 상기도감염, 폐렴, 기력저하, 위양장애, 위과부족, 방광염각1번씩, 인인증조 각 0.1%(1/978명, 1건)으로 조사되었습니다. 이 중, 이 약과 인과관계를 배제할 수 있는 예상치 못한 이상사례 발현율은 0.3%(3/978명, 총 3건)로 기력저하증, 위과부족, 인인증조 각 0.1%(1/978명, 1건)가 보고되었습니다.
- 1-2) 국내에서 제1차사를 위하여 4년 동안 4,382명환을 대상으로 실시한 중등도~중증의 급·만성 통증에 대한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 10.09%(442/4,382명, 총 587건)로 보고되었습니다. 이 중 중대한 이상사례의 발현율은 0.05%(2/4,382명, 3건)로 등통증, 두통, 열구관성 허혈발작증 0.02%(1/4,382명, 1건) 이 약과 인과관계를 배제할 수 있는 중대한 이상사례는 보고되지 않았습니. 예상치 못한 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 0.52%(23/4,382명, 총 23건)로 보고되었으며, 가슴통증 0.25%(11/4,382명, 11건), 상복부통증, 위양장애 0.09%(4/4,382명, 4건), 금성위염, 감기, 상기도감염, 전신쇠약, 임미, 일과성 허혈발작, 등통증, 무력증 각 0.02%(1/4,382명, 1건)로 조사되었습니다. 이 중, 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 예상치 못한 이상사례 발현율은 0.39%(17/4,382명, 총 17건)로 가슴통증 0.23%(10명/4,382명, 10건), 상복부통증의 위양장애 0.09%(4/4,382명, 4건), 금성위염, 전신쇠약, 무기력증 0.02%(1/4,382명, 1건)가 보고되었습니다.

- 제1차 이상사례 분석결과 결과
이 약에 대한 국내 제1차 이상사례에 자발적 부작용 보고지침을 국내 시판 허가된 모든 의약품을 대상으로 보고된 이상사례 보고서와 제1차 이상사례 종료시점에서 통합평가한 결과, 다음 모든 의약품에서 보고된 이상사례에 비해 이 약에서 통계적으로 유의하게 많이 보고된 이상사례는 없었습니다.
- 1) 권장용량을 초과하여 투여하지 않도록 하며, 다른 트라마돌 또는 아세트아미노펜제제와 병용 투여하지 않도록 합니다.
- 이 약은 트라마돌을 주성분으로 함유합니다. 이 약의 진통 효과의 일부는 이 약의 주성분인 트라마돌의 mu-

- 아편제 수용체 결합으로 인해 적용합니다. 아편제제를 반복 투여 시 권장 용량에서도, 내약성, 신체적 의존성 및 심리적 의존성이 나타날 수 있으므로 이 약을 아편제제에 대한 의존성 및 신체적 의존성으로부터 해탈을 방지해야 하며, 이러한 행동이 나타날 시 이 약을 투여 받는 모든 환자들을 교육할 해야 합니다. 들 것 남용(가짜 및 알코올 또는 중독 도한) 또는 정신 질환(예: 주요 우울증)의 병력이 있거나 가족력이 있는 환자에서는 위험이 증가합니다. 이 약은 아편제제 의존성 환자에서 사용되어서는 안 됩니다. 이전에 다른 아편제제에 의존했던 환자에서 트라마돌을 신체의 약물에 비해 2배로 투여하는 것으로 나타났습니. 약물남용 가능성이나 의존성의 위험이 있는 환자에서는 신중히 약물을 더하기로 투여하도록 합니다. 트라마돌은 아편 의 중독 환자들의 대체 약물로 적절하지 않으며, 아편작용 약물이 투르메르의 금단증상을 억제하지 못합니다. 아편인 작용제-길항제(날부론, 부코날로픽, 펜타존산)와 병용 시 수용체에서의 경쟁적 차단효과로 인하여 진통효과 감소와 금단증상 발생 위험이 있으므로 병용사용은 권장되지 않습니다.
- 이 약의 투여를 갑자기 중단할 경우 불안, 발한, 불면, 경직, 등통, 구역, 전진, 설사, 상기도 증후군, 입모, 흥분, 신경과민, 운동과다증, 위장관 증상 등과 같은 금단증상이 나타날 수 있습니다. 금함할 때, 발한, 환각, 자각이상, 이명, 비정상적인 중추신경계 반응 또한 매우 드물게 보고되었습니다. 임상시험상 약작용량을 감량해 가며 중단할 경우 금단증상이 완화될 수 있습니다.
- 트라마돌 투여 환자에서 중대한 아나필락시스 반응을 포함하여 두드러기, 발진, 기관지 경련, 중독성 피부과 및 스티븐스-존슨 증후군 등의 알러지 반응이 보고된 바 있습니다. 코데인과 다른 아편제제에 아나필락시스 반응 병력이 있는 환자에서 그 위험이 증가할 수 있습니다.
- 발작 가능성이 있거나 발작 역치를 낮추는 기타 약물, 특히 선택적 세로토닌 재흡수 억제제, 삼환계 항우울제, 항콜린성약, 중추작용 진통제 또는 국소마취제를 투여한 환자에게 트라마돌 투여 시 경련이 보고된 바 있습니다. 약물로 조절된 간질환자나 간질 가능성이 있는 환자는 꼭 필요한 상황에서만 이 약을 투여해야 합니다.
- 만성 알코올 중독자에게 과다한 아세트아미노펜 투여로 간독성이 발생할 수 있습니다. 간장애 환자에게 이 약의 투여를 권장하지 않습니다.
- 간 기능 부전 환자들에 대한 이 약의 약동학 및 내약성에 대해 시험한 바 없습니다. 트라마돌과 아세트아미노펜은 주로 간에서 대사됩니다. 트라마돌염산염/아세트아미노펜 일반정은 중증도의 간부전 환자에게는 투여를 권하지 않으며, 위장관 장애 또는 신중히 고려하고 중증의 간장애 환자에서는 투여를 권장하지 않습니다.
- 심장 질환자에게 대한 트라마돌과 아세트아미노펜의 복용량에 대해 시험된 바 없습니다. 트라마돌의 사용 경험은 신기능 부전 환자에서 트라마돌을 활성 대사체 M1의 배설 정도와 배설률이 감소될 수 있습니다. 트라마돌염산염/아세트아미노펜 복합제의 경우 크레이티닌 청소율이 30mL/min 미만인 환자의 경우 이 약의 투여량은 12시간 마다 2정을 초과하여 투여하지 않도록 합니다.
- 트라마돌을 장기투여한 경우에는 의존성의 가능성을 전적으로 배제하기 어려우므로 투여기간을 조정하거나 이 약으로 휴약기간을 가지습니.
- 한 연구에서 엔부프렌과 산화결소로 일반 마취 중 트라마돌을 사용하였을 때 수송 중 마취가 약해지는 경향이 증가되는 것으로 보고되었습니다. 추가 정보가 있을때까지 약한 수준의 마취 중 트라마돌의 사용을 피해야 합니다.
- 선택적 세로토닌 재흡수 억제제를 복용하는 환자에게 이 약 투여 시 신중해야 합니다. 트라마돌과 선택적 세로토닌 재흡수 억제제를 병용 시 발작 및 세로토닌증후군을 포함한 이상반응 위험이 증가됩니다.
- 생명에 치명적인 호흡 억제 및 사망이 트라마돌을 투여한 소아에서 발생하였습니다. 트라마돌 및 코데인을 활성 대사에의 노출을 증가시킬 수 있는 CYP2D6 억제작용을 기반으로 다사 가변성에 영향을 받습니. 트라마돌 또는 코데인에 대한 시판 후 보고에 따르면 12세 미만 소아는 트라마돌의 호흡 억제 효과에 영향을 받기 쉬운 것으로 보습니. 특히 편도절제술 및/또는 아데노이드절제술 후 통증에 대하여 오프오이드로 치료를 받는 폐쇄성 수면무호흡증이 있는 소아는 호흡 억제 효과에 민감할 수 습니. 생명에 치명적인 호흡 억제 및 사망에 대한 위험은 다음과 같습니다.
 - 이 약은 12세 미만 소아에게 투여하지 않습니다.
 - (1) 이 약은 편도절제술 및/또는 아데노이드절제술을 받은 18세 미만 소아에게 수술 후 관리 목적으로 투여하지 않습니다.
- 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 피합니다. 위험인자는 수술 후 상태, 폐쇄성 수면무호흡증, 비만, 중대한 폐질환, 신경근질환 및 호흡 억제를 유발하는 다른 약물의 병용투여와 같은 호흡저해와 관련 있는 조건들을 포함합니다.
- (4) 신장, 심장, 신장 기능의 저하 및 동시에 수반되는 질환과 다양한 약물치료가 더 자주 일어날 수 있으므로 노인 환자에서 이 약의 투여를 신중히 고려해야 하며, 특히 노인 환자는 가장 짧은 기간 동안 가장 낮은 용량에 대하여 오프오이드 과량 투여 증상 및 위험에 대하여 환자, 보호자 및 간병인에게 알려야 합니다.

- 트라마돌은 경제중등도 생명에 치명적인 수준의 M1이 노출된 CYP2D6 기질에 대한 초고속 대사에서 코데인과 같이 다형성 대사에 영향을 받습니. 코데인의 초고속 대사인 수유부로 인해 모유로 배양되는 수유는 수증으로 노출된 수유 유아에서 최소 한 건의 사망이 보고되었습니다. 이 약을 투여한 초고속 대사자인 어머니로부터 수유 유아는 잠재적으로 높은 수준의 M1이 노출되어 생명에 치명적인 호흡 억제를 경험했습니 수 있습니다.

6. 약물상호작용

- MAO 억제제를 투여 받고 있는 환자 또는 최근 14일 이내에 투약한 경력이 있는 환자에서의 이 약의 병용 투여는 발작 및 세로토닌 증후군의 위험의 증가로 금기해야 합니다(2. 다음 환자에게는 투여하지 마십시오·형 참조). 동물시험에서 MAO 억제제와 트라마돌을 병용 시 시험동물의 사망 수가 증가되었습니다.
- 트라마돌과 선택적 세로토닌 재흡수 억제제를 병용 시 발작 및 세로토닌 증후군을 포함한 이상반응 위험이 증가합니다. 선택적 세로토닌 재흡수 억제제를 복용하는 환자에게 이 약을 투여하면 이상반응의 징후를 모니터링해야 합니다.
- 키르미제피판과 병용 시 트라마돌의 혈장 농도 감소로 인하여 트라마돌 전통 효과 및 작용 시간이 유의하게 감소할 수 습니. 키르미제피판이 트라마돌 대사를 증가시키고, 트라마돌의 발작 발생 위험을 증가시킬 수 있으므로 병용을 금합니다.
- 트라마돌은 CYP2D6에 의해 대사에 대사됩니다. 키니딘은 CYP2D6의 선택적 억제제로써 트라마돌과 키니딘의 병용투여는 트라마돌의 농도를 증가시키고 M1의 농도를 감소시킵니. 이러한 현상의 임상적 중요성은 아직 불명입니다. 인해 간 다이크로토중 생체와 약물상호작용 시험에서 트라마돌은 키니딘 대사에 영향을 나타내지 않았으며, 플루옥세틴, 파록세틴, 이미트립릴린과 같은 CYP2D6 저해제와의 병용투여는 트라마돌 대사를 일부 저해하였습니.
- 케토라콜로이드와 같이 CYP3A4를 저해하는 것으로 알려진 기타 약물들은 트라마돌의 대사 (N-디메틸화)를 저해할 수 있으며, 활성 O-디메틸화 대사에의 대사 또한 저해할 수 습니. 이러한 상호작용의 임상적 의미에 대해서는 연구된 바 없습니다.
- 아세트아미노펜의 흡수 속도는 메트포르라마이드 또는 톨메라돈으로 증가될 수 있으며 콜레스테라민으로 흡수가 감소될 수 있습니다.
- 이 약과 발노디아제핀과 약물, 다른 마약성 진통제, 전신마취제, 페도타진계 약물, 신경안정제, 수면제, 삼환계 항우울제, 신경근차단제, 또는 알코올을 포함한 다른 중추신경 억제제를 병용투여하면 추가적인 중추신경작용이 유발되고, 호흡억제, 저혈압, 깊은 진통, 또는 혼수, 식욕부진 등 중추신경억제증이 증가될 수 습니. 따라서 이러한 약물과 병용투여하는 경우에는 27시간 약물 중 하나, 또는 둘 다 용량을 감량해야 합니다.
- 이 약과 중추신경 억제제의 병용이 필요한 경우에는 최저 유효용량으로 최단기간 동안 처방하여야 하고 호흡 억제와 진동의 징후와 증상에 대하여 면밀하게 추적관찰하여야 합니다.
- 이 약과 오후면 유사약물을 병용할 경우에는 INR(International Normalized Ratio, 국제제정상화 비율) 증가 비율이므로, 의학적으로 적절할 경우 프로트롬빈 시간을 정기적으로 평가하도록 합니다.

7. 소아 및 노인에 대한 투여

- 트라마돌을 투여하는 소아에서 생명에 치명적인 호흡 억제 및 사망이 발생하였습니. 일부 보고된 사례에서 편도절제술 및/또는 아데노이드절제술을 받은 후에 발생하였으며 이 중 한명의 트라마돌의 초고속 대사자인 것으로 입증되었습니다(예: 시드프록P450 중증효소 2D6(CYP2D6) 유전자형 다중 부족). 특히 수면 후 호흡음이 있는 소아는 호흡 억제 효과에 민감할 수 습니. 생명에 치명적인 호흡 억제제 및 사망에 대한 위험 인자에서 이 약의 투여를 신중히 고려해야 합니다.
- (1) 이 약은 12세 미만 소아에게 투여하지 않습니다.
- (2) 이 약은 편도절제술 및/또는 아데노이드절제술을 받은 18세 미만 소아에게 수술 후 관리 목적으로 투여하지 않습니다.
- (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 피합니다. 위험인자는 수술 후 상태, 폐쇄성 수면무호흡증, 비만, 중대한 폐질환, 신경근질환 및 호흡 억제를 유발하는 다른 약물의 병용투여와 같은 호흡저해와 관련 있는 조건들을 포함합니다.
- 간, 신장, 심장 기능의 저하 및 동시에 수반되는 질환과 다양한 약물치료가 더 자주 일어날 수 있으므로 노인 환자에서 이 약의 투여를 신중히 고려해야 합니다.

8. 임부 및 수유부에 대한 투여

- 임부에 대한 적절한 임상시험은 실시된 바 없으며, 태아에 대한 안전성은 확립되어 있지 않았습니. 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 부인에는 저용량의 유약성이 위험성을 상화한다고 판단되는 경우 투여합니다. 임신 중(약 28-40)은 다른 아편제를 장기적으로 사용한 경우, 신생아 금단 증후군이 발생할 수 있으며, 특히 임신 후기(36-40주)에서 위험이 증가합니다.
- 이 약은 수유부에 투여하지 않습니다. 트라마돌 100mg을 정맥으로 단일 투여한 이후 16시간 내에 모유로 축적된 농도는 트라마돌 100mcg(수유 부용량의 0.1%), M1 27mcg(모유량의 0.03%)이었습니다. 트라마돌 및 그 활성대사체(M1)는 모유에 존재합니다. 이 약력이 수유 유아 또는 모유 생산에 미치는 영향에 대해 미지하는 습니. M1은 트라마돌 보다 더 강력하게 유-오프오이드 수용체에 결합합니다. 발표된 연구에서 출산 후 초)에 수유하는 트라마돌 투여의 초유에는 트라마돌 및 M1이 보고되었습니다. 트림들의 초고속 대사자인 여성은 예상보다 더 높은 혈청 M1 수치를 초래할 수 있으며 모유 속의 더 높은 이 M1 수 치로 인해 수유 유아에 위험할 수 습니. 정상적인 트라마돌을 대사하는 여성에서 모유로 분비된 마미들의 양은 적고 복용량에 의존적입니다. 이 약으로 치료하는 동안 수유 여성의 배대 진통 및 호흡 억제를 포함한 중대한 이상반응 위험에 대하여 환자에게 알려야 합니다.
- 모유를 통해 이 약이 수유 유아에게 노출될 경우 과다 진통 및 호흡 억제 효과에 관할해야 합니다. 수유부가 오프오이드