

울트라뉴정

(아세트아미노펜 /트라마돌염염)

원료약품 및 그 분량 : 1정 중

- 유효성분 : 아세트아미노펜(KP) 325.0mg
- 유효성분 : 트라마돌염염(KP) 37.5mg
- 기타 첨가제 : 스테아르산마그네슘, 오프드라이이 노랑(85F42D08), 저지축하이드록시프로필셀룰로스, 크로스포빅, 포비돈

성상: 연한 노랑색의 장방형 필름코팅정제

효능·효과 : 중등도~중증의 급·만성 통증

용법·용량

1. 12세 이상의 소아 및 성인:

용량은 환자의 통증 정도 및 치료 반응에 따라 조절한다. 초최용량으로 2정 투여를 권장하며, 그 이후 투여 간격은 최소 6시간으로 하되, 1일 8정을 초과하지 않도록 한다. 유효한 최저용량을 가능한 한 짧은 기간동안 투여한다. 이 약을 필요 이상 장기간 투여하지 않도록 하며, 질병의 특성 및 심한 정도에 의해 장기간 투여가 필요한 경우, 정기적인 모니터링을 실시하여 이 약의 지속투여 여부를 확인하도록 한다.

2. 노인:

통상적인 성인 용량을 투여하도록 한다. 단, 75세 이상의 노인에게 트라마돌을 경구 투여시 트라마돌의 소실반감기가 17% 증가하였으므로 최소 6시간 이상 간격으로 이 약을 투여하도록 한다.

3. 신장신환자:

중등도 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 dial시 매우 천천히 제거되기 때문에, 투석 후 진통효과 유지를 위해 이 약을 재투여할 필요가 있다.

4. 간질환자:

중등도의 간부전 환자에게는 투여 간격을 연장하여 투여하는 것을 신중히 고려하도록 한다. 중증의 간부전 환자에게는 이 약을 투여하지 않도록 한다.

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 발포성급성 전신성 발진성 고열 물집증(AGEP), 스티븐스-존슨 증후군(SJS), 독성 표피 괴사증候群(TEN)과 같은 중대한 피부반응이 보고되었고, 이러한 중대한 피부반응은 치명적일 수 있다. 따라서 이러한 중대한 피부반응의 징후에 대하여 환자에게 충분히 알고고, 이 약 투여 후 피부발진이나 다른 과민반응의 징후가 나타나면 즉시 복용을 중단하도록 하여야 한다.

3)트라마돌을 권장용량 범위 내에서 투여받은 환자에서 발작이 보고된 바 있으며, 권장용량 이상 투여시 발작의 위험은 증가되는 것으로 나타났다. 트라마돌을 다음의 약물과 병용시 발작의 위험은 증가된다.

- 선택적 세로토닌 재흡수 억제제 (SSRI 항우울제 또는 선택적5-HT2A-항agonist)
- 삼환계 항우울제 (TCAs) 및 다른 삼환계 약물 (예, 시클로벤자프린, 프로메타진 등)
- 다른 마약류

트라마돌은 다음의 약물과 병용시 발작의 위험을 증가시킬 수 있다.

- MAO (Monoamine Oxidase) 억제제

- 신진에이저

- 발작 역치를 낮출 수 있는 약물

간질 환자, 발작 병력자 또는 발작에 대한 위험인자 (머리 상해, 대사장애, 알코올 또는 약물 금단 환자, 중추신경계 감염)가 있는 환자에서 경련 발작의 위험이 증가될 수 있다.

4)트라마돌 투약 환자에서 드물게 치명적인 아나필락시양 반응이 보고된 바 있다.

5) 급성 및 중증 기전지 천식 환자를 마약성 진통제로 대체하면 생명을 위협하는 호흡저해의 위험이 증가된다. 이 약을 해당 환자군에 투여할 때 모니터링이 가능하거나 심폐소생 장비가 구비된 곳에서 투여되어야만 한다. 이 약을 호흡 억제 위험이 있는 환자에게 투여시 주의하도록 하며, 다른 비마약성 진통제 사용을 고려하도록 한다.

6)트라마돌과 알코올 또는 벤조다이제핀계 약물을 포함하는 중추신경억제제제의 병용투여는 깊은 진정, 호흡억제, 혼수 및 사망을 초래할 수 있다. 이러한 위험성 때문에, 이 약과 중추신경억제제의 병용 투여는 적절한 대체 치료방법이 없는 환자의 경우에 한하여 치명하도록 한다. 이 약과 중추신경억제제의 병용투여가 결정되면 최저유용량으로 최단기간 처방하도록 하고 호흡억제 및 진정의 징후와 독성에 대해 환자를 면밀히 추적 관찰하도록 한다.

7)두개내압이 증가된 환자나 머리상에 환자에서 이 약의 투여는 마약성 진통제의 호흡억제 효

과로 아산화탄소 저류와 2차적인 뇌척수액의 압력 증가로 인해 이러한 증상이 심각하게 나타날 수 있다.

8) 트라마돌은 모르핀類(μ-opioid)의 정신적, 육체적 의존성을 유발할 수 있다. 9) 간손상 : 이 약에는 아세트아미노펜 및 트라마돌이 함유되어 있다. 아세트아미노펜은 때로 간손상 및 사망을 초래하는 급성 간부전과 관련이 있으며, 대부분의 간손상은 다른 아세트아미노펜 제품과 함께 복용하여 일일 4,000 밀리그램을 초과하였을 때와 관련이 있으므로 사용시 주의한다. 특히 간장애 환자는 반드시 의사와 상의한 후 복용하여야 한다.

10) CYP2D6 고소속 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 고소속 대사자로 알려진 환자에 대해서는 대체 약제, 용량 감소 및/또는 트라마돌 과량 복용 징후 (예: 호흡 억제)에 대한 모니터링의 빈도 증가 등을 권고한다. 이 약의 권장 용량에서도 고소속 대사자의 생명을 위협하거나 치명적인 호흡억제 또는 과량투여시 증상을 나타낼 수 있다(10. 과량투여 시의 처치 - 1) 트라마돌 참조).

11) 트라마돌의 호흡억제 고소속 대사 및 소아에서 생명을 치명적인 호흡 억제에 대한 또 다른 위험인자 : 생명을 위협하는 호흡 억제 및 사망이 트라마돌을 투여한 소아에서 발생하였다. 일부 보고된 사례들은 소아가 편도절제술 및/또는 아데노이드절제술을 받은 후에 발생하였으며, CYP2D6 다형성으로 인한 트라마돌의 고소속 대사자일 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.

12) 이 약은 수면무호흡증후군(중추수면무호흡을 포함)과 저산소성(수면 관련 저산소증 포함)을 야기할 수 있으며, 발생 위험은 용량 의존적으로 증가한다. 수면무호흡증 발생 증은 기존 증상 악화 여부 를 지속적으로 평가해야 하며, 이 경우 약물 용량을 서서히 감할 경우 증상은 중단하는 것을 고려해야 한다.

13) 이 약의 사용 시 매우 드물게 자나트름혈증(자)이 보고되었으며, 대체로 고령자 및/또는 자나트름혈증을 초래할 수 있는 약물을 병용하고 있는 경우 등 취약 위험요인이 있는 환자에서 보고되었다. 몇몇의 보고에서 이 자나트름혈증은 항이노분자분비이상증후군 (SIADH)의 결과인 것으로 나타나므로 이 약의 중단과 적절한 치료 (예: 수분 제한)로 회복되었다. 취약 위험 요인이 있는 환자에 대해서는 이 약의 치료 동안 자나트름혈증의 징후 및 증상에 대한 모니터링을 권고한다.

2. 다음 환자에게는 투여하지 말 것

1) 이 약의 성분과 과민성 있는 환자 2) 알코올, 수면제, 중추작용진통제, 마약성 진통제 또는 항장성신 약물 등 중추신경계 작용약물을 중독 환자 3) 심한 호흡억제상태 환자(가벼운 호흡억제가 나타날 수 있다). 4) 두부손상, 뇌의 병변이 있는 경우로 의식회복의 위험이 있는 환자 5) MAO억제제를 투여받고 있는 환자 또는 최근 14일 이내에 투약한 경향이 있는 환자 6) 아소화성상염, 심한 혈액이상 환자 7) 심한 간장애, 심한 신장애, 심한 신기능부전 환자 8) 수유부 9) 12세 미만의 소아, 10) 편도절제술 및/또는 아데노이드절제술을 받은 18세 미만 소아에서 수술 후 관리 11) 아스피린 천식(아스테로이드성 소염진통제에 의한 천식)발작 유발되는 그 병력이 있는 환자 12) 모니터링 장비 또는 심폐소생 장비가 구비되지 않은 곳에서 급성 및 중증 기전지 천식환자 13) 알코올로 중독되지 않은 간질 환자

3. 다음 환자에게는 신중히 투여할 것

1) 모르핀 병용 또는 반복투여 환자(동일상염을 가버른 모르핀 길항작용이 인정되었으므로 금단증상을 일으킬 수 있다.) 2) 마약성 진통제, 마취제, 최면제, 폐노치아진, 신경안정제, 진정제 등과 같은 중추신경계 억제제에 병용 환자 3) 담도질환 환자(복통)실혈에 대하여 대량투여하는 경우 오디괄약근을 수축했다. 4) 간장애 환자(동물 실험에서 혈청GOT, GPT 활성치의 상승을 보이는 수가 있다.) 5) 신장장애 환자 6) 음주 환자 7) 마약성 진통제에 과민증 환자 8) 간질 환자 또는 발작 발생 가능성이 있는 환자 9) 소아상태, 원인모름 이유로 인한 의식 변화상태 환자

4. 이상반응

1) 이 약의 위약 대조 임상시험 중 이 약 투여군에서 1% 이상의 비율로 보고된 이상반응

신체/기관분류	이상반응
대사 및 영양장애	식욕부진
정신장애	불면, 우울증
신경계장애	어지러움, 두통, 혼수
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, 방향감각 장애, 혼란, 비정상적인 공포, 약물 남용, 환각, 금단증후군
신경계장애	불안, 신경과민, 감정 불안정, 도취감, 성욕 감소, 수면 장애, 착란, 방향감각 장애, 혼란, 비정상적인 공포, 약물 남용, 환각, 금단증후군
위장관장애	구역, 구토, 변비, 구내건조, 설사, 소화불량, 복통, 복부불편감, 방귀
피부 및 피하조직 장애	소양증, 발한, 발진
전신장애 및 투여부위 상태	피로
혈관장애	홍조
신경계장애	신경항진, 빈맥
시각 장애	시력장애, 저혈압
호흡기, 지혈압	호흡기, 흉부 및 종격 이상
호흡기, 흉부 및 종격 이상	호흡곤란, 이후 건조

신체/기관분류	이상반응
간담도 장애	간 효소 증가
피부 및 피하조직 장애	전신 소양증, 식은땀
신장 및 비뇨기 장애	배뇨 장애
상지 및 윗방 장애	발기부전
전신장애 및 투여부위 상태	무력증, 흉통, 감정 비정상, 오한, 흉부 불편감, 권태감, 약물금단증후군, 감동, 신진, 열감
심혈상 수치	체중감소, 혈중 크레아티닌 증가

3) 트라마돌의 임상시험/시판후 조사에서 확인된 이상반응

신체/기관분류	이상반응
면역계 장애	아나필락시 반응, 스티븐스-존슨 증후군, 독성표피괴사증후
정신장애	불안정감장애에 영향, 설만, 자살감념
신경계장애	근육긴장항진증, 운동장애, 세로토닌증후군, 언어장애
시각 장애	산동
혈관 장애	기립성 저혈압
간담도 장애	간염
전신장애 및 투여부위 상태	보통장애
심혈상 수치	프로트롬빈 시간 상승

4) 아세트아미노펜의 임상시험/시판후 조사에서 확인된 이상반응과 관련하여 알레르기 반응 (주로 피부 발진) 또는 아세트아미노펜에 대한 2차성 과민반응이 드물게 보고되었으나, 일반적으으 알콜 또는 중독 후 회복되었다. 필요한 경우 증상 치료가 실시되었다. 혈소판 감소증과 부갑상선기능을 포함한 혈액장애가 보고된 바 있으나, 대부분의 아세트아미노펜과 관련된 것은 아니다. 아세트아미노펜을와파린 유사물질과 같이 투여할때 때 프로트롬빈혈증을 일으킬 수 있음을 나타내는 여러 보고가 있다.

4.2. 시판 후 이상반응

1) 다음의 시판 후 이상반응이 확인되었다: 자나트름혈증/항이노호르몬분비이상증후군, 고정 발진(fixed eruption) 2) 다음의 재사용을 위하여 6년 동안 37,967명의 환자를 대상으로 실시한 시판 후 조사결과 이상반응의 빈도(혈중농도는 알코올과 인과관계와 상관없이 4.57%(1,737명/37,967명, 2,501건)로 보고되었다. 아반응은 구역, 변비, 구토 등의 소위7개 이상반응이 총 1,391건(3.66%)으로 가장 많았고, 현기증, 두통, 두통의 순환계 유해사례가 563건(1.48%), 전신이상(1,499건(0.39%), 정신장애 149건(0.39%), 피부 및 피부의 순환계 1052건(0.28%), 혈액계 31건(0.08%), 신장 및 비뇨기계 28건(0.07%), 순환기계 28건(0.07%), 호흡기계 21건(0.06%), 심혈관계 1건 및 기타 432건(0.11%)로 조사되었다. 이 약과의 이과관계를 배제할 수 없는 약물이 이상반응 발현율은 4.14%(1,573명/37,967명, 2,244건)이었다. 주된 약물이상반응으로는 구역 1.49%(567명/37,967명), 두통 0.95%(358명/37,967명)이며, 그 밖에 1% 미만으로 보고된 이상반응을 기별로 분류하면 다음과 같다. (1)전신이상: 무력증, 피로, 발열, 부종, 흉통, 경직, 실신 (2) 심혈관계: 울혈성 심부전 (3) 신경계: 현기증, 두통, 현훈, 혼미, 편두통, 진전, 지각이상, 긴장항진, 편두통약화, 불수면의 수축, 경련 (4) 순환계: 호흡곤란, 현기증, 운동성 불균형, 기침, 기관지염 (5) 신장 및 비뇨기계: 배뇨장애, 뇨저류, 빈뇨, 신장기능 수치이상, 단백뇨 (6) 피부 및 피부부위: 소양증, 발진, 발한증후, 두드러기 (7) 순환기계: 구역, 구토, 소화불량, 복통, 변비, 구내건조, 설사, 언어곤란, 방귀, 허부증, 타액증후, 작열안 진행, 식도암전환, 위암전환, 대장신장색소, 물결질, 담낭염 (8)정신장애: 졸음, 불면증, 식욕감퇴, 불안, 우울증, 신경과민, 감정 불안정, 환각, 인지증 (9) 혈관계: 빈혈, 헤모글로빈감소, 적혈구감소, 백혈구감소, 백혈구증가, 혈소판감소 (10) 순환기계: 심장항진, 고혈압, 부정맥, 빈맥, 고혈압성뇌, 대동맥확장 (11) 기타: 하혈, 골골사체비율 감소, 체중감소, 이명, 오한, 영양이상증, 대박동증, 알레르기비염, 비출혈, 비정상시야, 담도암 진행, 담도 이물감, 간암전환, 간기능 이상, 중대한 약물이상반응은 간기능이상, 담낭염, 마비성장색소증, 혼미등이 각 1례씩 보고되었으며, 예상치 못한 약물이상반응으로 담낭염, 물결질, 마비성장색소증, 신장기능수치이상(BUN,CRP상승), 타액증후, 하혈이 차례씩 보고되었다. 특정한 환자인 신장애 환자를 대상으로 한 조사에서 나타난 약물이상반응은 발현율은 6.25%(11명/178명, 166건)이었으며, 주된 약물 이상반응은 구역 및 현기증이 각 4건(2.27%)씩 이었다. 중대한 약물이상반응과 예상하지 못한 이상반응은 없었다. 특정한 환자인 간장애 환자를 대상으로 한 조사에서 나타난 약물이상반응 발현율은 6.63%(22명/332명, 36건)이었으며, 주된 약물이상반응은 구역 12.23(6.1%), 현기증 6.21(1.81%) 이었다. 중대한 약물이상반응은 마비성 장색소증, 담낭염, 구내염, 구내지 1건(0.30%)씩 이었고, 예상하지 못한 이상반응은 마비성 장색소증과 담낭염 각 1건이었다.

3) 국내 시판 후 조사기간 동안 자발적으로 보고된 중대한 이상반응은 구역 3건, 현훈, 흉통과 각 2건, 혼미, 편두통, 언어장애, 의식소실, 신근경색증의 재발, 저혈압, 구토, 소화불량, 착란, 다발성 경기부전 이나발라시, 의도적인 과량 복용이 21건씩 총 23건으로, 이에는 불합리한 규모의 입구집단으로부터 보고되었으나 그 빈도 및 이 약의 인과관계를 확실히 추정하기가 어렵다.

4) 또한 국내 시판 후 조사기간 동안 5,566명을 대상으로 사용성적 조사 이의 별도로 실시한 시판 후 임상 시험 결과, 예상치 못한 약물이상반응은 0.01(0.04%), 기술통관각 1건(0.02%)씩 총 3건이 보고 되었다. 5) 이 약을 투여하기 전 치료약제(진통제) 투여력이 있는 환자에서는 투여없이 있는 경우에도 마비 이상반응 발현율이 통계적으로 유의하게 높게 나타났다(5.92% vs 3.75%, p<0.001). 또한, 일 평균투여량이 4그램 이상 조사대상자에서 이상반응 발현율은 8.35%(289/3460명)로 2그램 이상 4그램 미만 투여한 환자군 4.36%(1325/30419명)보다 이상반응 발현율이 통계적으로 유의하게 높게 나타났다.(p<0.001)

5. 일반적주의

1)경련용량을 초과하여 투여하지 않도록 하며, 다른 트라마돌 또는 아세트아미노펜 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 투여시 권장 용량에서 또 나약성, 신체적 의존성 및 심리적 의존성이 나타날 수 있다. 이 약을 처방하기 전에, 환자의 마약성 진통제에 대한 의존성 및 다른 위험을 평가해야 하며, 이러한 행동이 나타나지나 이 약을 투여 받는 모든 환자들에 대하여 해야 한다. 물질 남용 (마약이나 알코올 남용 또는 중독 포함) 또는 정신 질환 (예: 주요 우울증)의 위험이 있거나 가족력이 있는 환자에서는 위험이 증가한다. 이 약은 마약성 진통제 환자에게 사용되어야만 한다. 이전에 다른 마약성 진통제에 의존했던 일부 환자에서 트라마돌은 신체 의존성이 재발하는 것으로 나타났다. 약물남용 가능성이나 의존성의 위험이 있는 환자들은 신중히 관찰해야 단기간 투여하도록 한다. 트라마돌은 마약성 진통제 의존성 환자들의 대체 약물로 적절하지 않으며, 아편작용 약물이나 모피제 에서의 경정적 차단효과로 인하여 진통효과 감소와 금단증상 발생 위험이 있으므로 병용사용은 권장되지 않는다.

3) 이 약의 투여를 갑자기 중단할 경우 불안, 발한, 불면, 경직, 두통, 구역, 진전, 설사, 상기도 증후군, 입도 혼란, 신경과민, 운동과다증, 위장관 증상 등과 같은 금단증상이 나타날 수 있다. 옹합발작, 심한 불안, 환각, 지각이상, 이명, 비정상적인 중추신경계 반응 또한 매우 드물게 보고되었다. 임상경험상 약용량을 감감해 가며 중단할 경우 금단증상이 완화될 수 있다.

4) 트라마돌 투여 환자에서 드물지만 중대하고 치명적인 아나필락시상 반응을 포함하여 두드러기, 발진, 기관지진동, 중독적 피부괴사 및 스티븐스-존슨 증후군 등의 알러지 반응이 보고된 바 있다. 코데인과 다른 마약성 진통제와 아나필락시 양 반응 병행이 있는 환자에서 그 위험이 증가될 수 있으므로 이 약을 투여하지 않는다. 과민반응의 증상이 나타나면 즉시 의학적 도움을 받도록 환자에게 권고한다.

5) 발작 가능성이 있거나 발작 역치를 낮추는 기타 약물, 특히 선택적 세로토닌 재흡수 억제제, 삼환계 항우울제, 항정신병약, 중추작용 진통제 또는 코스미취제를 투여한 환자에게 트라마돌 투여시 경련이 보고된 바 있으나, 알콜로 조절된 간질환자나 간질 가능성이 있는 환자는 꼭 필요한 상황에서만 이 약을 투여해야 한다.

6) 만성 알코올 중독자에게 과다한 아세트아미노펜 투여로 간독성이 증가될 수 있다. 간장애 환자에게 이 약의 투여를 권장하지 않는다.

7) 간기능 부진 환자에게 대하 이 약의 약동학 및 내약성에 대해 사항을 밝히 없다. 트라마돌과 아세트아미노펜은 주로 간에서 대사된다. 중증의 간장애 환자는 이 약의 사용을 권장하지 않는다.

8) 신부전 환자에게 대하 트라마돌과 아세트아미노펜의 복합제에 대해 시험된 바 없다. 트라마돌의 사용 경험으로 신기능 부전 환자에서 트라마돌과 활성 대사체 M1의 배설 정도와 배설률이 감소될 수 있다. 크레아티닌 청소율이 30mL/min 미만인 환자의 경우 이 약의 투여간격을 12시간 마다 2정을 초과하여 투여하지 않도록 한다.

9) 트라마돌을 장기투여할 경우에는 의존성의 가능성을 전적으로 배제하기 어려우므로 투여기간을 조정하거나 일시적으로 휴약기간을 가진다.

10) 한 연구에서 엔푸루렌과 산화질소로 일반 마취제인 트라마돌을 사용하였을 때 수술중 마취가 깨지는 경우가 여러번 있는 것으로 보고되었. 추가 처방을 요청하지 않은 수술 마취제 중 트라마돌의 사용을 피해야 한다.

11) 이 약은 투여시 세로토닌 억제제에 병용하는 환자에게 이 약 투여시 신중해야 한다. 트라마돌과 선택적 세로토닌 재흡수 억제제를 병용 시 발작 및 세로토닌증후군을 포함한 이상반응 위험이 증가한다.

12) 신장애 치명적인 호흡 억제 및 사망이 트라마돌을 투여한 소아에서 발생하였다. 트라마돌 및 코데인은 활성 대사체인 호흡을 증가시킬 수 있는 CYP2D6 유전형을 기반으로 대사 기반생에 영향을 받는다. 트라마돌 또는 코데인에 대한 시판 후 보고된 따르면 12세 미만 소아는 트라마돌의 호흡 억제 효과에 영향을 받기 쉬운 것으로 보인다. 특히 편도절제술 및/또는 아데노이드절제술 후 통증을 다하여 오프이도 치명적인 호흡 억제 및 사망에 대한 위험이 더 높을 수 있다. 생명을 위협하는 호흡 억제 및 사망에 대한 위험이 더 높을 수 있다.

(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 상향화하고 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 신대, 폐쇄성 수면무호흡증, 빈맥, 중대한 폐질환, 신경근질환 및 호흡 억제를 유발하는 다른 약물과의 병용투여와 같은 호흡저해와 관련 있는 조건들을 포함한다.

(4) 성인과 같이 소아에게 오프이도도 처방할 때 의료진문가는 가장 짧은 기간 동안 가장 낮은 효과적인 용량을 투여해야 하므로 오프이도 과량 투여 및/또는 위약에 대하여 환자에게 교육해야 할 필요가 있다.

13) 트라마돌은 잠재적으로 생명을 치명적인 수준의 M1이 노출된 CYP2D6 유전형에 대한 고소속 대사자인 코데인과 같이 다형성 대사로 인해 영향을 받는다. 코데인의 고소속 대사자인 수유모에 대해 모유나 모르핀이 높은 수준으로 노출될 수 있으므로 수유에서 최소 한 건의 모니터링이 필요하다. 이 약을 투여한 고소속 대사자인 어머니로부터 수유 유아는 잠재적으로 높은 수준의 M1이 노출되어 생명을 치명적인 호흡 억제를 경험하였을 수 있다.

6. 약물상호작용

1) MAO억제제 (예: 페닐진, 트랄라시프르민, 리넨졸리드)

가. 작용: 약물효과가 상승(additive) 또는 동반작용(synergistic) 된다.
b. 임상적 영향: MAO억제제를 투여 받고 있는 환자 또는 최근 14일 이내에 투약한 경향이 있는 환자에서서의 이 약의 용량을 더욱 낮출 시, 세로토닌 증후군의 위험의 증가로 급기해야 한다. (2 다음 환자에게는 투여하지 말 것 참조). MAO억제제와 오프이오드의 상호작용으로 인해 세로토닌 증후군 또는 오프이오이드 독성이 나타날 수 있다.
c. 조치: MAO억제제를 투여 중이거나 투여 중단한지 14일 이내인 환자는 이 약을 사용하지 않는다.

2) 세로토닌 작용성(serotonergic) 약물 (예: 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(SSRI), 세로토닌 2A-레세프티노르핀 재흡수 억제제(SNRIs), 삼환계 항우울제(TCA), 트립탄류, 5-HT3 수용체 길항제, 미티라진, 트라조돈 등) 세로토닌 신경전달억제 영향을 미치는 약물(시클로세린, 메타실로폰 등 골격근을 수축시키는 약물)

가. 작용: 약물효과가 상승(additive) 또는 동반작용(synergistic) 된다.
b. 임상적 영향: 세로토닌 증후군 또는 동반작용(synergistic) 된다.

가. 작용: 약물효과가 상승(additive) 또는 동반작용(synergistic) 된다.
b. 임상적 영향: 세로토닌 증후군 또는 동반작용(synergistic) 약물을 병용 시 발작 및세로토닌 증후군을 포함 한 유해사례 위험이 증가한다.

c. 조치: 세로토닌 작용성(serotonergic) 약물을 병용하는 환자에게 이 약을 투여할때는 이상반응의 징후를 모니터링 하며 주의를 한다. 세로토닌 증후군이 의심되면 이 약 투여를 중단한다.

3) CYP3A4 유도제 (예: 리팜핀, 카르바마제핀, 페니토인)

가. 기전: CYP3A4 유도는 트라마돌의 대사속도를 증가시킨다.
b. 임상적 영향: 이 약과 CYP3A4 유도제 병용투여 시 트라마돌의 혈중 농도가 감소되어, 트라마돌에 신체적 의존성이 있는 환자에게서 치료효과 감소 또는 금단증상의 위험이 나타날 수 있다. CYP3A4유제 투여를 중단하면 해당 효과(가장 심함)도 혈중 트라마돌 농도가 증가한다. 이는 치료효과와 이상반응을 증가 또는 역전시킬 수 있으며 중증의 호흡 억제, 발작, 세로토닌 증후군을 초래할 수 있다.

c. 조치: 이 약과 CYP3A4 유도제의 병용투여가 필요하면 이 약의 용량을 줄여야 하며 이 약의 용량 줄이를 고려한다. 오프이오이드 금단 증후군에 대하여 환자를 관찰한다. CYP3A4유제 투여를 중단하면 이 약의 감량을 고려하고, 발작, 세로토닌 증후군, 진정 및 호흡억제의 징후에 대하여 환자를 관찰한다. 카르바마제핀과 병용시 트라마돌의 혈중 농도 감소로 인하여 호흡억제의 빈도를 줄이고 사용 시 이의 유의하게 감소할 수 있다. 카르바마제핀이 트라마돌 대사를 증가시키고, 트라마돌의 발작 발생 위험을 증가시킬 수 있으므로 병용은 권장되지 않는다.

4) CYP2D6 저해제 (예: 퀴넨, 플루세틴, 파록세틴, 아미트립릴린, 부프로피온)
a. 기전: CYP2D6 저해제는 트라마돌의 대사속도를 감소시킨다.
b. 임상적 영향: 이 약과 CYP2D6 저해제 병용투여 시, 특히 이 약의 안정적인 용량에 도달 후 CYP2D6 저해제를 투여할때는 트라마돌의 혈중 농도가 증가될 수 있고 세로토닌 증후군에 대한 신체적 의존성이 더 높게 간격하며, 발작, 세로토닌 증후군, 진정 및 호흡억제의 징후에 대하여 환자를 관찰한다. 카르바마제핀과 병용시 트라마돌의 혈중 농도 감소로 인하여 호흡억제의 빈도를 줄이고 사용 시 이의 유의하게 감소할 수 있다. 카르바마제핀이 트라마돌 대사를 증가시키고, 트라마돌의 발작 발생 위험을 증가시킬 수 있으므로 병용은 권장되지 않는다.

5) CYP2D6 저해제 (예: 퀴넨, 플루세틴, 파록세틴, 아미트립릴린, 부프로피온)
a. 기전: CYP2D6 저해제는 트라마돌의 대사속도를 감소시킨다.
b. 임상적 영향: 이 약과 CYP2D6 저해제 병용투여 시, 특히 이 약의 안정적인 용량에 도달 후 CYP2D6 저해제를 투여할때는 트라마돌의 혈중 농도가 증가될 수 있고 세로토닌 증후군에 대한 신체적 의존성이 더 높게 간격하며, 발작, 세로토닌 증후군, 진정 및 호흡억제의 징후에 대하여 환자를 관찰한다. 카르바마제핀과 병용시 트라마돌의 혈중 농도 감소로 인하여 호흡억제의 빈도를 줄이고 사용 시 이의 유의하게 감소할 수 있다. 카르바마제핀이 트라마돌 대사를 증가시키고, 트라마돌의 발작 발생 위험을 증가시킬 수 있으므로 병용은 권장되지 않는다.

감소하고 혈중 M1 농도가 증가한다. 이는 치료효과를 증가 또는 연장시킬 수 있는 한편 오프이오이드 독성 관련 이상반응을 증가시킬 수 있으며, 치명적인 호흡 억제를 유발할 가능성도 있다.

c. 조치: 이 약과 CYP2D6 저해제의 병용투여가 필요하다면, 오프이오이드 금단증상, 발작, 세로토닌 증후군 등의 이상반응에 대하여 환자를 면밀히 관찰한다. CYP2D6 저해제 투여가 중단되면, 안정적인 약물효과를 얻 을 때까지 이 약을 감량하는 것을 고려한다. 호흡억제, 진정 등의 유해사례에 대하여 환자를 면밀히 관찰한다.

5) CYP3A4 저해제 (예: 에리스로마이신 등 매크로라이드계 항생제, 케토코나졸 등 아졸계 항진균제, 리토나비르 등 프로테아제 억제제)

a. 기전: CYP3A4 저해제는 트라마돌의 대사속도를 감소시킨다.
b. 임상적 영향: 이 약과 CYP3A4 저해제의 병용투여는 트라마돌의 혈중 농도를 증가시킬 수 있고 CYP2D6를 통한 대사 및 M1의 혈중 농도를 증가시킬 수 있다. CYP3A4 저해제 투여를 중단한 후에는 해당 효과가 감소되어 혈중 트라마돌 농도가 감소한다. 이는 오프이오이드 효과를 감소시키고 트라마돌에 신체적 의존성이 있는 환자에서 오프이오이드 금단 징후와 증상을 감소시킬 수 있다.

c. 조치: 이 약과 CYP3A4 저해제의 병용투여가 필요한 경우, 안정적 약물 효과를 얻 을 때까지 이 약의 감량을 고려한다. 특히 이 약의 안정적인 용량에 도달하였 후 CYP3A4 저해제를 투여하였을 시, 발작, 세로토닌 증후군 등 중증 유해사례, 치명적인 증상을 초래 할 수 있으므로 병용 투여를 중단한 후에는 해당 효과(가장 심함)도 혈중 트라마돌 농도가 증가한다. 이는 치료효과와 이상반응을 증가 또는 역전시킬 수 있으며 중증의 호흡 억제, 발작, 세로토닌 증후군을 초래할 수 있다.

c. 조치: 이 약과 CYP3A4 저해제의 병용투여가 필요한 경우, 안정적 약물 효과를 얻 을 때까지 이 약의 감량을 고려한다. 특히 이 약의 안정적인 용량에 도달하였 후 CYP3A4 저해제를 투여하였을 시, 발작, 세로토닌 증후군 등 중증 유해사례, 치명적인 증상을 초래 할 수 있으므로 병용 투여를 중단한 후에는 해당 효과(가장 심함)도 혈중 트라마돌 농도가 증가한다. 이는 치료효과와 이상반응을 증가 또는 역전시킬 수 있으며 중증의 호흡 억제, 발작, 세로토닌 증후군을 초래할 수 있다.

c. 조치: 이 약과 CYP3A4 저해제의 병용투여가 필요한 경우, 안정적 약물 효과를 얻 을 때까지 이 약의 감량을 고려한다. 특히 이 약의 안정적인 용량에 도달하였 후 CYP3A4 저해제를 투여가 중단되면, 안정적인 약물 효과에 도달할 때까지 이 약용량을 고려하고, 오프이오이드 금단 징후와 증상에 대하여 환자를 관찰한다.