

규격	180×340mm
변경사항	2021. 12월 / I9073-03

분류번호 : 114

전문의약품

트라코머세미서방정

【원료약품 및 그 분량】 1정 중
• 유효성분 : 아세트아미노펜(KP)..... 325mg
• 유효성분 : 트라마돌염산염(BP)..... 37.5mg
* 기타 첨가제 : 스테아르산마그네슘, 오파드코II노란색(B5F420033), 저지화하도특식포로필셀룰로오스, 콜로이드성아산화규소, 크로스폴록산, 포비돈, 히포로멜로오스

【성상】 연한 노란색의 원형 서방성 필름코팅정

【효능·효과】 중등도~중증의 급,만성 통증

【용법·용량】

성인 : 용량은 환자의 통증 정도 및 치료 반응에 따라 조절한다. 초회용량으로 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 특성 및 심한 정도로 인해 장기간 투여가 필요한 경우, 정기적인 모니터링을 실시하여 이 약의 부작용 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 투여 시 트라마돌의 소살빈반감기가 17% 증가하였으므로 최소 12시간 이상 간격으로 이 약을 투여하도록 한다.

신장매환자 : 신장매환자에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않으므로, 투여를 권장하지 않는다.

간장매환자 : 간장매환자에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않으므로, 투여를 권장하지 않는다.

【사용상 주의사항】

1. 경고

1) 매일 세잔 이상 정기적으로 술을 마시는 사람이 이 약이나 다른 해열진통제를 복용해야 할 경우 반드시 의사 또는 약사와 상담해야 한다. 이러한 사람이 이 약을 복용하면 간손상이 유발될 수 있다.

2) 아세트아미노펜을 복용한 환자에서 매우 드물게 급성 전신성 발진성 농포증(급성 전신성 발진성 피부발진증)(AGEP), 스티븐스존슨 증후군(SJS), 독성 표피 괴사증候(TEN)과 같은 중대한 합병증이 보고되었고, 이러한 중대한 피부반응은 치명적일 수 있다. 따라서 이러한 중대한 피부반응의 징후에 대해 환자들에게 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 투여 시 발작의 위험은 증가되는 것으로 나타났다.

트라마돌을 다음의 약물과 병용시 발작의 위험은 증가된다.
- 선택적 세로토닌 재흡수 억제제 (SSRI 항우울제 또는 식욕감퇴제)
- 삼환계 항우울제 (TCAs) 및 다른 삼환계 약물 (예, 시알로메틸프린, 프로메타딘 등)
- 다른 마약류

트라마돌은 다음의 약물과 병용시 발작의 위험을 증가시킬 수 있다.;

- MAO (Monoamine Oxidase) 억제제

- 신진기완제

- 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 경질 발작의 위험이 증가될 수 있다.

트라마돌 투약 환자에서 드물게 치명적인 아나필락시스 반응이 보고된 바 있다.
4) 급성 및 중증 기관지 천식 환자를 아세트아미노펜 치료하곤 생명을 위협하는 호흡저하의 위험이 있다. 이 약을 해당 환자군에 투여할 때 모니터링이 가능하거나 심폐소생 장비가 구비된 곳에서 투여하여야만 한다. 이 약을 호흡 억제 위험이 있는 환자에서 투여시 주의하도록 하 며, 다른 비아편계 진통제 사용도 고려하도록 한다.

5) 트라마돌과 알코올 또는 벤조다이아제핀과 약물을 포함하는 중추신경억제제제의 병용투여는 깊은 혼수, 호흡억제, 혼수 및 사망을 초래할 수 있다. 이러한 위험성 때문에, 이 약과 중추신경억제제를 병용투여는 적절한 치료방법이 없는 환자의 경우에 한하여 처방하도록 한다. 이 약과 중추신경억제제의 병용투여가 결정되면 최저유효용량으로 최대한 긴 처방기간 처방하도 록 하고 호흡억제 및 진정의 징후와 중증에 대해 환자를 면밀히 추적 관찰하도록 한다.

7) 두개골내압이 증가된 환자나 머리상해 환자에서 이 약의 투여는 아편제제의 호흡억제 효과로 이산화탄소 저류와 2차적인 뇌척수액의 압력 증가로 인해 이러한 증상이 심각하게 나타날 수 있다.

8) 트라마돌은 모르핀형(μ-opioid)의 정신적, 육체적 의존성을 유발할 수 있다.
9) 간독성 : 이 약에는 아세트아미노펜 및 트라마돌이 함유되어 있다. 아세트아미노펜은 때로 간 이식 시 술을 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 상담한 후 복용하여야 한다.
10) CYP2D6 고소독 대사자인 환자는 다른 환자들에 비해 트라마돌을 0.4할당제제제 (M1)로 보다 빠르고 완전하게 대사시킬 수 있다. 이 빠른 대사는 예상보다 더 높은 혈청 M1 농도 를 초래할 수 있고 이는 호흡 억제 위험을 증가시킬 수 있다. CYP2D6 고소독 대사자로 알려진 환자에 대해서는 대체 약제, 용량 감소 및/또는 트라마돌을 병용 투여 (예: 호흡 억제)에 대한 모니터링의 빈도 증가 등을 권고한다.

11) 트라마돌의 고소독 대사 및 소아에서 생명에 치명적인 호흡 억제에 대한 또 다른 위험인자 : 생명에 치명적인 호흡 억제 및 사망이 트라마돌을 투여한 소아에서 발생하였다. 일부 보 고된 사례들은 소아가 편도절제술 및/또는 아데노이드절제술을 받은 후에 발생하였으며, CYP2D6 다형성으로 인한 트라마돌의 고소독 대사자인 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 위험인자 를 갖고 있는 12세 ~ 18세 소아에게 투여를 피한다.

12) 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 보고되었다. 몇몇의 보고에서 이 저나트륨혈증은 항나트리오르보닌이상증후군(SIADH)의 결과 인 것으로 나타났으며 이 약의 중단과 적절한 치료 (예: 수분 제한) 후 회복되었다. 취약 위험 요인 있는 환자는 환자에 대해서는 이 약의 치료 동안 저나트륨혈증의 징후 및 증상에 대한 모니토링을 권고한다.

2. 다음 환자에게는 투여하지 말 것

1) 이 약의 성분에 과민성이 있는 환자 2) 알코올, 수면제, 중추작용진통제, 아편제 또는 항정신신 약물 등 중추신경계 작용약물 중독 환자 3) 심한 호흡억제상태 환자(가벼운 호흡억제가 나타날 수 있다.) 4) 두부손상, 뇌의 병변이 있는 경우로 의식혼탁의 위험이 있는 환자 5) MAO억제제를 투여받고 있는 환자 또는 14일 이내에 투약한 경험이 있는 환자 6) 소화성 궤양, 심한 혈액이성 환자 7) 심한 간장애, 심한 신장장애, 심한 신기능부전 환자 8) 수두류 9) 12세 미만인의 소아 10) 편도절제술 및/또는 아데노이드절제술을 받은 18세 미만 소아에서 수술 후 환리 11) 아사피린 천제(아세틸살리도산 소염진통제)에 의한 전신발작 유발또는 그 병력이 있는 환자 12) 모니터링 장비 또는 심폐소생 장비가 구비되지 않은 곳에서와 급성 및 중증 기 관지 천식환자 13) 약물로 조절되지 않는 간질 환자

3. 다음 환자에게는 신중히 투여할 것

1) 모르핀 병용 또는 반복투여 환자(동물실험에서 가벼운 모르핀 길항작용이 인정되었으므로 금 단증상을 일으킬 수 있다.) 2) 아편제제, 마취제, 최면제, 폐노지아진, 신경안정제, 진정제 등 급성 중추신경계 억제제 중독 환자 3) 담도질환 환자(중독증상등에 대해 투여하였는 경우 오디발만 근을 수축한다.) 4) 간장애 환자(동물을 실험하여 혈청GOT, GPT, 혈청치의 상승을 보이는 수가 있다.) 5) 신장애 환자 6) 음주 환자 7) 아편에 과민증 환자 8) 간질 환자 또는 발작 발생 가능성이 있는 환자 9) 속삭제, 원인모름 이유로 인한 의식 변화상환자 환자

4. 이상반응

4.1. 이상반응

1) 과민증 - 속 등의 과민증상이 나타날 경우에는 투여를 중지한다. 2) 전신장애 - 무력증, 피로, 흥분, 두통, 혼동, 경직, 실신, 금단증상이 나타난다. 3) 순환기계 - 때때로 고혈압, 고혈압 약화, 저혈압, 부정맥, 심계항진, 빈맥이 나타난다. 4) 중추신경계 및 말초신경계 - 현기, 두통, 진전, 때때로 운동실조, 경련, 간경화증, 편두통, 편두통 약화, 불수면의 수축, 지각이상, 혼미, 헛기침이 나타난다. 5) 소화기계 - 복통, 변비, 설사, 소화불량, 방귀, 구내진조, 구역, 구토, 때때로 연하곤란, 헛배림 (melena), 하부증상이 나타난다. 6) 정신과적 장애 - 식욕감퇴, 불안, 착란, 도취, 불면증, 심한편, 환청, 때때로 강박증, 이인증, 우울증, 약발남용 및 의욕, 강경 불만인, 환 각, 발기부전, 악몽, 비정상적인 사고가 나타난다. 7) 혈액계 - 때때로 빈혈이 나타난다. 8) 호흡기 계 - 때때로 호흡곤란이 나타난다. 9) 비뇨기계 - 때때로 빈혈이 나타난다. 4) 호흡기 계 - 때때로 소양증, 발진, 발한, 두드러기 증가 11) 기타 - 간기능 이상, 체중증가, 이명, 비정상적인 시야, 오한이 나타난다. 트라마돌/아세트아미노펜의 임상시험에서는 보고된 바 없다. 이 복합제에 더 많은 환자들에게 사용되었는 트라마돌염산염 및 아세트아미노펜의 임상시험결과 시판 후 조사에서 관련이 있는 것으로 보고된 기타 이상반응들은 다음과 같다.

1) 트라마돌염산염
혈관편만, 기립성 저혈압, 식욕, 사해, 심근허약, 폐부종, 호흡기증상 (호흡곤란, 기관지경련, 천명, 혈관신성저수), 알러지 반응(아나필락시스 등 두드러기, 스티븐스-존슨 증후군), 식욕 변화,

운동허약, 호흡기 억제, 인지 가능 이상, 집중곤란, 우울증, 자살경향, 간염, 간 기능 부전과 위장 관 출혈, 또한 간경, 활동, 인지 및 감각능 변화를 포함한 다양한 정신 부작용이 개인에 따라 다 른지 나타날 수 있다. 실험실검사에서 크레아티닌과 간기능 검사를 포함한 실험실적 검사의 수치가 증가되었다는 보고가 있으며, 드물게 프로트롬빈 시간 상승을 포함하여 외파린 작용변화가 밝혀졌다. 트라마돌을 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(SSRIs)와 MAOIs와 같은 세로토닌 제제와 병용시 세로토닌 증후군(정신상태 변화, 반사항진, 발열, 열림실진 진전, 흥분, 발한, 발작, 혼수, 빈맥, 착란, 운동실조, 근경련, 설사 등이 포함)이 보고되었다. 인과관계는 확립되지 않았지 만 신체의 약화가 보고된 바 있으며, 마약중단 중 나타나는 것과 유사하게 금단증상이 나타날 수 있다. 트라마돌을 포함하는 제제의 시판후 경험에서 드물게 설마, 충동, 산로, 언어장애가 보 고되었고 매우 드물게 운동장애가 보고되었다. 트라마돌을 복용한 환자에서 매우 드물게 저혈당 증이 보고되었다. 대부분은 영아 또는 신부전을 포함하는 주된 위험요인이 있는 환자이거나 노인환자에서 보고되었다. 당뇨병환자에게 트라마돌을 처방할 때는 주의를 기울이고, 투여를 시작거나 중환할 경우는 혈당치를 더 자주 모니터링하는 것이 바람직할 수 있다. 트라마돌을 복용 한 환자에서 매우 드물게 저나트륨혈증 및/또는 항나트리오르보닌이상증후군 (SIADH) 이 보고 되었으며, 대체로 고령이거나 저나트륨혈증을 초래할 수 있는 약물을 병용하고 있는 등의 취약 위험요인이 있는 환자에서 보고되었다.

2. 아세트아미노펜
알레르기 반응 (주로 피부 발진) 또는 아세트아미노펜에 대한 2차성 과민반응이 드물게 보고되었으나, 일반적으로 약물 투여 중단 후 회복되므로, 필요한 경우 증상 치료가 실시되었다. 혈소 판 감소증과 무혈구구증을 포함한 혈액장애가 보고된 바 있으나 아세트아미노펜을 포함한 것 은 아니다. 아세트아미노펜을 와파린 유사물질과 같이 투여했을 때 저프로트롬빈혈증을 일으킬 수 있음을 나타내는 여러 보고가 있다. 다른 연구에서는 프로트롬빈 시간은 변하지 않았다.

4.2. 트라마돌/아세트아미노펜 서방정의 이상반응

1) 만성 혹은 반복 환자를 대상으로 실시한 무작위배정, 위약대조, 평행군 이중 눈가림 임상시험(n=245)에서 이상반응으로 인해 조기 투여를 중단한 환자는 위약군 6명(5.00%), 이 약 군에서 24명(19.20%)이었다. 이상반응은 총 169명의 피험자에서 발생하였고, 이중 약 125명중 104명(83.20%)과 위약 투여군 120명중 65명(54.17%)에서 발생하였다. 중대한 이상반응은 총 4건(동맥경화증, 심근도 비정상, 크레아티닌포스포키나제 증가, 우방암 각 1건)이 보고되었으며, 모두 임상적으로 관찰된 없는 것으로 판단되었다. 발생한 모든 이상반응은 각 이 약 과의 인과관계를 배제할 수 없는 이상반응 발현율은 73.6%(92명/125명, 236건)이었다. 또한 다른 트라마돌/아세트아미노펜 서방정의 활성성분트라마돌/아세트아미노펜 복합정, 평행군 임상 시험(n=218)에서 이상반응은 총 104명에서 발생하였고, 이 중 이 약 투여군으로 110명중 49명 (43.64%, 118건), 대조약 투여군은 108명 중 56명(51.85%, 107건)에서 발생하였다. 또한, 시험 약과의 인과관계를 배제할 수 없는 이상약물반응 발현율을 분석한 결과, 이 약 투여군은 42.73%(47/110명, 112건)으로, 대조군은 48.15%(52/108명, 98건)이었다. 2) 오피움 환자를 대 상으로 국내에서 실시한 임상시험 중 2% 이상의 빈도보다 높은 다른 이상반응들은 다음과 같다: 가려움 증, 구역, 구토, 두드러기, 두통, 빈맥, 소화불량, 식욕감, 식욕감소, 어지러움, 졸음, 갈증, 구강 건조증, 다한증, 발진, 배조증상, 복통, 불면증, 3) 임상시험 중 이 약 투여군에서 보고된 이상반 응을 발현기관별로 나열하면 다음과 같다. (매우 흔하게 : 10% 이상, 흔하게 : 1% 이상 10% 미 만, 때때로 : 0.1% 이상 1% 미만)

1) 감염 및 가성증 침입 : 때때로- 발핵색증, 비염, 코인두염
2) 근골격 및 결합조직 장애 : 흔하게- 사지통증 / 때때로- 관절통, 근경련, 근육쇠약, 근육통
3) 눈의 장애 : 때때로- 시야흐림, 결막염
4) 면역계 장애 : 때때로- 면역억제감소
5) 신경계 장애 : 매우 흔하게- 어지러움, 졸음 / 흔하게- 두통, 불면증
때때로- 감각이상, 동통성증, 미각이상, 불수면적 근수축, 진전, 편두통
6) 신장 및 요로계 장애 : 흔하게- 배뇨장애, 혈뇨
때때로- 질은뇨, 배뇨장애, 배뇨감, 빈뇨
7) 위장관 장애 : 매우 흔하게- 구역, 빈맥, 구토, 소화불량
흔하게- 구강건조증, 복부통증, 복부불편감, 복부팽만, 상복부불편감
때때로- 상복부통증, 소화성궤양, 설사, 두통
8) 일반 장애 : 매우 흔하여 상태 : 흔하게- 기침, 가슴불편감, 열골부종, 오한, 발열
때때로- 말초부종, 무력증
9) 피부 및 피하조직 장애 : 매우 흔하게- 가려움증
흔하게- 다한증, 두드러기, 발진, 식은땀
10) 혈관 장애 : 때때로- 찬발, 혈압변동
11) 호흡계, 흉곽 및 중격장애 : 흔하게- 호흡곤란 / 때때로- 기침, 목물
12) 기타 : 흔하게- 노적혈/양성 / 때때로- 혈당이상, 두근거림, 혈당 불규칙, 우방암, 상해

4.3. 트라마돌/아세트아미노펜 일반정의 국내 시판 후 조사 결과

1) 국내에서 재사용을 위하여 6년 동안 37,967명의 환자를 대상으로 실시한 트라마돌/아세트아미노펜 일반정의 시판 후 조사결과 이상반응의 발현률증상은 약물과의 인과관계와 상관없이 4.57%(1,737명/37,967명, 2.501%)로 보고되었다. 이상반응은 구역, 변비, 구토 등의 소위약이개 이상반응이 총 1,391건(3,686%)으로 가장 많았고, 한기증, 두통 등의 신경계 위약상제에 563건 (1.48%), 전신이상미 149건(0.39%), 정신계 이상 149건(0.39%), 피부 및 부속기관이 105건 (0.28%), 혈액계 312건(0.08%), 신장 및 비뇨기계 282건(0.7%), 순환기계 282건(0.7%), 호흡기 계 212건(0.06%), 심혈관계 12건 및 기타 43건(0.11%)로 조사되었다. 트라마돌/아세트아미노펜 일 반정의와 인과관계를 배제할 수 있는 약물이상반응 발현율은 4.14%(1,573명/37,967명, 2,244 건)이었다. 주된 약물이상반응으로는 구역 1.49%(567명/37,967명), 한기증 0.95%(358명 /37,967명)이며, 그 밖에 1% 미만으로 보고된 이상반응을 기관별로 분류하면 다음과 같다.

1) 전신이상 : 무력증, 피로, 발열, 부종, 흥분, 경직, 실신
2) 심혈관계 : 울혈성 심부전
3) 신경계 : 한기증, 두통, 현훈, 혼미, 편두통, 진전, 지각이상, 간경화증, 편두통약화, 불수면의 수축, 경련

4) 호흡기계 : 호흡곤란, 천식, 운동성호흡곤란, 기침, 기관지염
5) 신장 및 비뇨기계 : 배뇨장애, 뇨저류, 빈뇨, 신장기능 수치이상, 빈뇨
6) 피부 및 부속기관 : 소양증, 발진, 발한증상, 두드러기
7) 소화기계 : 구역, 구토, 소화불량, 복통, 변비, 구강건조, 설사, 언어곤란, 방귀, 하부증, 타액증가, 직장안정형, 식도운동장애, 위양전열, 마비성 장폐색증, 말초직 담낭염

8) 정신장애 : 졸음, 불면증, 식욕감퇴, 불안, 우울증, 신경과민, 감정 표현장애, 환각, 이인증
9) 혈액계 : 빈혈, 해모글로빈증, 적혈구감소, 백혈구감소, 백혈구증가, 혈소판감소
10) 순환기계 : 심계항진, 고혈압, 저혈압, 빈맥, 고혈압약화, 맥박정규화
11) 기타 : 하혈, 골다세포증상, 제증감소, 이명, 오한, 열성기동증, 대퇴통증, 알레르기성 비염, 비출혈, 비정상적인 담도암 진행, 뇌의 미물감, 간염진행, 간기능 이상
중대한 약물이상반응은 간기능이상, 담낭염, 피부발진, 마비성 장폐색증, 혼미발증 3 1례씩 보고되었으며, 예상치 못한 약물이상반응으로 담낭염, 피부발진, 마비성장폐색증, 신장기능이상(BUN/Cr/상승), 타액증가, 하혈이 각각씩 1회씩 발생하였다. 특정한 환자인 신장애 환자를 대상으로 한 조사에서 나타난 약물이상반응 발현율은 6.25%(11명/176명, 165건) 이었으며, 주된 약물 이상반응은 구 역 및 한기증이 각 4건(2.27%)씩 이었다. 중대한 약물이상반응과 예상하지 못한 이상반응은 없 었다. 특수한 환자인 간장애 환자를 대상으로 한 조사에서 나타난 약물이상반응 발현율은 6.63%(22명/332명, 36건)이었으며, 주된 약물이상반응들은 구역 12건(3.61%), 한기증 6건(1.81%) 이었다. 중대한 약물이상반응은 마비성 장폐색증, 담낭염, 2기근 이상 각 1건(0.30%)씩 이었고, 예상하지 못한 이상반응은 마비성 장폐색증과 담낭염 각 1건씩이었다.

2) 국내 시판 후 조사기간 동안 자발적으로 보고된 중대한 이상반응으로 구역 3건, 현훈, 호흡곤란 각 2건, 혼미, 편두통, 어지럼제, 의식소실, 신장기능장애, 저혈, 저혈압, 소화불량, 착란, 다발성 장기부전, 아나필락시스, 의도적인 과량 복용을 가진제 23건으로, 이는 불확실한 규모의 연구구분단으로부터 보고되었으며, 그 빈도 및 이 약의 인과관계를 확실 히 추정하기가 어렵다. 3) 또한 국내 시판 후 조사기간 동안, 총 5,666명의 대상으로 사용성 조 조사 이의 빈도도 실시한 시판 후 임상시험 발현율은 인과관계와 상관없이 10.09% (442/4,382명, 총 587건)로 보고되었다. 이 중 중대한 이상사례의 발현율은 0.05%(2/4,382명, 2건)로 1명(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 보고되었으 며, 통증증 0.3%(3/978명, 3건), 근골격통증 0.2%(2/978명, 2건), 무력증, 일과성통증, 상지통증, 배통, 기억력장애, 위장장애, 호파부족, 방항간격변동, 인면통증 각 0.1%(1/978명, 1건)으로 조사되었다. 이 중, 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 이상사례 발현율은 0.3% (3/978명, 총 3건)로 기억력장애, 호파부족, 인면통증 0.1%(1/978명, 1건)가 보고되었다.

1-2) 국내에서 재사용을 위하여 4년 동안 4,382명을 대상으로 실시한 중등도~중증의 급·만 성 통증에 대한 시판 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, 2건)로 통증증, 두통, 일과성 허혈발작 각 0.02%(1/4,382명, 1건), 이 약과 인과관계를 배 제할 수 있는 중대한 이상사례는 보고되지 않았다. 예상하지 못한 이상사례의 발현율은 인과관 계와 상관없이 0.52%(23/4,382명, 총 23건)로 보고되었고, 가슴쓰림 0.25%(11/4,382명, 11 건), 상생열의 위장장애 0.09%(4/4,382명, 4건), 급성위염, 감기, 상기도감염, 전신쇠약, 열, 일과성 허혈발작, 동통증, 구기병 각 0.02%(1/4,382명, 1건)로 조사되었다. 이 중, 이 약과 인과관계를 배제할 수 있는 예상하지 못한 이상사례 발현율은 0.39%(17/4,382명, 총 17건)로 전신쇠약 0.23%(10명/4,382명, 10건), 상생열의 위장장애 0.09%(4/4,382명, 4건), 급성위염, 가슴쓰림, 구기병 0.02%(1/4,382명, 1건)가 보고되었다.

2) 재사용 이상사례 분석결과 결과 : 이 약에 대한 국내 재사용 이상사례 및 자발적 부작용 보고자료를 국내 시판 후조사 등 모든 의약품에 대상으로 보고된 이상사례 보고자료와 재사용 시점에서 통합평가한 결과, 다른 모든 의약품에 보고된 이상사례에 비해 이 약에서 통계적으 로 유의하게 많이 보고된 이상사례는 없었다.

5. 일반적 주의

1) 경증통증을 초과하여 투여하지 않도록 하며, 다른 트라마돌 또는 아세트아미노펜 제제와 병 용 투여하지 않도록 한다. 2) 이 약은 트라마돌을 주성분으로 함유한다. 이 약의 진통 효과의 일 부는 이 약의 주성분인 트라마돌의 mu-아편계 수용체 결합으로 인해 작용한다. 아편제제를 반복 투여시 권장 용량에서 초과, 내약성, 신체적 의존성 및 심리적 의존성이 나타날 수 있다. 이 약을 처 방하기 전에, 환자의 아편제제에 대한 의존성 및 남용 위험을 평가해야 하며, 이러한 행동이 나타 나는지 이 약을 투여 받는 모든 환자들을 모니터링 해야 한다. 물질 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 아편제 제에 의존했던 일부 환자에서 트라마돌은 신체 의존성이 재발하는 것으로 나타났다. 약물남용 가 능성이나 의존성의 위험이 있는 환자들은 신중히 관찰하여 21일간 투여하도록 한다. 트라마돌은 아편 의존성 환자들의 대체 약물로 적절하지 않으며, 아편작용 약물이나 모르핀의 금단증상을 억 제하지 못한다. 아편양 작용제-길항제 (날부린, 부부라워린, 펜타조신)와 병용시 수용체에서의 경 정적 차단효과로 인하여 진통효과 감소와 금단증상 발생 위험이 있으므로 병용사용은 권장되지 않 는다. 3) 이 약의 투여를 갑자기 중단할 경우 불안, 발한, 불면, 경직, 동통, 구역, 진전, 설사, 상 기도 증후군, 이명, 흥분, 신경과민, 운동과동증, 위장관 증상 등과 같은 금단증상이 나타날 수 있 다. 공황발작, 심한 불안, 환각, 지각이상, 이명, 비정상적인 중추신경계 반응 또한 매우 드물게 보고되었다. 임상경험상 약용량을 감량해 가며 중단할 경우 금단증상이 완화될 수 있다. 4) 트라 마돌 투여 환자에게 중대한 아나필락시스양 반응을 포함하여 두드러기, 발진, 기관지 증상, 졸동적 피 부부상 및 스티븐스-존슨 증후군 등의 알러지 반응이 보고된 바 있다. 코데인과 다른 아편제제에 아나필락시스양 반응을 보이는 환자에게서 그 위험이 증가될 수 있다. 5) 발작 가능성이 있다 발 작 역치를 낮추는 기타 약물, 특히 선택적 세로토닌 재흡수 억제제, 삼환계 항우울제, 항정신병 약, 중추작용 진통제 또는 국소마취제를 투여한 환자에게 트라마돌 투여시 경향이 보고된 바 있 다. 약물로 조절된 간질환자나 간질 가능성이 있는 환자는 꼭 필요한 상황에서만 이 약을 투여하 야 한다. 6) 만성 알코올 중독자에게 과다한 아세트아미노펜 투여로 간독성이 증가될 수 있다. 간 장애 환자에게 이 약의 투여를 권장하지 않는다. 7) 간기능 부전 환자들에 대한 이 약의 약독학 및 내약성에 대해 시험한 바 없다. 트라마돌과 아세트아미노펜은 주로 간에서 대사된다. 트라마돌 염산염/아세트아미노펜 일반정의 중등도의 간부전 환자에게는 투여 간격을 연장하여 투여하는 것 을 신중히 고려하고 중증의 간장애 환자에게는 투여를 권장하지 않는다. 8) 신부전 환자들에 대 한 트라마돌과 아세트아미노펜의 독성에 대해 시험한 바 없다. 트라마돌의 사용 경험으로 신기 능 부전 환자에서 트라마돌과 활성 대사제 M1의 배설 정도와 배설률이 감소할 수 있다. 트라마 돌염산염/아세트아미노펜 일반정의 경우 크레아티닌 청소율이 30mL/min 미만인 환자의 경우 이 약의 투약간격을 12시간 마다 2정을 초과하여 투여하지 않도록 한다. 9) 트라마돌을 장기투여 할 경우에는 의존성의 가능성을 전적으로 배제하기 어려우므로 투여 기간을 조정하거나 일시적으 로 휴약기간을 가진다. 10) 한 연구에서 엔부루렌과 실험실소로 일반 마취증 트라마돌을 사용하였 을 때 수술중 마취가 억제되는 경우가 증가되는 것으로 보고되었다. 수야 정도가 마취효과에 약 한 수준의 마취 중 트라마돌의 사용을 피해야 한다. 11) 선택적 세로토닌 재흡수 억제제를 병용하 는 환자에게 이 약 투여 시 신중해야 한다. 트라마돌과 선택적 세로토닌 재흡수 억제제를 병용 시 발작 및 세로토닌증후군을 포함한 이상반응 위험이 증가한다. 12) 생명에 치명적인 호흡 억제 및 사망이 트라마돌을 투여한 소아에서 발생하였다. 트라마돌을 투여받은 코데인은 활성 대사제의 노출을 증가시킬 수 있는 CYP2D6 유전자형에 기인으로 대사 가변성에 영향을 받는다. 트라마돌을 받은 코데인에 대한 시판 후 보고에 따르면 12세 미만 소아는 트라마돌의 호흡 억제 효과에 영향을 받 기 쉬운 것으로 나타났다. 특히 편도절제술 및/또는 아데노이드절제술 후 통증을 치료하기 위해 소아 으로 치료를 받는 폐쇄성 수면무호흡증이 있는 소아는 호흡 억제 효과에 민감할 수 있다. 생명에 치명적인 호흡 억제 및 사망에 대한 위험은 다음과 같다. (1) 이 약은 12세 미만 소아에게 투여하 지 않는다. (2) 이 약은 편도절제술 및/또는 아데노이드절제술을 받은 18세 미만 소아에게 수술 후 관리 목적으로 투여하지 않는다. (3) 유익성이 위험성을 상회한다고 판단되는 경우를 제외하는 는 트라마돌의 호흡 억제 효과에 대한 민감성을 증가시키는 또 다른 위험인자를 갖고 있는 12세 ~ 18세 청소년의 경우 이 약의 투여를 피한다. 위험인자는 수술 후 상태, 폐쇄성 수면무호흡증, 비만, 중대한 폐질환, 신경근질환 및 호흡 억제를 유발하는 다른 약물과의 병용투여와 같은 호흡 저하와 관련 있는 조건들을 포함한다. (4) 성인과 같이 소아에게 오피오이드를 처방할 때 의료전 문가는 가장 짧은 기간 동안 가장 낮은 효과적인 용량을 투여하여 하야 오피오이드와 과량 투여 중 상 위험에 대하여 환자, 보호자 및 간병인에게 알려야 한다. 13) 트라마돌은 잠재적으로 생명 에 치명적인 수준의 M1이 노출된 CYP2D6 6기형에 대한 초소독 대사자에서 코데인과 같이 다중 성 대사에 영향을 받는다. 코데인의 초소독 대사자인 수유부 또는 모자나 모 모르핀이 높은 수 준으로 노출된 수유 유아에서 최소 한 건의 사망이 보고되었다. 이 약을 투여한 초소독 대사자인 어머니로부터 수유 유아에는 잠재적으로 높은 수준의 M1이 노출되어 생명에 치명적인 호흡 억제를 경험하였을 수 있다. 14) 오피오이드 진통제는 주의 깊은 관찰과 글루코코르티코이드 대체요법을 필요로 하는 가역적 투약 부전을 때때로 유발할 수 있다. 급성 또는 만성 부전 부전의 증상은 중 증 복통, 구역, 구토, 저혈압, 폐도의 피로감, 식욕감소 및 체중감소를 포함한다.

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 환자에 는 투여하지 말 것 참조). 동물시험에서 MAO 억제제와 트라마돌을 병용시 시험동물의 사망 수 가 증가되었다. 2) 트라마돌과 선택적 세로토닌 재흡수억제제를 병용 시 발작 및 세로토닌 증후 군을 포함한 이상반응 위험이 증가된다. 선택적 세로토닌 재흡수 억제제를 복용하는 환자에게 이 약을 병용할 때는 이상반응의 징후를 모니터링 하여 주의 한다. 3) 카르비마제핀과 병용시 트라 마돌의 혈장 농도 감소로 인하여 트라마돌 진통 효과 및 작용 시간이 유의하게 감소할 수 있다. 카르비마제핀이 트라마돌 대사를 증가시키고, 트라마돌의 발작 발생 위험을 증가시킬 수 있으 므 병용을 금한다. 4) 트라마돌을 CYP2D6에 의해 대사제 M1으로 대사된다. 퀴니딘은 CYP2D6 의 선택적 억제제로서 트라마돌과 퀴니딘의 병용투여는 트라마돌의 농도를 증가시키고 M1의 농 도를 감소시킨다. 이러한 현상의 임상적 중요성은 아직 모른다. 인해 간 마이코졸 중증의 약물 상호작용 시험에서 트라마돌은 퀴니딘 대사에 영향이 나타나지 않았으며, 플루옥세틴, 파록세틴, 아미트리프릴린과 같은 CYP2D6 저해제와의 병용투여는 트라마돌의 대사를 일부 저해하였다. 5) 케토코나졸과 에리스로마시인과 같이 CYP3A4를 저해하는 것으로 알려진 기타 약물들은 트라 마돌들의 사이 (N-디메틸화)를 저해할 수 있고, 활성 O-디메틸화 대사제에 대한 저해할 수 있다. 이러한 상호작용의 임상적 의미에 대해서는 연구된 바 없다. 6) 아세트아미노펜의 흡수 속도는 메트포르민과도 일치 또는 동태적으로 증가될 수 있으며, 메트포르민과도 흡수가 감소될 수 있다. 7) 가 이 약과 벤조다이제핀과 약물, 다른 마약성 진통제, 전신마취제, 페노티딘계 약물, 신 경안정제, 수면제, 삼환계 항우울제, 신경근육이완제, 또는 알코올을 포함한 다른 중추신경억제제 를 병용투여하면 추가적인 중추신경억제작용이 유발되고, 호흡억제, 저혈압, 깊은 진전, 또는 혼 수, 사망과 같은 중추신경억제작용이 증가될 수 있다. 따라서 이러한 약물과 병용투여하는 경우에 는 2가지 약물 중 하나, 또는 둘 다 용량을 감량해야 한다. 이 약과 중추신경억제제의 병용이 필요한 경우에는 최저유효용량으로 최대한기간 처방하여야 하고 호흡억제와 진정의 징후와 증상에 대하여 면밀하게 추적관찰하여야 한다. 8) 이 약과 와파린 유사약물을 병용할 경우에는 INR(International Normalized Ratio, 국제표준화된 비율) 증가 보고가 있으므로, 의학적으로 적 절할 경우 프로트롬빈 시약을 정기적으로 평가하도록 한다.

7. 소아 및 노인에 대한 투여

1) 트라마돌을 투여받은 소아에서 생명에 치명적인 호흡 억제 및 사망이 발생하였다. 일부 보고된 사례에서 편도절제술 및/또는 아데노이드절제술을 받은 후에 발생하였으며 이 중 한명은 트라마 돌의 초소독 대사자인 것으로 입증되었다(예, 시트코팩450 중등호소 2D6(CYP2D6) 유전자의 다 중 복제). 특히 소아 무호흡증이 있는 소아는 호흡 억제 효과에 민감할 수 있다. 생명에 치명적인 호흡 억제 및 사망에 대한 위험은 다음과 같다. (1) 이 약은 12세 미만 소아에게 투여하지 않 는다. (2) 이 약은 편도절제술 및/또는 아데노이드절제술을 받은 18세 미만 소아에게 수술 후 관 리 목적으로 투여하지 않는다. (3) 유익성이 위험성을 상회한다고 판단되는 경우를 제외하는 는 트라 마돌의 호흡 억제 효과에 대한 민감성을 증가시키는 또 다른 위험인자를 갖고 있는 12세 ~ 18세 청소년의 경우 이 약의 투여를 피한다. 위험인자는 수술 후 상태, 폐쇄성 수면무호흡증, 비만, 중 대한 폐질환, 신경근질환 및 호흡 억제를 유발하는 다른 약물과의 병용투여와 같은 호흡저하와 관련 있는 조건들을 포함한다. 2) 간, 신장, 신장 기능의 저하 및 동시에 수반되는 다양한 약물질환이 더 자주 일어날 수 있으므로 노인환자에서 이 약의 투여를 주의하여야 한다.

8. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부에 대한 적절한 임상시험은 실시된 바 없으며, 태아에 대한 안전성은 확립되어 있지 않았 다. 임부 또는 임신하고 있는 가능성이 있는 부인에는 치료상의 유익성이 위험성을 상회한다고 판단되는 경우 투여한다. 임신 중 이 약 또는 다른 아편제를 장기적으로 사용할 경우, 신생아 금 단 증후군이 발생할 수 있으며, 특히 임신 후기(28~40주)에서 위험이 증가한다. 2) 이 약은 수유 부에게 투여하지 않는다. 트라마돌 100mg을 정맥으로 단일 투여한 이식 16시간 내에 모유로 축 적된 농도는 트라마돌 100mcg(수유부 복용량의 0.1%), M1 27mcg이었다. 트라마돌 및 그 활성 대사제(M1)는 모유에 존재한다. 이 약물이 수유 유아 또는 모유 생산에 미치는 영향에 대한 데이 터 없다. M1은 트라마돌 보다 더 강력하게 유-오피오이드 수용체에 결합한다. 발효된 연구에 서 흡수 후 초소기 수유부의 트라마돌 투여와 초유에 있는 트라마돌 및 M1이 보고되었다. 트라 마돌의 초소기 대사자인 여성은 예상보다 더 높은 혈청 M1 수치를 초래할 수 있으며 모유 출 력에 모유로 분비된 트라마돌의 양은 적고 복용량이 의존적이다. 이 약으로 치료하는 동안 수유 유아의 것과 다른 진정 및 호흡 억제를 포함하는 중대한 이상반응 발생에 대해 환자에게 알려야 한 다. 모유를 통해 이 약이 수유 유아에게