

남명 각 1.2백이였다.

- 2) 국내 시판 후 조사기간 동안 자발적으로 보고된 중대한 이상반응은 구역 3건, 현훈 8건, 두통 8건, 각 2건, 혼미, 면두통, 언어장애, 의식소실, 심근경색증의 재발, 지혈업, 구토, 소화불량, 착란, 다발성 장기부전, 아니콜리아스, 의식장애, 고령, 목욕, 목욕이 1시간씩 총 23건으로, 이는 불확실한 규모의 인구집단으로부터 보고되었으므로, 그 빈도 및 약의 인과관계를 확실히 추정하기가 어렵다.
- 3) 또한 국내 시판 후 조사기간 동안 총 5,566명을 대상으로 사용성적 조사 이외 별다른 실시한 시판 후 임상시험 결과, 예외적 못한 약물이상반응은 트림 2건(0.04%), 가솔린펜 1건(0.02%),씩 총 3건이 보고 되었다.
- 4) 이 약을 투여하기 전 치료약제(전통제 투여)에 있는 환자군은 투여에 없는 경우와 비해 이상반응 발현율이 통계적으로 유의하게 높게 나타났다(5.92% vs 3.75%, $p<0.001$). 또한, 1일 평균투여량이 4정 이상인 조사대상자에서 이상반응 발현율은 8.33%(299/340)명으로 2정 이상 4정 미만 투여한 환자군 4.30%(1325/3041)명보다 이상반응 발현율이 통계적으로 유의하게 높게 나타났다. ($p<0.001$)

5. 일반적특성의

- 1) 권장용량을 초과하여 투여하지 않도록 하며, 다른 트라마돌 또는 아세트아미노펜 제제의 병용 투여하지 않도록 한다.
- 2) 트라마돌은 의존성 발현이 낮은 약물이기는 하나, 장기간 투여할 경우에는 의존성의 가능성을 전적으로 배제하기 어려우므로 투여기간을 조정하도록 한다. 약물남용 가능성이나 의존성의 위험이 있는 환자들은 신중히 관찰하여 단기간 투여하도록 한다. 트라마돌은 어떤 의존성 환자들의 대체 약물로 적절하지 않으며, 아편작용 약물이나 모르핀의 금단증상을 억제하지 못한다. 아편양 작용제-길항제(날부민 부르페네톨린, 펜타조신)와 병용시 수용체에서의 경쟁적 차단효과로 인하여 진통효과 감소와 금단증상 발생 위험이 있으므로 병용사용은 권장되지 않는다.
- 3) 이 약의 투여를 갑자기 중단할 경우 불안, 발한, 불면, 경직, 동통, 구역, 진전, 실사, 상기도 증후군, 입모, 흉부, 신경과민, 운동과다증, 위장관 증상 등과 같은 금단증상이 나타날 수 있다. 고통발작 심한 환한, 환각, 지각이상, 이명, 비정상적인 중추신경계 반응 또한 매우 드물게 보고되었다. 임상경험상 작용량을 감량해 가며 중단할 경우 금단증상이 완화될 수 있다.
- 4) 트라마돌 투여 환자에서 중대한 아니콜리아스 증상을 포함하여 두드러기, 발진, 기관지 경련, 중독성 피부괴사 및 스티븐슨-존슨 증후군 등의 알러지 반응이 보고된 바 있다. 코데인과 다른 아편제제에 아니콜리아스 반응 병력이 있는 환자에서 그 위험이 증가될 수 있다.

- 5) 알코올, 마취제, 최면제, 페니실린, 신경안정제 또는 진정 수면제, 진정 항우울제, 진정 항사파린제, 신경안정제, 중추작용 항고혈압제, 탈리도마이드, 바클로펜 등과 같은 중추신경계 억제제 투약 환자에게 이 약 투여시 주의하도록 하며, 이 약의 감량에 고려한다. 이러한 환자에게 트라마돌 투여시 중추신경계 및 호흡 억제 위험이 증가될 수 있다. 이 약을 호흡 억제 약이 있는 환자에게 투여시 주의하도록 하며, 다른 비아편제 진통제 사용을 고려하도록 한다.
- 6) 발작의 가능성이 있거나 발작 역사를 넣는 기타 약물, 특히 선택적 세로토닌 재흡수 억제제, 삼환계 항우울제, 항정신병약, 중추작용 진통제 또는 국소마취제를 투여한 환자에게 트라마돌 투여시 경련이 보고된 바 있다. 약물로 조절된 간질환자나 간질 가능성이 있는 환자는 꼭 필요한 상황에서만 이 약을 투여해야 한다.
- 7) 만성 알코올 중독자에게 과다한 아세트아미노펜 투여로 간독성이 증명될 수 있다. 간장애 환자에게 이 약의 투여를 권장하지 않는다.
- 8) 간기능 부전 환자들에 대한 이 약의 유효함 및 내약성에 대해 시험한 바 없다. 트라마돌과 아세트아미노펜은 주로 간에서 대사된다. 중증의 간장애 환자는 이 약의 사용을 권장하지 않는다.
- 9) 신부전 환자들에 대한 트라마돌과 아세트아미노펜의 복합성에 대해 시험된 바 없다. 트라마돌의 사용 경험으로 신기능 부전 환자에서 트라마돌과 활성 대사체 M1의 배설 정도와 배설율이 감소될 수 있다. 크레아티닌 청소율이 30mL/min 미만인 환자의 경우 이 약의 투약간격을 12시간간 4정 4정을 초과하여 투약하지 않도록 한다.
- 10) 트라마돌을 장기투여할 경우에는 의존성의 가능성을 전적으로 배제하기 어려우므로 투여기간을 조정하거나 일시적으로 휴약기간을 가진다.
- 11) 이 약과 외마린 유사작용을 병용할 경우에는 혈액응고시간 (INR) 증가 보고가 있으므로, 의학적으로 적절한 경우 프로트롬빈 시간을 정기적으로 평가하도록 한다.
- 12) 한 연구에서 엔부루펜과 산화질소로 인한 마취중 트라마돌을 사용하였을 때 수술 중 마취가 약해지는 경우가 증가되는 것으로 보고되었다. 추가 정보가 있을때까지 약한 수준의 마취 중 트라마돌의 사용을 피해야 한다.

6. 약물상호작용

- 1) 선택적세로토닌재흡수억제제(SSRI) 항우울제 및 식욕감퇴제, 삼환계 항우울제 (TCAs), 다른 삼환계 약물 (예, 프로메타진 등) 및 다른 아편제제 투여 환자에게 이 약 투여시 발작의 위험이 증가될 수 있다. 트라마돌은 발작의 위험을 넣는 MAO 억제제, 신경이완제 또는 다른 약물들을 복용하는 환자에서 발작의 위험을 증가시킬 수 있다. MAO 억제제를 투여하고 있는 환자에게 이 약 투여시 신중하도록 한다. 동물시험에서 MAO 억제제와 트라마돌을 병용시 시험동물의 사망 수가 증가되었다. 트라마돌과 MAO 억제제 또는 선택적 세로토닌 재흡수 억제제를 병용시 발작 및 세로토닌 증후군 등 부작용이 증가될 수 있다.
- 2) 카르바마제핀과 병용시 트라마돌의 혈장 농도 감소로 인하여 트라마돌 진통 효과 및 작용 시간이 유의하게 감소될 수 있다. 카르바마제핀이 트라마돌 대사를 증가시키고 트라마돌의 발작 발생 위험을 증가시킬 수 있으므로 병용을 금한다.
- 3) 트라마돌은 CYP2D6에 의해 대사체 M1으로 대사된다. 퀴나딘은 CYP2D6의 선택적 억제제로서 트라마돌과 퀴나딘의 병용투여는 트라마돌의 농도를 증가시키고 M1의 농도를 감소시킨다. 이러한 현상의 임상적 중요성은 아직 모른다. 인해 간 마이코로솜 생체와 약물상호작용 시험에서 트라마돌은 퀴나딘 대사에 영향이 나타나지 않았으며, 플루옥세틴, 파록세틴, 아미트립틸린과 같은 CYP2D6 저해제 외의 병용투여는 트라마돌의 대사를 일부 저해하였다.
- 4) 케토코나졸과 에리스로마이신과 같이 CYP3A4를 저해하는 것으로 알려진 기타 약물들은 트라마돌의 대사 (N-디메틸화)를 저해할 수 있고, 활성 O-디메틸화 대사체의 대사에 또한 저해할 수 있다. 이러한 상호작용의 임상적 의미에 대해서는 연구된 바 없다.
- 5) 아세트아미노펜의 흡수 속도는 메토코프프라미드 또는 톨페라돈으로 증가될 수 있으며 콜레스티라민으로 흡수가 감소될 수 있다.

7. 소아 및 노인에 대한 투여

- 1) 12세 미만의 소아에 대한 안전성 및 유효성이 확립되어 있지 않다.
- 2) 신장, 심장 기능의 저하 및 동시에 수반되는 질환과 다양한 약물치료가 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 않으므로 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 부인에는 치료상의 이익성이 위험성을 상회한다고 판단되는 경우 투여한다.
- 2) 트라마돌과 그 대사체는 유즙으로 소량 분비되므로, 수유부에는 투여하지 않는 것이 바람직하다.

9. 운전, 기계조작에 대한 영향

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

10. 과량 투여시의 처치

- 과량 투여시 트라마돌 독성 아세트아미노펜 독성 또는 두 약물 모두의 독성 증상을 징후가 나타날 수 있다.
- 1) 트라마돌 과량 투여시 호흡기계, 거면, 혼수, 발작, 심장마비, 사망의 심각한 증상이 나타날 수 있다.
- 2) 아세트아미노펜 과량 투여시 간부전 및 사망을 야기하는 간질의 소염증성심성 과사 가 나타날 수 있으며 신장의 세뇨관 과사, 저혈당, 응고장애가 일어날 수 있다. 아세트아미노펜 과량 투여시 초기 증상은 구역, 구토, 권태감 등이 나타나고 간독성의 임상과 실험실적 증거는 48-72시간 투여 후에도 나타나지 않을 수 있다.
- 3) 과량투여를 적정치가 가능한 기간이나 병원에서 연락하도록 하며, 일반적인 처치와 함께 적절한 호흡이 유지될 수 있도록 한다. 날록손 투여로 트라마돌 과량 투여로 유발된 증상을 일부 회복시킬 수 있으나, 발작의 위험이 증가된다. 트라마돌 사용 경험상 혈액투석은 4시간 투여량 투여량의 7%가 제거되었으므로 과량 투여시 처치만으로 유익하지 않다. 아세트아미노펜 과량 투여에서는 10-12시간 이내에 N-아세트실스테인을 정맥주사하거나 메치오닌을 경구투여하여 간을 보호한다.

11. 기타

- 1) 트라마돌의 경우 동물시험에서 내성이 나타나므로 연용 및 중증의 경우에는 주의하여 투여한다.
- 2) 이 약의 발암성 변이원성이 수태능 장애 유발을 평가하기 위한 동물시험 및 실험실적 시험이 실시되지 않았다.
- 3) 발암성 : 트라마돌 30mg/kg (90mg/m²), 1일 최대 임상용량 185mg/m²의 0.5배를 2년간 마우스에게 경구 투여한 발암성 시험에서 폐와 간에서 종양 발생이 적었지만, 통계적으로 유의하게 증가되었다. 인체에서의 이러한 종양 발생 위험은 없으리라 사료되므로, 트라마돌을 30mg/kg (185mg/m²), 1일 최대 임상용량 1배 투여한 랫드의 발암성 시험에서는 관찰되지 않았다.
- 4) 유전독성 : 트라마돌은 미생물을 이용한 복제돌연변이시험, 포유류 배양세포를 이용한 염색체이성시험, C-O 세포를 이용한 Hprt 유전자돌연변이시험, 마우스 림프모모 k-r-유전자돌연변이시험등 직접법, 마우스의 햄스터를 이용한 쇼트시험, 마우스를 이용한 유전자손상시험에서 음성되었지만, 마우스 림프모모 유전자 돌연변이 시험 중 대사활성화법과 랫드 쇼트시험에서 약한 변이가 관찰되었다. 전체적인 시험 결과를 볼 때, 트라마돌은 인체에서 유전독성 발생위험은 없다.
- 5) 수태능 : 트라마돌을 수컷 랫드에게 50mg/kg (350mg/m²), 1일 최대 임상용량 185mg/m²의 1.5배까지 투여한 경우와 암컷에게 75mg/kg (450mg/m²), 1일 최대 임상용량 185mg/m²의 2.4배를 투여한 시험에서 수태능에 대한 영향은 관찰되지 않았다.

【저장방법】 밀폐용기, 실온(25℃ 이하) 보관

【포장단위】 30정, 300정

【교환방법】

- 1) 본 제품은 "우수 의약품 제조관리 기준(GMP)"에 따라 제조 및 품질검사를 한 의약품입니다. 구입시 사용유효기간이 경과되었거나, 변형, 변색, 오염되거나 손상된 의약품은 구입한 약국을 통하여 교환하시기 바랍니다.
- 2) 사용(유효)기간이 경과되었거나 변형, 변색, 오염되거나 손상된 의약품은 약국에서 자 및 의약품 판매업체에 한하여 바꾸어 드립니다.

이 첨부문서의 문헌작성(개정)년월일(2014. 05. 30)이후 변경된 내용은 당사 홈페이지(http://www.handok.com.kr)의 제품소개에서 제품명을 클릭하시거나 전화번호 02-527-5114로 문의하셔서 확인하실 수 있습니다.

문헌작성(개정)년월일 : 2014. 05. 30