

급·만성 복합 진통제	T204/Ver. 3
제이트라정	
	
25×25mm	
■원료명 및 그 분량 1정 중 - 유효성분 : 트라마데롤염산염(TP)37.5mg - 아세트아미노펜(KP) 325.0mg - 참가제(타르산소) : 황색203호, 황색5호 - 기타첨가제 : 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 옥수수전분, 전분글리콜리신나트륨, 전호화천분, 탭솔드나트륨(11Y327) - 성상 연한 황색의 장방형 밀록코팅재 - 효능·효과 중등도~중증의 급·만성 통증 - 용법·용량 12세 이상의 소아 및 성인 : 용량은 환자의 통증 정도 및 치료 반응에 따라 조절한다. 초회용량으로 2정 투여를 권장하며, 그 이후 투여 간격은 최소 6시간 이상으로 하되, 1일 8정을 초과하지 않도록 한다. 유효한 최저용량을 가능한한 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. - 노인 통상적인 성인 용량을 투여하도록 한다. 단, 75세 이상의 노인에게 트라마돌을 경구 투여시 트라마돌의 소분배간격이 17% 증가하였으므로 최소 6시간 이상 간격으로 이 약을 투여하도록 한다. - 신부전환자 중등도 심부전 환자크레아티닌 청소율이 10~30mL/분에게는 투여간격을 12시간으로 연장하여 투여하도록 한다. 중증 신부전 환자크레아티닌 청소율이 10mL/분 미만에게는 투여를 권장하지 않는다. 트라마돌은 혈액투석 및 여과시 매우 천천히 제거되기 때문에, 투석 후 진통효과 유지를 위해 이 약을 재투여할 필요는 없다. - 간부전환자 중등도 간부전 환자에게는 투여 간격을 연장하여 투여하는 것을 신중히 고려하도록 한다. 중등의 간부전 환자에게는 이 약을 투여하지 않도록 한다. ■임상상의 주의사항 - 경고 - 매일 세잔 이상 정기적으로 술을 마시는 사람이 이 약이나 다른 해열진통제를 복용하여 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 농포증급성 전신성 발진성 괴롭름증후군(AGEP), 스티븐스존슨 증후군(SJS), 독성 표피 괴사증후군(TEN)과 같은 중대한 피부반응이 보고되었다. 이러한 중대한 피부반응은 치명적일 수 있다. 따라서 이러한 중대한 피부반응의 징후에 대하여 환자들에게 충분히 알고고, 이 약 투여 후 피부발진이나 다른 피부반응의 징후가 나타나면 즉시 복용을 중단하도록 하여야 한다. - 트라마돌을 권장용량 범위 내에서 투여한 환자에서 발작성 발진이 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(TCA) 및 다른 삼환계 약물 (예, 시클로리자프린, 프로메타진 등) - 다독마리류 트라마돌은 다음의 약물과 병용시 발작의 위험을 증가시킬 수 있다. : - MAO (Monoamine Oxidase) 억제제 - 신경안정제 - 발작 역치를 낮출 수 있는 약물 뇌진동 환자, 발작 병력자 또는 발작에 대한 위험인자 (머리 상해, 대사장애, 알코올 또는 약물 과다 투여, 중추신경계 감염에 있는 환자에서 경련 발발의 위험이 증가될 수 있다. - 트라마돌 투여 환자에서 드물게 치명적인 아나필락시양 반응이 보고된 바 있다. - 급성 및 만성 기면치 환자 복용 마약성 진통제로 치료하면 생명을 위협하는 호흡저하의 위험이 있다. 이 약을 해당 환자에서 투여할 때 모니터링이 가능하거나 심폐소생 장비가 구비된 곳에서 투여하여야 한다. - 이 약을 호흡 억제 위험이 있는 환자에서 투여시 주의하도록 하며, 다른 비마약성 진통제 사용과 고려하도록 한다. - 트라마돌과 알코올 또는 벤조다이제핀계 약물을 포함한 중추신경억제제와의 병용투여는 간의 진정, 호흡억제, 혼수 및 사망을 초래할 수 있다. 이러한 병용시 때때로, 이 약과 중추신경억제제의 병용투여는 적절한 아세트아미노펜을 받은 환자에서 관찰되어 치료하도록 한다. 이 약과 중추신경억제제의 병용투여가 결정되면 최저유용량으로 최대한 기간 치료하도록 하고 호흡억제 및 진정의 징후와 증상(예: 다른 환자를 면밀히 추적 관찰하도록 한다. - 두개압증(이)증기된 환자나 머릿배통 환자에서 이 약의 투여는 마약성 진통제와 호흡억제 증상을 악화시킬 수 있다. 이 배통 대사는 예상보다 더 높은 혈청 M1 농도를 초래할 수 있고 이는 호흡 억제 위험을 증가시킬 수 있다. CYP2D6 초고속 대사로 알려진 환자에 대해서는 대체 의제, 용량 감소 및/또는 트라마돌 과량 복용 징후 (예: 호흡 억제) 에 대해 모니터링과 빈도 증가 등을 권고한다. 이 약의 권장 용량에서도 초고속 대사자의 생명을 위협하거나 치명적인 호흡억제 또는 과투여에 중상을 나타낼 수 있다(10). 과량투여 시의 처치 - 1) 트라마돌 침적. 1) 트라마돌의 초고속 대사 및 소아에서 생체에 치명적인 호흡 억제에 대한 또 다른 위험인자 : 생체에 치명적인 호흡 억제 및 사망이 트라마돌을 투여한 소아에서 발생하였다. 일부 보고된 사례들은 소아기 편도절제술 및/또는 아테노이드절제술을 받은 환자에서 관찰되어 치료하도록 한다. 트라마돌 대항효과로 인한 트라마돌의 초고속 대사자인 것은 입증되었다. 이 약은 12세 미만 소아 및 편도절제술을 받은 아테노이드절제술을 받은 18세 미만 소아에게 투여하지 않는다. 이 약은 트라마돌의 호흡 억제 효과에 대한 임상성을 증가시키는 또 다른 위험인자를 갖고 있는 12세 ~18세 소아에게 투여를 피한다. 2) 이 약은 수면무호흡증후군(중추수면무호흡 포함)과 자선소송수면 관련 자선소송 포합을 야기할 수 있으며, 생명을 위협은 용량 의존적으로 증가한다. 수면무호흡증 발발 혹은 기존 증상 악화를 지속적으로 평가해야 하며, 이 경우 약용 용량을 서서히 감소하는 중단을 지시하도록 고려해야 한다. 3) 이 약의 사용 시 매우 드물게 자해충혈증이 보고되었으며, 대체로 골절 및/또는 자해충혈증을 초래할 수 있는 약물을 병용하고 있는 경우 등 취약 위험인이 있는 환자에서 발생하였다. 몇몇의 보고에서 이 자해충혈증은 항노도르메반비마성증후군 (SADH)와 겹쳐져 것으로 나타났다. 이 약의 중단과 적절한 환자 (예: 수면 제한 노 회복상태)와 취약 위험 요인이 있는 환자에 대해서는 이 약의 치료 동안 자해충혈증의 징후 및 증상에 대한 모니터링을 권고한다. 3. 다음 환자에는 투여하지 말 것 1) 이 약의 성분에 과민성이 있는 환자 2) 알코올, 수면제, 중추자용진통제, 마약성 진통제 또는 항정신성 약물 등 중추신경계 작용약을 복용 환자 3) 심한 호흡억제상태 환자(기타본 호흡억제제가 나타날 수 있다.) 4) 마부손상, 뇌의 병변이 있는 경우로 의식둔화의 위험이 있는 환자 5)MAO억제제를 투여하고 있는 환자 또는 최근 14일이 경과한 투여한 경환이 있는 환자 6) 소화장애, 심한 혈압상 환자 7) 심한 간장애, 심한 신장애, 심한 신기능부전 환자 8)수유부 9) 12세 미만의 소아 10) 편도절제술 및/또는 아테노이드절제술을 받은 18세 미만 소아에서 수술 후 관리 11) 아노피란 전신비스타로이드성 소염진통제와 한 환 전발작 유발 또는 그 병력이 있는 환자 12) 아노피란 침기 또는 신폐소생 장비가 구비되지 않은 곳에서 급성 및 중증 기면치 환자에서 3) 약물로 조절되지 않는 뇌진동 3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것 1) 모반 병태 또는 반복투여 환자(중독증상발생에서 가벼운 모르민 길항작용이 인정되었으므로 금단증상을 일으킬 수 있다.) 2) 마약성 진통제, 마취제, 최면제, 폐조제인, 신경안정제, 진정제 등과 같은 중추신경계 억제제 복용 환자 3) 담도폐쇄 환자(중독증상에서 대량투여하는 경우 오히려악근을 수축한다.) 4)간장애 환자(중독을 심하게서 혈청GOT, GPT 혈청치의 상승을 보이는 수가 있다.) 5)신장제 저하 6)신장제 진통제 7)마약성 진통제와 과다용 환자 8)뇌진동 환자 또는 발작 발생 가능성이 있는 환자	

급·만성 복합 진통제

제이트라정

의 속성때, 원인으로 이루어 인위 의식 변화상 환자

10) 이 약은 황색203호(황색염으로 FCF, Sunset Yellow FCF)를 함유하고 있으므로 이 성분에 알레르기나 알레르기 병력이 있는 환자에는 신중히 투여한다.

4. 이상반응

4.1. 임상시험 자료

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

신체/기관분류	이상반응
대사 및 영양장애	식욕감퇴
정신장애	불면, 우울증
신경장애에	어지러움, 두통, 졸음
위장관장애	구역, 구토, 변비, 구강건조, 설사, 소화불량, 복통, 복부불만감, 방귀
피부 및 피하조직 장애	소양증, 발한, 발진
전신장애 및투여부위상태	피로
혈관장애	홍조

각 이 약의 유효 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, 방향감 장애, 흥분, 비정상적인 공포, 알코올 남용, 환각, 금단증후군
신경장애	편두통, 기면, 감각저하, 진전, 감각이상, 주위억 장애, 실신, 기억 장애, 정신운동 과활성, 진정, 기억상실증, 자각이상, 경련
시각 장애	시야둔탁, 시간장애, 동공수축
귀·인두	한기증, 이명, 귀 불명
심장 장애	심계항진, 빈맥
혈관 장애	고혈압, 저혈압
호흡기, 혈액 및 조직 이상	호흡곤란, 인후 건조
간담도 장애	간 소조 증가
피부 및 피하조직 장애	진한 소양증, 식은땀
신장 및 비뇨기 장애	빈뇨 장애
생식계 및 유방 장애	발기부전
전신장애 및 투여부위상태	우울증, 흥분, 긴장 비정상, 오한, 흥분 불만감, 편대, 열등감증후군, 중독, 신장질 열감
실험실 수치	체중감소, 종종 크레아티닌 증가

3) 트라마돌의 임상시험/시판후 조사에서 확인된 이상반응

신체/기관분류	이상반응
면역계 장애	아나필락시스반응, 스티븐스-존슨 증후군, 독성표피괴사증후
정신장애	불안정장애에 영향, 생명, 자살감념
신경장애	근육긴장완전증, 운동장애, 세로토닌증후군, 언어장애
시각 장애	산동
혈관 장애	기립성 저혈압
간담도 장애	간염
전신장애 및 투여부위상태	보통장애
실험실 수치	포르토키닌 시간 상승

4) 아세트아미노펜의 임상시험/시판후 조사에서 확인된 이상반응과 관련하여 알레르기 반응 (주요 피부 발진 또는 아세트아미노펜에 대한 2차성 과민반응)이 보고되고있었다. 일반적으로 약물 또는 중독 후 회복과정과, 혈청 간기능 장애와 관련된 것이다. 혈소판 감소증과 무구혈증을 포함한 혈형변화가 보고된 바 있으나 치료시 아세트아미노펜과 관련된 것은 아니다. 아세트아미노펜을 제외한 유사물질과 같이 투여하였 때 자해충혈증발생을 일으킬 수 있음을 나타내는 여러 보고가 있다.

4. 2. 일반적 이상반응

1) 다음의 시판 후 이상반응이 확인되었다: 자해충혈증/3호노르메반비마성증후군, 고장 발진(fixed eruption)
2) 국내에서 재사실을 위하여 6년 동안 37,967명의 환자를 대상으로 실시한 시판 후 조사결과 이상반응의 발현율들은 약물과의 인과관계와 상관없이 4.57%(1,737명/37,967명, 2,501건)로 보고되었다. 이상반응은 구역, 변비, 구토, 등의 소화기 이상반응이 총 1,391건(3.66%)로 가장 많았고, 한기증, 두통 등의 신장제 유사효과가 563건(1.48%), 전신소양(1.49%(0.39%), 정신 이상 1.49%(0.39%), 피부 및 부속기(101.05%(0.28%), 혈색제 31건(0.08%), 신장 및 비뇨기 28건(0.07%), 순환기계 28건(0.07%), 호흡기 21건(0.06%), 심혈관계 12건 및 기타 432건(1.11%)로 나타났다.
이 약과의 인과관계를 매질할 수 있는 약물이상반응 발현율은 4.14%(1,573명/37,967명, 2,244건)이었다. 주된 약물이상반응들은 구역, 4.9%(567명/37,967명, 한기증 0.95%(358명/37,967명)이며, 그 밖에 1% 미만으로 보고되고 이상반응을 기관별로 분류하면 다음과 같다.
(1) 전신소양: 무력증, 피로, 발열, 부종, 흥분, 경직, 실신
(2) 심혈관계: 율혈성 심부전
(3) 신장제: 한기증, 두통, 현훈, 혼미, 편두통, 진전, 자각이상, 긴장완전, 편두통약화, 불수의적 근육 경련
(4) 호흡기: 호흡곤란, 천식, 운동성호흡곤란, 기침, 기관지염
(5) 피부 및 비뇨기: 배뇨장애, 뇨차증, 뇨비, 신장 기능 저하증상, 빈뇨
(6) 신장 및 비부속기: 소양증, 발진, 발한증, 두드러기
(7) 소화기계: 구역, 구토, 소화불량, 복통, 변비, 구강건조, 설사, 연하곤란, 방귀, 하부충, 타액증가, 직장탈출, 식도양전열, 위양전열, 마비성 장폐색증, 말쑥질, 담낭염
(8) 정신계: 졸음, 불면증, 식욕감퇴, 불안, 우울증, 신경과민, 감정 불안정, 환각, 진전, 환인, 오한
(9) 혈액계: 빈혈, 헤모글로빈 감소, 적혈구 감소, 백혈구감소, 백혈구감, 혈소판감소
(10) 순환기계: 심정맥, 고혈압, 부정맥, 빈맥, 고혈압약화, 대동맥경화
(11) 기타: 하혈, 콜레스테롤상승, 체중감소, 이명, 오한, 영양미흡증, 대태동증, 알레르기성비염, 비출혈, 비정상사구, 담도장 낭종, 뇌의 이물감, 간염전열, 기면기증등
중대한 약물이상반응은 2기가능성이, 담낭염, 비정상성혈증, 혼미 등 이 각 1례씩 보고되었으며, 예상치 못한 약물이상반응으로 담낭염, 말쑥질, 마비성장폐색증, 신장기능저하증(BUN/Cr 상승), 타액증가, 하혈(1)기확증 보고되었다.

특수한 환자인 신장애 환자를 대상으로 한 조사에서 나타난 약물이상반응 발현율은 6.25%(11명/176명, 165건)이었으며, 주된 약물 이상반응은 구역 및 한기증이 각 4건(2.27%)씩 이었다. 중대한 약물이상반응과 예상하지 못한 이상반응은 없었다. 특수한 환자에 한하여 환자를 대상으로 한 조사에서 나타난 약물이상반응 발현율은 6.63%(22명/332명, 36건)이었으며, 주된 약물이상반응은 구역 12건(3.61%), 한기증 6건(1.81%)이었다. 중대한 약물이상반응은 마비성 장폐색증, 담낭염, 한기증 이상 각 1건(0.30%)씩 이었고, 예상하지 못한 이상반응은 마비성 장폐색증과 담낭염 각 1건이었다.

3) 국내 시판 후 조사기간 동안 자발적으로 보고된 중대한 이상반응은 구역 3건, 현훈, 호흡곤란 각 2건, 혼미, 편두통, 안저출혈, 의식소실, 심근경색증의 각 1건, 자해감, 구토, 소화불량, 착란, 대발성 장기전진, 아나필락시스, 의도장애, 과량 복용의 각 2건씩 총 23건으로, 이는 발작성일 경우의 인구집단으로부터 보고되었으며, 그 빈도 및 이 약의 인과관계를 확실히 추정하기가 곤란하다.

4) 또한 국내 시판 후 조사기간 동안, 총 5,566명을 대상으로 사용성적 조사 이외 별도로 실시한 시판 후 임상시험 결과, 예상치 못한 약물이상반응은 드림 2건(0.04%), 가법불만감 1건(0.02%)씩 총 3건이 보고되었다.
5) 이 약을 투여하기 전 치료역전진통제 투여력이 있는 환자군으로 투여미 있는 경우에 비해 이상반응 발현율이 통계적으로 유의하게 높게 나타났다(5.92% vs 3.75%, p<0.001). 또한, 1일 평균과제량이 43점이었던 환자에서 이상반응 발현율은 8.35%(283/3460명)로 2정 이상 4정 미만 투여한 환자군 4.36%(1325/30419명)보다 이상반응 발현율이 통계적으로 유의하게 높게 나타났다.(p<0.001)

5. 알약 주의

1) 권장용량을 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-이연제 수용체 결합으로 인해 작용한다. 마약성 진통제를 변발 투여시 권장 용량에서도, 내성성, 신체적 의존성 및 신경 의존성이 나타날 수 있다. 이 약을 처방하기 전에, 이러한 마약성 진통제에 대한 의존성 및 남용의 위험을 평가해야 하며, 이러한 행동이 나타나는지 이 약을 투여 받는 모든 환자들을 모니터링 해야 한다. 물질 남용 (마약이나 알코올 남용 또는 중독 포환) 또는 정신 질환 (예 : 주요 우울증)의 병력이 있거나 가족력이 있는 환자에서는 위험이 증가한다. 이 약은 마약성 진통제 의존성 환자에서 사용되어서는 안 된다. 이전에 다른 마약성 진통제에 의존했던 일부 환자에서 트라마돌은 신적 의존성이 재발하는 것으로 나타났다. 약물남용 가능성이나 의존성이 의심되는 환자는 신중히 관찰하여 72시간 투여하도록 한다. 트라마돌은 마약성 진통제 의존성 환자들의 대체 약물로 적절하지 않으며, 아편작용 약물이나 모르핀의 금단증상을 야기하지 못한다. 이러한 작용제-길항제 (날부민, 부프레노릭, 핀탄조핀)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, 설사, 상기도 증후군, 입모, 흥분, 신경과민, 운동과다증, 위장관 증상 등등 같은 금단증상이 나타날 수 있다. 고행병적, 심한 불안, 환각, 자각이상, 이명, 비정상적인 중추신경계 반응 또한 매우 드물게 보고되었다. 임상경험상 악용량을 경량하게 가며 중단할 경우 금단증상이 완화될 수 있다.

4) 트라마돌 투여 환자에서 드물지만 중등하고 치명적인 아나필락시스 반응을 포함하여 두드러기, 발진, 기관지 경련, 중독성 피부부사 및 스티븐스-존슨 증후군 등의 알러지 반응이 보고된 바 있다. 크레아티닌 청소율이 30mL/min 미만인 환자의 경우 이 약의 투여간격을 12시간 마다 2정을 초과하여 투여하지 않도록 한다.

5) 트라마돌을 장기간투여할 경우에는 의존성의 기능성을 전적으로 배제하기 어려우므로 투여기간을 조절하기가 임상적으로 중요한점을 가진다.

6) 긴 투여는 무전 환자들에 대한 이 약의 약동학 및 내역성에 대해 시험한 바 없다. 트라마돌과 아세트아미노펜은 주로 2단계로 대사된다. 중증의 간장애 환자는 이 약의 사용을 권장하지 않는다.

8) 피부전 환자들에 대한 트라마돌과 아세트아미노펜의 복합제에 대해 시험된 바 없다. 트라마돌의 사용 경험으로 신기능 부전 환자에서 트라마돌과 혈청 대사제 M1의 배설 정도와 배설율이 감소될 수 있다. 크레아티닌 청소율이 30mL/min 미만인 환자의 경우 이 약의 투여간격을 12시간 마다 2정을 초과하여 투여하지 않도록 한다.

9) 트라마돌을 장기간투여할 경우에는 의존성의 기능성을 전적으로 배제하기 어려우므로 투여기간을 조절하기가 임상적으로 중요한점을 가진다.
10) 한 연구에서 연부종괴와 신장결손으로 인한 마취중 트라마돌을 사용하였을 때 수술중 마취가 약화되는 경향이 증가되는 것으로 보고되었다. 추가 장치가 이용하여야 할 약한 환자의 마취가 트라마돌의 사용을 피해야 한다.

11) 선택적 세로토닌 재흡수 억제제를 복용하는 환자에서 이 약 투여 시 신중해야 한다. 트라마돌과 선택적 세로토닌 재흡수 억제제를 병용 시 발작 및 세로토닌증후군을 포함한 이상반응 위험이 증가한다.

12) 생체에 치명적인 호흡 억제 및 사망이 트라마돌을 투여한 소아에서 발생하였다. 트라돌 및 크로아티닌 청소율 대항효과로 인한 2차성 과민반응이 보고되고있었다. 일반적으로 약물 또는 중독 후 회복과정과, 혈청 간기능 장애와 관련된 것이다. 혈소판 감소증과 무구혈증을 포함한 혈형변화가 보고된 바 있으나 치료시 아세트아미노펜과 관련된 것은 아니다. 아세트아미노펜을 제외한 유사물질과 같이 투여하였 때 자해충혈증발생을 일으킬 수 있음을 나타내는 여러 보고가 있다.

(1) 이 약은 12세 미만 소아에게 투여하지 않는다.
(2) 이 약은 수면무호흡증 및/또는 아테노이드절제술을 받은 18세 미만 소아에게 수술 후 관리 목적으로 투여하지 않는다.

3) 유약성인 위험성을 신중히하고 판단되는 경우를 제외하고는 트라마돌의 호흡 억제 효과에 대한 임상성을 증가시키는 또 다른 위험인자를 갖고 있는 12세 ~18세 청소년의 경우 이 약의 투여를 피한다. 위험인자는 수술 후 상해, 폐쇄성 수면무호흡증, 비만, 중대한 폐질환, 신경근질환 및 호흡 억제를 유발하는 다른 약물과의 병용투여와 같은 호흡저하와 관련 있는 조건들을 포함한다.
(4) 성인과 같이 소아에게 오피오이드를 처방할 때 의료진만과는 가장 짧은 기간 동안 가장 낮은 용량인 임상적인 용량을 투여하여 하여 오피오이드 과량 투여 증상 및 위험에 대하여 환자, 보호자 및 간병인에게 알려야 한다.
(5) 트라마돌은 잠재적으로 생체에 치명적인 수준의 M1이 노출된 CYP2D6 가질에 대한 초고속 대사로 인해 크로아티닌 결이 대항효과로 영향을 받는다. 크로아티닌 초고속 대사이란 수유부로 인해 매우 나 모래이로 높은 수준으로 노출될 수 수유에서 매우 천천히 나 나오기 때문이다. 이 약을 투여한 초고속 대사이란 아미노로부터 수유 유하는 잠재적으로 높은 수준의 M1이 노출되어 생체에 치명적인 호흡 억제를 경험할수 있을 수 있다.
(6) 오피오이드 진통제는 주의 깊은 관찰과 글루코코르티코이드 대체요법을 필요로 하는 기격적 부신 부전을 때때로 유발할 수 있다. 급성 또는 만성 부신 부전의 증상은 중증 복통, 구역, 구토, 전립열, 고열, 피로감, 식욕감소 및 체중감소수 포함된다.

6. 임상성작용

1) MAO억제제 (예: 페날진, 트라닐시프로민, 라세돌리드)

• 기전: 약물효과가 상가(additive) 또는 동반작용(synergistic) 된다.
• 임상적 영향: MAO억제제를 투여하고 있는 환자 또는 최근 14일이 이내에 투여한 경환이 있는 환자에서는 이 약의 병용을 피해야 하며 세로토닌 증후군의 위험의 증가로 경해야 한다. (2. 다음 환자에는 투여하지 말 것 참조). MAO억제제와 오피오이드의 상호작용으로 인해 세로토닌 증후군 또는 오피오이드 독성이 나타날 수 있다.
• 조치: MAO억제제를 투여 중이거나 투여 중단전지 14일 이전에 환자는 이 약을 사용하지 않는다.
2) 세로토닌 재흡수(serotonergic) 약물 (예: 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(SSRI), 세로토닌 노메파민제인 재흡수 억제제(SNRI), 삼환계 항우울제(TCA), 트립토판, 5-HT3 수용체 길항제, 미르타자민, 트라조돈 등 세로토닌 신경전달계에 영향을 미치는 약물, 시클로리자프린, 메페리돈 등 글락시아민)
• 기전: 약물효과가 상가(additive) 또는 동반작용(synergistic) 된다.
• 임상적 영향: 트라마돌과 세로토닌 재흡수(serotonergic) 약물을 병용 시 발작 및 세로토닌 증후군을 포함한 중증의 위험이 증가한다.
• 조치: 세로토닌 작용성 (serotonergic) 약물을 복용하는 환자에게 이 약을 투여할때는 이상반응의 징후를 모니터링 하여 주면 한다. 세로토닌 증후군이 의심되면 이 약투여를 중단한다.
3) CYP3A4 유도제 (예: 리만민, 키루비마제, 페토도)
• 기전: CYP3A4 유도는 트라마돌의 대사속도를 증가시킨다.
• 임상적 영향: 이 약과 CYP3A4 유도제 병용투여 시 트라마돌의 혈중 농도가 감소되어, 트라마돌의 신체적 의존성이 있는 환자에서 치료효과와 감소 또는 금단증상을 야기하여 나타날 수 있다. CYP3A4 유도제 투여를 중단한 후에는 대체로 가 감소되어 혈중 트라마돌 농도가 증가한다. 이는 치료효과와 이상반응을 증가 또는 연장시킬 수 있으며, 중증의 호흡 억제, 발작, 세로토닌 증후군을 초래 할 수 있다.
• 조치: 이 약과 CYP3A4 유도제의 병용투여가 필요하면, 안정적인 약물 효과를 얻을 때까지 이 약의 용량을 고려한다.

오피오이드 금단 증상에 대하여 환자를 관찰한다. CYP3A4 유도제 투여를 중단하면 이 약의 영향을 고려하고, 발작, 세로토닌 증후군, 진전 및 호흡억제 징후에 대하여 환자를 관찰한다. 키루비마제인과 병용시 트라마돌의 혈중 농도 감소로 인하여 트라마돌 진통 효과 및 작용 시간이 유하게 감소할 수 있다. 키루비마제인 트라마돌 대사를 증가시키고, 트라마돌의 발작 발생 위험을 증가시킬 수 있으므로 병용은 권장되지 않는다.
4) CYP2D6 억제제 (예: 케티, 플루세틴, 페퍼민, 아티라프틴, 부프로피온)
• 기전: CYP2D6 저해는 트라마돌의 대사속도를 감소시킨다.
• 임상적 영향: 트라마돌 투여를 중단하면 트라마돌의 혈중 농도가 증가될 수 있고 대사제 M1의 혈중 농도가 감소될 수 있다. M1은 매우 강한 진정성 유아-오피오이드 작용제이므로, M1 노출 감소는 트라마돌에 대한 신체적 의존성이 있는 환자에서 치료효과를 감소시킬 수 있으므로 금단 증상의 임상징후를 초래할 수 있다. 트라마돌 노출 증가는 치료효과를 증가 또는 연장시킬 수 있고, 발작과 세로토닌 증후군 등의 중증 유해제와의 위험을 증가시킬 수 있다. CYP2D6 저해제 투여를 중단한 후에는 대체로 혈과가 감소되어 혈중 트라마돌 농도가 감소하여 혈중 M1 투여가 감소된다. 이는 치료효과를 증가 또는 연장시킬 수 있는 한 오피오이드 독성 관련 이상반응을 증가시킬 수 있으며, 치명적인 호흡 억제를 유발할 수 있는 있다.
• 조치: 이 약과 CYP2D6 저해제의 병용투여가 필요하면, 오피오이드 금단현상, 발작, 세로토닌 증후군 등의 이상반응에 대하여 환자를 면밀히 관찰한다. CYP2D6 저해제 투여가 중단되면, 안정적인 약물 효과를 얻을 때까지 이 약용량을 고려하고, 오피오이드 금단 징후와 증상(예: 대하여 환자를 관찰한다.

6) 벤조다이제핀 및 알코올 등의 중추신경억제제 (예: 벤조다이제핀 및 다른 진정/수면제, 정간안정제, 근육이완제, 전신마취제, 다른 오피오이드, 알코올)
• 기전: 호흡효과가 상가(additive) 또는 동반작용(synergistic) 된다.
• 임상적 영향: 벤조다이제핀 및 알코올 등중추신경억제제와 트라마돌을 병용투여 하면 깊은 진통, 호흡 억제증상 및/또는 수면의 중추신경억제증이 유발될 수 있다.
이 약과 중추신경억제제의 병용이 필요한 경우에는 두 가지 약물 모두 최저유용량으로

최대기간동안 처방하여야 하고, 호흡억제제의 징후에 대해서 환자를 면밀히 관찰한다. 이 약과 중추신경억제제를 병용투여하면 상가작용으로 인해 호흡 억제, 저혈압, 깊은 신장, 혼수, 사망의 위험이 증가될 수 있다.

• 조치: 이 약과 중추신경억제제의 병용투여는 적절한 대체 치료법없이 없는 환자의 경우에 한하여 처방하도록 한다. 이 약과 중추신경억제제의 병용투여가 결정되면 최저유용량으로 최대한 기간 치료하도록 하고 호흡억제 및 진정의 징후와 증상(예: 다른 환자를 면밀히 추적 관찰하도록 한다.
7) 와파린
• 임상적 영향: 이 약과 와파린 유사약물을 병용할 경우에는 INR(International Normalized Ratio, 국제정상화 비율) 증가 보고가 있으므로, 약학적으로 적절한 경우 프로트롬빈 시간을 정기적으로 평가하도록 한다. 트라마돌의 시판 후 조사에 따르면, 임상적으로 위험을 포함한 약제학적 효과 변화가 있는 것으로 보고된 바 있다. 와파린 유사 약물과 병용시 아세트아미노펜이 자해충혈증발생을 유발할 수 있음을 재시하는 여러 보고가 있었다.
• 조치: 와파린을 투여중인 환자에서 상조작용의 징후로서 프로트롬빈 시간을 모-내리고, 필요시 와파린 용량을 조절한다.
8) 타미

• 아세트아미노펜의 흡수 속도는 메트코프라마이드 또는 돔페그리돈으로 증가될 수 있으며 클레스타리돈으로 흡수가 감소될 수 있다.
• 트라마돌과 시타프탄을 병용투여할 시 트라마돌의 약동학에 임상적으로 유익한 변화가 나타나지 않는다.
7. 소아 및 노인에 대한 투여
1) 트라마돌을 투여받은 소아에서 생체에 치명적인 호흡 억제 및 사망이 발생하였다. 일부 보고된 사례에서 편도절제술 및/또는 아테노이드절제술을 받은 환자에서 관찰되어 치료하도록 한다. 트라마돌의 초고속 대사이란 것은 입증되었(예, 시트코프450 등중효소 2D6 (CYP2D6) 유전자형 다형 복제, 특히 수면 무호흡증)이 있는 소아는 호흡 억제 효과에 민감할 수 있다. 생체에 치명적인 호흡 억제 및 사망에 대한 위험은 다음과 같다.

(1) 이 약은 12세 미만 소아에게 투여하지 않는다.
(2) 이 약은 수면무호흡증 및/또는 아테노이드절제술을 받은 18세 미만 소아에게 수술 후 관리 목적으로 투여하지 않는다.

3) 유약성인 위험성을 신중히하고 판단되는 경우를 제외하고는 트라마돌의 호흡 억제 효과에 대한 임상성을 증가시키는 또 다른 위험인자를 갖고 있는 12세 ~18세 청소년의 경우 이 약의 투여를 피한다. 위험인자는 수술 후 상해, 폐쇄성 수면무호흡증, 비만, 중대한 폐질환, 신경근질환 및 호흡 억제를 유발하는 다른 약물과의 병용투여와 같은 호흡저하와 관련 있는 조건들을 포함한다.
2) 간, 신장, 신장제 저하 및 등상에 수반되는 질환과 다양한 약물치료가 더 자주 일어날 수 있으므로 이상반응에 대하여 이 약의 투여를 주의하여야 한다.

8. 일반 및 수유부에 대한 투여
1) 트라마돌은 태반을 통과하는 것으로 나타났다. 임부에 대한 적절한 임상시험은 실시된 바 없으며, 태태에 대한 안전성은 확립되어 있지 않으므로 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 부인에는 치료상의 유익성이 위험을 신중히하고 판단되는 경우 투여한다. 출산 중 마약성 진통제를 사용하는 경우, 신생아의 호흡 억제와 관련 있는 조건들을 일으킬 수 있다. 임신 중 이 약 또는 다른 마약성 진통제를 정기적으로 사용한 경우, 신생아 중 호흡 억제와 관련된 증상을 관찰한다.
2) 임신 및 수유부에게 투여할 때

1) 트라마돌은 태반을 통과하는 것으로 나타났다. 임부에 대한 적절한 임상시험은 실시된 바 없으며, 태태에 대한 안전성은 확립되어 있지 않으므로 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 부인에는 치료상의 유익성이 위험을 신중히하고 판단되는 경우 투여한다. 출산 중 마약성 진통제를 사용하는 경우, 신생아의 호흡 억제와 관련 있는 조건들을 일으킬 수 있다. 임신 중 이 약 또는 다른 마약성 진통제를 정기적으로 사용한 경우, 신생아 중 호흡 억제와 관련된 증상을 관찰한다.
2) 임신 및 수유부에게 투여할 때
1) 트라마돌 100mg을 정맥으로 단일 투여한 이후 16시간 내에 모유로 배출된 농도는 트라마돌 100mg/수유부 복용량의 0.1%), M1 27mcg/0.03였다. 트라마돌 및 그 대사제 M1은 모유에 존재한다. 이 약물이 수유 유아 또는 모유 생애에 미치는 영향에 대한 데이터는 없다. M1은 트라마돌 보다 더 강력한 유아-오피오이드 수용체에 결합한다. 발표된 연구에서 출산 후 초기에 수유부의 트라마돌과 초유에 있는 트라마돌 및 M1이 보고되었다. 트라마돌의 초고속 대사이란 의상은 예상보다 더 높은 혈청 M1 수치를 초래할 수 있으며 모유 속의 더 높은 이 M1 수치로 인해 수유 유아가 위험할수 수 있다. 정상적인 트라마돌을 사용하는 여성에서 모유로 분비된 트라마돌의 양은 적고 병용에 의존적이다. 이 약으로 치료하는 동안 수유 유아의 과다 진정 및 호흡 억제증 포함하는 중대한 이상반응 발생에 대하여 환자에게 알려야 한다.

모유를 통해 이 약이 수유 유아에게 노출된 경우 과다한 호흡 억제와 발생(예: 다른 관찰)에 한다. 수유유아 오피오이드 진통제 투여를 중단하거나 수유를 중단하는 경우 수유 유아에서 금단 증상이 발생할 수 있다.

9. 운전, 기계작업 시 대한 영향
트라마돌은 졸음이나 진통을 일으킬 수 있으며 이것은 알코올 또는 기타 중추신경계 억제제에 의해 증강될 수 있다. 임상적에 영향을 주기 때문에 운전이나 기계작업과 같은 위험 가능성이 있는 행위를 피하도록 한다.

10. 과량 투여의 처치
이 약은 복제된다. 과량 투여시 트라마돌 독성, 아세트아미노펜 독성 또는 두 약물 모두의 독성 증상을 징후가 나타날 수 있다.

1) 트라마돌 과량 투여시 호흡억제, 기면, 혼수, 발작, 심정맥비, 사망의 심각한 증상이 나타날 수 있다. 특히 호흡억제 및/또는 발작은 초기 증상에 포함될 수 있다. 또한 트라마돌 과량 투여시 QT 연장이 보고되었다. 소아기 트라마돌을 위험적으로 과용한 경우 트라마돌 과량투여로 인한 호흡억제, 발작이 나타날 수 있다. 호흡억제, 발작은 한 일할 복용한 소아에게서 보고된 바 있다. 트라마돌 과량투여에 대한 사후 조사가 보고되었다.

2) 아세트아미노펜 과량 투여시 간부전 및 사망을 야하는 간장애 소염증성 과다기 나타날 수 있으며 신장제 사구괴괴괴, 저혈압, 응고장애가 일어날 수 있다. 또한 트라마돌 과량투여 후 처음 24시간 이내에 보고된 초기 증상에는 복부 불만감, 식욕 부진, 오심, 구토, 전열, 천막 및 혼수상태 포함될 수 있다. 간독성의 임상적 실험적증상은 투여 후 48~7