

 유토멘 정, 유토멘 세미정 (아세트아미노펜 - 트라마돌염산염)	전문 의약품
 [원료약품 및 그 분량] 유토멘정 : 1정(445mg) 중 ·유토성분 : 아세트아미노펜(EPA) ·········· 325.0mg ·트라마돌염산염(EPA) ·········· 37.5mg ·기타 첨가제 : 자차하도히트크시프로필셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 플로이드징이산화규소, 크로스포비돈, 포비돈, 오파드라이 II 노란색(85F42086) 유토멘세미정 : 1정(222.5mg) 중 ·유토성분 : 아세트아미노펜(EPA) ·········· 162.5mg ·트라마돌염산염(EPA) ·········· 18.75mg ·기타 첨가제 : 자차하도히트크시프로필셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 플로이드징이산화규소, 크로스포비돈, 포비돈, 오파드라이 II 노란색(85F42086)	
[성상] 연한 황색의 정방형 필름코팅정 [효능효과] 중증도~중증의 급만성 통증 [용법 용량] 12세 이상의 소아 및 성인: ·용량은 환자의 통증 정도 및 치료 반응에 따라 조절한다. ·[유토멘 정] 초회용량으로 2정 두어를 권장하며, 그 이후 투여 간격은 최소 6시간 이상으로 하되, 1일 8정을 초과하지 않도록 한다. ·[유토멘 세미정] 초회용량으로 4정 두어를 권장하며, 그 이후 투여 간격은 최소 6시간 이상으로 하되, 1일 16정을 초과하지 않도록 한다. ·유폴한 최저용량을 가능한 짧은 기간동안 투여한다. ·이 약을 필요 이상 정량으로 투여하지 않도록 하며, 질병의 특성 및 심한 정도에 인해 정기간 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 소분한경기가 17% 증가하였으므로 최소 6시간 이상 간격으로 이 약을 투여하도록 한다. 3. 신부전환자: ·중증도 신부전 환자크레아티닌 청소율이 10~30ml/분/1.73m²는 투여간격을 12시간으로 연장하여 투여하도록 한다. ·중증 신부전 환자크레아티닌 청소율이 10ml/분 미만에게는 투여를 권장하지 않는다. ·트라마돌은 혈투석 및 여에서 매우 천천히 제거되기 때문에, 투석 후 진통효과 유지를 위해 이 약을 재투여할 필요는 없다. 4. 간부전환자: ·중증도의 간부전 환자에게는 투여 간격을 연장하여 투여하는 것을 신중히 고려하도록 한다. ·중증의 간부전 환자에서는 이 약을 투여하지 않도록 한다. [사용상의 주의사항] - 경고 - 매일 세잔 이상 정기적으로 술을 마시는 사람이 이 약이나 다른 해열진통제를 복용해야 할 경우 반드시 의사 또는 약사의 상담여야 한다. 이러한 사람이 이 약을 복용하면 간손상이 유발될 수 있다. - 아세트아미노펜을 복용한 환자에서 매우 드물게 급성 전신성 발진성 농포증(중증 전신성 고열홍창증)과 스티븐스존슨 증후군(SJS), 독성 표피 괴사증(TESS)과 같은 중대한 피부반응이 보고되었고, 이러한 피부반응이 치명적일 수 있다. 따라서 이러한 중대한 피부반응의 징후에 대하여 환자들에게 충분히 알고이고, 이 약 투여 후 피부발진이 다른 과민반응의 징후가 나타나면 즉시 복용을 중단하도록 하여야 한다. - 트라마돌을 권장용량 범위 내에서 투여하면 환자에서 발진이 보고된 바 있으며, 권장용량 이상 투여 시 발작의 위험은 증가되는 것으로 나타났다. - 트라마돌은 다른 약물과 병용시 발작의 위험은 증가한다. - 선택적 세로토닌 재흡수 억제제 (SSRI 항우울제 또는 선택적MAO 억제제) - 삼환계 항우울제 (TCAs) 및 다른 삼환계 약물 (예, 시클로벤자프린, 프로메타진 등) - 다른 마약류 트라마돌은 다음의 약물과 병용시 발작의 위험을 증가시킬 수 있다; - MAO (Monamine Oxidase) 억제제 - 신장약제 - 발작 약제를 보충 수 있는 약물 - 간질 환자, 발작 병력자 또는 발작에 대한 위험자인 (머리 상해, 대사장애, 알코올 또는 약물 금단 환자, 중추신경계 감염)이 있는 환자에서 경련 발성의 위험이 증가될 수 있다. - 트라마돌 투여 환자에서 드물게 치명적인 아나필락시양 반응이 보고된 바 있다. - 금식 및 통증 가려진 전신 환자를 마약성 진통제로 치료하면 생명을 위협하는 호흡저하의 위험이 증가된다. 이 약을 해당 환자군에 투여할 때 모니터링이 가능하거나 심폐소생 장비가 구비된 곳에서 투여되어야만 한다. - 트라마돌과 알코올 또는 벤조다이제핀계 약물을 포함한 중추신경억제제의 병용투여는 깊은 진정, 호흡억제, 혼수 및 사망을 초래할 수 있다. 이러한 위험성 때문에, 이 약과 중추신경억제제의 병용투여는 적절한 대체 치료방법이 없는 환자의 경우에 한하여 제한하도록 한다. 이 약과 중추신경억제제의 병용투여가 결정되면 최저유효용량으로 최대한 기간만 제한하도록 하고 호흡억제 및 진정의 징후와 중상에 대해 환자를 면밀히 주의 관찰하도록 한다. - 두개내압이 증가된 환자나 머리상해 환자에서 이 약의 투여는 마약성 진통제의 호흡억제 효과로 이산화탄소 지류와 2차적인 뇌척수액의 압력 증가로 인해 이러한 증상이 심화하게 나타날 수 있다. - 트라마돌은 모르핀(μ-opioid)의 정신적, 육체적 의존성을 유발할 수 있다. - 간독성 : 이 약에는 아세트아미노펜 및 트라마돌이 함유되어 있다. 아세트아미노펜은 때로 간손상 및 사망을 초래하는 급성 간부전과 관련이 있으며, 대부분의 간손상은 다른 아세트아미노펜 제제과 함께 복용하여 일일 4,000 밀리그램을 초과하였을 때와 관련이 있으므로 사용시 주의한다. 특히 간장애 환자는 반드시 의사와 상담하여 수 복용하여야 한다. - CYP2D6 초고속 대사자인 환자는 다른 환자들에 비해 트라마돌을 그 활성대사체 (M1)로 보다 빠르고 완전하게 대사시킬 수 있다. 이 빠른 대사는 여성보다 더 높은 활성 M1 농도를 초래할 수 있고 이는 호흡 억제 위험을 증가시킬 수 있다. CYP2D6 초고속 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 임상 용량에서도 초고속 대사는 생명을 위협하거나 치명적인 호흡억제 또는 사망투여시 중상을 나타낼 수 있다(10. 과량투여 시의 치료 - 1) 트라마돌 참조). - 트라마돌의 초고속 대사 시 소아에서 생명에 치명적인 호흡 억제에 대한 또 다른 위험이다 : 생명에 치명적인 호흡 억제 및 사망이 트라마돌을 투여한 소아에서 발생하였다. 일부 보고된 사례들은 소아가 편도절제술 및/또는 이데노이드절제술을 받은 후에 발생하였으며, CYP2D6 다형성으로 인한 트라마돌의 초고속 대사자인 것으로 입증되었다. 이 약은 12세 미만 소아 및 편도절제술 및/또는 이데노이드절제술을 받은 18세 미만 소아에게 투여를 미한다. 소아연무호흡증 발생 혹은 기존 중증 호흡의 여부등 지속적으로 평가하여야 하며, 이 경우 의술 용량을 서서히 감량 혹은 중단하는 것을 고려해야 한다. - 이 약의 사용 시 매우 드물게 자나트루혈증(중증)이 보고되었으며, 대체로 경증 및/또는 자나트루혈증을 초래할 수 있는 약물을 병용하고 있는 경우 등 취의 위험이 높았다는 환자에서 보고되었다. 병발의 보고에서 이 자나트루혈증은 항노호르몬보비이상증후군(SMA)의 결여인 것으로 나타났으며 이 약의 경도과 적절한 치료 (예: 수분 제한) 후 회복되었다. 취약 위험 요인이 있는 환자에 대해서는 이 약의 치료 동안 자나트루혈증의 징후 및 중상에 대해 모니터링을 권고한다. - 다른 환자에는 투여하지 말 것 - 이 약의 성분에 과민성이 있는 환자 - 알코올, 수면제, 중추자성진통제, 마약성 진통제 또는 항진성성 약물 등 중추신경계 작용약물 중독 환자 - 심한 호흡억제상태 환자(가벼운 호흡억제가 나타날 수 있다.) - 두부손상, 뇌의 병변이 있는 경우로 의식혼탁의 위험이 있는 환자 - MAO억제제를 투여받고 있는 환자 또는 최근 14일 이내에 투약한 경력이 있는 환자 - 심폐회생, 심한 혈액이상 환자 - 심한 간장애, 심한 신장애, 심한 신기능부전 환자 - 수유부 12세 이하의 소아 - 편도절제술 및/또는 이데노이드절제술을 받은 18세 미만 소아에서 수술 후 관리 - 이스트리진 (비스테로이드성 소염진통제)에 의한 전신발작 유발 또는 그 병역이 있는 환자 - 모니터링 정비 또는 심폐소생 장비가 구비되지 않은 곳에서의 금식 및 통증 가려진 전신환자 - 악화로 조절되지 않는 간질 환자 - 다음 환자에게는 신중히 투여할 것 - 모르핀 병용 또는 반복투여 환자중심실에서 가버온 모르핀 길항작용이 인정되었으므로 금단증상을 일으킬 수 있다.) - 마약성 진통제, 마취제, 최면제, 페노치아진, 신경안정제, 진정제 등과 같은 중추신경계 억제제 병용 환자 - 덜도된환 환자중심실에서 대량투여하는 경우 오피오이드탈인을 수반함 - 간장애 환자중심실에서 혈청SGOT, GPT 혈청치의 상승을 보이는 수가 있다.) - 신장성 환자 - 음주 환자	

- 마약성 진통제에 과민증 환자
- 간질 환자 또는 발작 발생 가능성이 있는 환자
- 의식상태, 원모양을 이유로 인한 의식 변화상태 환자

4. 이상반응

4.1. 임상시험 자료

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

신체/기관분류	이상반응
대사 및 영양장애	식욕감퇴
정신장애	불면, 우울증
신장계장애	어지러움, 두통, 졸음
위장장애	구역, 구토, 변비, 구내건조, 설사, 소화불량, 복통, 복부불편감, 항구
피부 및 피하조직 장애	소양증, 발한, 발진
전신장애 및 투여부위 상태	피로
혈관장애	홍조

- 이 약의 위약 대조 임상시험 중 이 약 투여군에서 1% 미만의 비율로 보고된 이상반응

신체/기관분류	이상반응
면역계 장애	두드러기, 과민증
대사 및 영양장애	저칼슘
정신장애	불안, 신경과민, 강장 불안정, 도취감, 성욕 감소, 수면 장애, 착란, 방향감 장애, 흥분, 비정상적인 욕, 악몽, 난용, 환각, 금단증후군
신장계장애	편두통, 어지, 감각이상, 진전, 감각이상, 구역, 설상, 신장 기능 장애, 정신운동 과활성, 진정, 기억상실증, 자각이상, 경련
시각 장애	시야혼탁, 시각장애, 동공수축
귀 장애	현기증, 이명, 귀 불편
심장 장애	심계항진, 빈맥
혈관 장애	고혈압, 저혈압
호흡기, 흉부 및 종격 이상	호흡곤란, 인후 건조
간담도 장애	간 효소 증가
피부 및 피하조직 장애	전신 소양증, 식민염
신경 및 뇌조직 장애	애노 장애
생식계 및 유관 장애	발기부전
전신장애 및 투여부위 상태	무력증, 흥통, 강장 비정상, 오한, 흉부 불편감, 권태감, 악열금단증후군, 갈증, 신장질, 열전
심혈상 수치	체중감소, 혈중 크레아티닌 증가

3) 트라마돌의 임상시험(시판후 조사에서 확인된 이상반응)

신체/기관분류	이상반응
면역계 장애	아나필락시스 반응, 스티븐스-존슨 증후군, 독성표피괴사증후
정신장애	불안정장애에 영향, 섬망, 자살관념
신장계장애	근육간강장증, 운동장애, 세로토닌증후군, 언어장애
시각 장애	산동
혈관 장애	기립성 저혈압
간담도 장애	간염
전신장애 및 투여부위 상태	보형장애
심혈상 수치	프로트롬빈 시간 상승

- 아세트아미노펜의 임상시험(시판후 조사에서 확인된 이상반응과 관련하여 알레르기 반응 (수포, 피부 발진) 또는 아세트아미노펜에 대한 2차성 과민반응이 드물게 보고되었다). 일반적으로 약물 투여 중단 후 회복가능하고, 필요한 경우 증상 치료가 실시되었다. 혈소판 감소증과 무관혈중증을 포함한 혈형장애가 보고된 바 있으나, 반드시 아세트아미노펜과 관련된 것은 아니다. 아세트아미노펜을 약비른 유사물질과 같이 투여했을 때 프로트롬빈혈증을 일으킬 수 있음을 나타내는 여러 보고가 있다.

4.2. 시판 이상반응

- 다음의 시판 후 이상반응이 확인되었다: 자나트루혈증/항노호르몬보비이상증후군, 고정 발진(fixed eruption)
- 국내에서 제1차승을 위하여 여러 동안 37,967명의 환자를 대상으로 실시한 시판 후 조사결과, 이상반응의 발현종류들은 약물과의 인과관계와 상관없이 4.57% (1,737/37,967), 2.501%로 보고되었다. 이상반응은 구역, 변비, 구토 등의 소화기계 이상반응이 총 1,391건(3.65%)으로 가장 많았고, 한기증, 두통 등의 신경계 유발사례가 563건(1.48%), 전신발진이 149건(0.39%), 장선계 이상 148건(0.39%), 피부 및 피부부위이상105(0.28%), 혈청계 31건(0.08%), 신장 및 뇌 조직계 28건(0.07%), 순환기계 28건(0.07%), 호흡기계 2건(0.06%), 심혈관계 1건 및 기타 43건(0.1%)로 나타났다.
- 이 약과의 인과관계를 배제할 수 없는 약물이상반응 발현율은 4.14%(5,733/37,967), 2.44건이었다.주된 약물이상반응으로는 구역(1.49%(567명)/37,967명), 한기증 0.96%(358명)/37,967명이며, 그 밖에 1%미만을 보고된 이상반응을 기관별로 분류하면 다음과 같다.
 - 전신이상: 무력증, 피로, 발한, 부종, 흥통, 경직, 살신
 - 심혈관계 : 울혈성 심부전
 - 신장계: 한기증, 두통, 현훈, 혼미, 편두통, 진전, 자각이상, 강장장애, 편두통억제, 불수의근의 수축, 경련
 - 호흡기계: 호흡곤란, 전신, 운동성호흡곤란, 기침, 기관지염
 - 신장 및 뇌조직계: 배뇨장애, 뇨저류, 빈뇨, 신장기능 수치이상, 림노
 - 피부 및 부속기관: 소양증, 발진, 발한증가, 두드러기
 - 소화기계: 구역, 구토, 소화불량, 복통, 변비, 구강건조, 설사, 연하곤란, 항구, 허부종, 타액증가, 직장안정증, 식도안정증, 위양진증, 마비성 장폐색증, 딸꾹질, 담낭염
 - 전신계: 졸음, 불면증, 식욕감퇴, 불안, 우울증, 신경과민, 강장 불안정, 환각, 이인증
 - 혈액계: 빈혈, 헤모글로빈 감소, 적혈구감소, 백혈구감소, 백혈구증가, 혈소판감소
 - 순환기계: 심계항진, 고혈압, 부정맥, 빈맥, 고혈압악화, 대동맥연착
 - 기타: 허혈, 골색소태증상, 체중감소, 식인, 오한, 임영이동증, 대박탈증, 알레르기성비염, 비출혈, 비정상시각, 점도안 진맥, 눈의 이물감, 간질진맥, 타액이상
- 신장 이상

중대한 약물이상반응은 2간이상성, 담낭염, 마비성장폐색증, 혼미등이 각 13례씩 보고되었으며, 예상치 못한 약물이상반응으로 담낭염, 딸꾹질, 마비성 장폐색증, 신장기능 수치이상(BUN/Cr)이상, 타액증가, 허혈이 각1예씩 보고되었다.

·특수한 환자인 신장애 환자를 대상으로 한 조사에서 나타난 약물이상반응 발현율은 6.25%(11명/176명), 1.65건 이었으며, 주된 약물 이상반응은 구역 및 한기증(이 각 2건(22.22%)씩) 이었다. 중대한 약물이상반응과 예상하지 못한 이상반응은 없었다. 특수한 환자인 간장애 환자를 대상으로 한 조사에서 나타난 약물이상반응 발현율은 6.65%(27명/332명), 36건(이이었으며, 주된 약물이상반응은 구역 12건(3.6%), 한기증 6건(1.8%) 이었다. 중대한 약물이상반응은 마비성장폐색증, 담낭염, 2간이상성, 2간이상성, 마비성장폐색증, 체중감소, 식인, 오한, 임영이동증, 대박탈증, 알레르기성비염, 비출혈, 비정상시각, 점도안 진맥, 눈의 이물감, 간질진맥, 타액이상
- 국내 시판 후 조사기간 동안 자발적으로 보고된 중대한 이상반응은 구역 3건, 현훈, 호흡곤란 각 2건, 혼미, 편두통, 언어장애, 의식소실, 심근경색증의 재발, 저혈압, 구토, 소화불량, 착란, 다발성 장기부전, 아나필락시스, 의도적인 과량 복용(수포, 타액이상, 구강건조, 설사, 연하곤란, 항구, 허부종, 타액증가, 직장안정증, 식도안정증, 위양진증, 마비성 장폐색증, 딸꾹질)로, 그 빈도 및 약의 인과관계를 확실히 추정하기가 어렵다.
- 또한 국내 시판 후 조사기간 동안, 총 6,566명을 대상으로 사용성적 조사 이의 발표도 실시한 시판 후 임상시험 결과, 예상치 못한 약물이상반응은 2명(2.10.04%), 가슴불편감 1건(0.02%),복통 3건이 보고 되었다
- 이 약을 투여하기 전 치료약(진통제) 투여에 있어는 환자군은 투여여가 없는 경우에 비해 이상반응 발현율이 통계적으로 유의하게 높게 나타났다(5.92% vs 3.75%, p(0.001)). 또한, 1일 평균투여량 43이상인 조사대상자에서 이상반응 발현율은 8.35%(289/3460명)로 2정 이상 4정 미만 투여한 한 환자군 4.36%(1325/30419명)보다 이상반응 발현율이 통계적으로 유의하게 높게 나타났다.(p(0.001).

5. 일반적 주의

- 경증용량을 초과하여 투여하지 않도록 하며, 다른 트라마돌 또는 아세트아미노펜 제제와 병용 투여하지 않도록 한다.
- 이 약은 트라마돌을 주성분으로 함유한다. 이 약의 진통 효과의 일부는 이 약의 주성분인 트라마돌의 mu-1수용체 결합으로 인해 작용한다. 마약성 진통제를 반복 투여시 경증 용량에서도, 내약성, 신체적 의존성 및 심리적 의존성이 나타날 수 있다. 이 약을 처방하기 전에, 환자의 마약성 진통제에 대한 의존성 및 난용 위험을 평가하여 하며, 이러한 행동이 나타나지는지 이 약을 투여 하는 모든 환자들을 모니터링 해야 한다. 졸음, 발한, 마비나 일로 발음 또는 중독 유발) 또는 정신 떨어짐 (예: 주요 우울증)의 병력이 있거나 가족력이 있는 환자에서는 위험이 증가된다. 이 약은 마약성 진통제 의존성 유발에 사용 되어서는 안 된다. 이전에 다른 마약성 진통제에 의존했던 일부 환자에서 트라마돌은 신체 의존성이 재발하는 것으로 나타났다. 약물남용, 의존성, 이 의존성의 위험이 있는 환자들은 신중히 관찰하되, 단기간 사용으로 마약성 진통제 의존성 환자들의 신체 악화로 전락하지 않으며, 기생작용 약물이나 모르핀의 금단증상을 억제하지 못한다. 이면인 작용제-길항제 (부분인, 부극돌핀, 엔도카신)와 병용시 수송체에서서의 경쟁적 차단효과로 인하여 진통효과 감소와 금단증상 발생 위험이 있으므로 병용사용은 권장되지 않는다.
- 이 약의 투여를 갑자기 중단할 경우 환은, 발한, 불면, 경직, 두통, 구역, 진전, 설사, 신기도 증후군, 입모, 흥분, 신경과민, 운동과민증, 위장과 증상 등과 같은 금단증상이 나타날 수 있다. 경증발작, 심한 불면, 환각, 자각이상, 이명, 비정상적인 중추신경계 병용 또한 매우 드물게 보고되었다. 임상경증성 작용약을 감량해 가며 중단할 경우 금단증상)이 완화될 수 있다.

- 트라마돌 투여 환자에서 드물지만 중대하고 치명적인 아나필락시스 반응을 포함하여 두드러기, 발진, 기권지 경련, 중독성 피부부자 및 스티븐스-존슨 증후군 등의 알러지 반응이 보고된 바 있다. 코데인과 다른 마약성 진통제에 아나필락시양 반응 병역이 있는 환자에서 그 위험이 증가될 수 있으므로 이 약을 투여하지 않는다. 과민반응의 증상이 나타나면 즉시 의학적 도움을 받도록 환자에게 권고한다.
- 발작 가능성이 있거나 발작 역치를 낮추는 기타 약물, 특히 선택적 세로토닌 재흡수 억제제, 삼환계 항우울제, 항진성성 진통제 또는 국소마취제를 투여한 환자에서 트라마돌 투여시 경련이 보고된 바 있다. 악화로 조절된 간질환자나 간질 가능성이 있는 환자는 꼭 필요한 상황에서만 이 약을 투여해야 한다.
- 인성 알코올 중독자에게 과다한 이세티미노펜 투여로 간독성이 증가될 수 있다. 간장애 환자에게 이 약의 투여를 권장하지 않는다.
- 간기능 부전 환자들에 대한 이 약의 악동력 및 내약성에 대해 시험한 바 없다. 트라마돌과 아세트아미노펜은 주로 간에서 대사된다. 중증의 간장애 환자는 이 약의 사용을 권장하지 않는다.
- 유효반응(신부전 환자들에 대한 트라마돌과 아세트아미노펜의 복합제에 대해 시험한 바 없다. 트라마돌의 사용 경험으로 신기능 부전 환자에서 트라마돌과 활성 대사체 M1의 배설 정도와 배설량이 감소될 수 있다. 크레아티닌 청소율이 30ml/min 미만인 환자의 경우 이 약의 투약간격을 12시간 마다 2정을 초과하여 투약하지 않도록 한다.
- [유효반응(신부전환자 환자들에 대한 트라마돌과 아세트아미노펜의 복합제에 대해 시험한 바 없다. 트라마돌의 사용 경험으로 신기능 부전 환자에서 트라마돌과 활성 대사체 M1의 배설 정도와 배설량이 감소될 수 있다. 크레아티닌 청소율이 30ml/min 미만인 환자의 경우 이 약의 투약간격을 12시간 마다 4정를 초과하여 투약하지 않도록 한다.
- 트라마돌을 장기투여할 경우에는 의존성의 가능성을 전적으로 배제하기 어려우므로 투여기간을 조정하거나 일시적으로 휴약기간을 가진다.
- 한 연구에서 연무투원과 산화질소로 일반 마취증 트라마돌을 사용하였을 때 수술중 마취가 약해지는 경우가 증가되는 것으로 보고되었다. 추가 정보가 있을때까지 약한 수준의 마취 중 트라마돌의 사용을 미해야 한다.
- 선택적 세로토닌 재흡수 억제제를 복용하는 환자에게 이 약 투여 시 신중해야 한다. 트라마돌과 선택적 세로토닌 재흡수 억제제를 병용 시 발작 및 세로토닌 증후군을 포함한 이상반응 위험이 증가한다.
- 성명에 치명적인 호흡 억제 및 사망이 트라마돌을 투여한 소아에서 발생하였다. 트라마돌 및 코데인의 활성 대사체의 노출을 증가시킬 수 있는 CYP2D6 유전자형을 기반으로 대사 기능성에 영향을 받는다. 트라마돌 또는 코데인에대한 시판 후 보고에 따르면 12세 미만의 소아에서 호흡 억제 효과에 영향을 받기 쉬운 것으로 보인다. 특히 편도절제술 및/또는 이데노이드절제술 후 통증에 대해 오피오이드로 치료를 받던 폐쇄성 수면무호흡증에 있는 소아는 호흡 억제 효과에 민감할 수 있다. 생명에 치명적인 호흡 억제 및 사망에 대한 위험은 다음과 같다.
 - 이 약은 12세 미만 소아에게 투여하지 않는다.
 - 이 약은 편도절제술 및/또는 이데노이드절제술을 받은 18세 미만 소아에게 수술 후 관리 목적으로 투여하지 않는다.
 - 유약성이 위험성을 강화한다고 판단되는 경우를 제외하고는 트라마돌의 호흡 억제 효과에 대한 민감성을 증가시키는 또 다른 위험인자를 갖고 있는 12세 ~ 18세 청소년의 경우 이 약의 투여를 미한다. 위험인자는 수술 후 상태, 폐쇄성 수면무호흡증, 비만, 중대한 폐질환, 신경근결핍 및 호흡 억제를 유발하는 다른 약물과의 병용투여와 같은 호흡저하와 관련 있는 조건들을 포함한다.
 - 성인과 같이 소아에게 오피오이드를 처방할 때 의료문고는 가장 짧은 기간 동안 가장 낮은 효과적인 용량을 투여해야 하며 오피오이드에 과량 투여 증상 및 위험에 대하여 경고, 보충자 및 간병인에게 알려야 한다.
- 트라마돌은 장차적으로 생명에 치명적인 수준의 M1이 노출된 CYP2D6 가형에 대해 초고속 대사자에서 코데인과 같이 다형성 대사에 영향을 받는다. 코데인의 초고속 대사자인 수유부모 인해 모유 내 모르핀이 높은 수준으로 노출된 수유 유아에서 최소 한 건의 사망이 보고되었다. 이 약을 투여한 초고속 대사자인 어머니로부터 수유 유아는 장차적으로 높은 수준의 M1이 노출되어 생명에 치명적인 호흡 억제를 경험할것임을 수 있다.
- 오피오이드 진통제는 주의 깊은 관찰과 글루코코르티코이드 대체요법을 필요로 하는 기억력 부신 부전증 때때로 유발할 수 있다. 금식 또는 만성 부신 부전의 증상은 중증 복통, 구역, 구토, 저혈압, 극도의 피로감, 식욕감소 및 체중감소를 포함한다.

6. 약물상호작용

- MAO억제제 (예: 페넨진, 트라닐프로미딘, 리넨졸리드)
 - 기간: 약물효과가 상가(Additive) 또는 동반상승(Synergistic) 된다.
 - 임상적 영향: MAO억제제를 투여 받고 있는 환자 또는 최근 14일 이내에 투약한 경력이 있는 환자에서의 이 약의 병용 투여는 발작 및 세로토닌 증후군의 위험의 증가로 증가될 수 있다. (2. 다른 환자에서 투여하지 말 것 참조). MAO억제제와 오피오이드의 상호작용으로 인해 세로토닌 증후군은 또는 오피오이드 독성이 나타날 수 있다.
 - 조치: MAO억제제를 투여 중이거나 투여 중단한지 14일 이내인 환자는 이 약을 사용하지 않는다;
- 세로토닌 작용성(serotonergic) 약물 (예: 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(SSRIs), 세로토닌 노르에피네프린 재흡수 억제제(SNRIs), 삼환계 항우울제(TTCAs), 트립타민, 5-HT3 수용체 길항제, 미르타자핀, 트라크소드 등 세로토닌 신경전달에 영향을 미치는 약물, 시클로벤자프린, 페락타민 등 골격근이완제)
 - 기간: 약물효과가 상가(Additive) 또는 동반상승(Synergistic) 된다.
 - 임상적 영향: 트라마돌과 세로토닌 작용성(serotonergic) 약물을 병용 시 발작 및세로토닌 증후군을 포함한 유해사태 위험이 증가한다.
 - 조치: 세로토닌 작용성 (serotonergic) 약물을 복용하는 환자에게 이 약을 투여할때는 이상반응의 징후를 모니터링하 여 주의 한다. 세로토닌 증후군이 의심 되면 이 약 투여를 중단한다.
- CYP3A4 유도제 (예: 라만민, 카르바마제핀, 페니토인)
 - 기간: CYP3A4 유도는 트라마돌의 대사속도를 증가시킨다.
 - 임상적 영향: 이 약과 CYP3A4 유도제 병용투여 시 트라마돌의 혈중 농도가 감소되어, 트라마돌에 신체의 의존성이 있는 환자에게서 치료효과 감소 또는 금단증상의 발현이 나타날 수 있다. CYP3A4유도제 투여를 중단한 후에는 해당 효과가 감소하므로 혈중 트라마돌 농도가 증가한다. 이는 치료효과와 이상 반응을 증가 또는 연장시킬 수 있으며, 중증의 호흡 억제, 발작, 세로토닌 증후군을 초래 할 수 있다.
 - 조치: 이 약과 CYP3A4 유도제의 병용투여가 필요하다면, 안정적인 약물 효과를 얻을 때까지 이 약의 감량을 고려한다. 오피오이드 금단 징후에 대하여 환자를 관찰한다. CYP3A4 유도제 투여를 중단하면 이 약의 감량을 고려하고, 발작, 세로토닌 증후군, 진정 및 호흡억제의 징후에 대하여 환자를 관찰한다. 카르바마제핀과 병용시 트라마돌의 혈장 농도 감소로 인하여 트라마돌 진통 효과 및 작용 시간이 유의하게 감소할 수 있다.

카르바마제핀이 트라마돌 대사를 증가시키고, 트라마돌의 발작 발생 위험을 증가시킬 수 있으므로 병용은 권장되지 않는다.

- CYP2D6 제제제 (예: 푸니딘, 플루옥세틴, 페락세틴, 아미트릴라민, 부프로피온)
 - 기간: CYP2D6 제제제 트라마돌의 대사속도를 감소시킨다.
 - 임상적 영향: 이 약과 CYP2D6 제제제 병용투여 시, 특히 이 약의 안정적인 용량에 도달 후 CYP2D6 제제제를 추가했을시 트라마돌의 혈중 농도가 증가될 수 있고 대사체 M1의 혈중 농도가 감소될 수 있다. M1은 보다 강력한 류나-오피오이드 작용제이므로, M1 노출 감소는 트라마돌에 대한 신체의 의존성 이 있는 환자에서 치료효과를 감소시킬 수 있고 오피오이드 금단 징후와 증상을 초래할 수 있다. 트라마돌 노출 증가는 트라마돌 농도를 증가 또는 연장시킬 수 있고, 발작과 세로토닌 증후군 등의 중증 유해사태의 위험을 증가시킬 수 있다. CYP2D6제제제 투여를 중단한 후에는 해당 효과가 감소하므로 혈중 트라마돌 농도가 감소하고 혈중 M1 농도가 증가한다. 이는 치료효과를 증가 또는 연장시킬 수 있는 한편 오피오이드 독성 관련 이상반응을 증가시킬 수 있으며, 치명적인 호흡 억제를 유발할 가능성도 있다.
 - 조치: 이 약과 CYP2D6 제제제의 병용투여가 필요하다면, 오피오이드 금단현상, 발작, 세로토닌 증후군 등의 이상반응에 대하여 환자를 면밀히 관찰한다. CYP2D6 제제제 투여가 중단되면, 안정적인 약물효과를 얻을 때까지 이 약을 감량하는 것을 고려한다. 호흡억제, 진정 의 유해사태에 대하여 환자를 면밀히 관찰한다.
- CYP3A4 제제제 (예: 에리스로마아신 등 마이크로이드제 항생제, 케토나롤 등 항응고제, 리토나비르 등 프로테아제 제제제)
 - 기간: CYP3A4 제제제는 트라마돌의 대사속도를 감소시킨다.
 - 임상적 영향: 이 약과 CYP3A4 제제제의 병용투여는 트라마돌의 혈중 농도를 증가시킬 수 있고 CYP2D6를 통한 대사 및 M1의 혈중 농도를 증가시킬 수 있고 CYP3A4 제제제 투여를 중단한 후에는 해당 효과가 감소하므로 혈중 트라마돌 농도가 감소한다. 이는 오피오이드 효과를 감소시키고 트라마돌에 신체의 의존성이 있는 환자에서 오피오이드 금단 징후와 증상을 감소시킬 수 있다.
 - 조치: 이 약과 CYP3A4 제제제의 병용투여가 필요하다면, 오피오이드 금단 징후와 증상을 줄 때까지 이 약의 감량을 고려한다. 특히 이 약의 안정적인 용량에 도달하였을 때 CYP3A4 제제제를 추가하였을 시, 발작,세로토닌 증후군 등 중증 유해사태, 위험정할 수 있는 호흡 억제 등 오피오이드 독성 관련 이상반응의 위험 증가에 대하여 환자를 면밀히 관찰한다.
- CYP3A4 제제제 투여가 중단되면, 안정적인 약물 효과에 도달할 때까지 이 약감량을 고려하여, 오피오이드 금단 징후와 증상에 대하여 환자를 관찰한다.
- 벤조다이제핀 및 알코올 등의 중추신경억제제 (예:벤조다이제핀 및 다른 진정/수면제, 정신안정제, 근육이완제, 전신마취제, 다른 오피오이드, 알코올)
 - 기간: 약물효과가 상가(Additive) 또는 동반상승(Synergistic) 된다.
 - 임상적 영향: 벤조다이제핀 및 알코올 등의중추신경억제제와 트라마돌을 병용투여 하면 깊은 진정, 호흡 억제 등의 추가적인 중추신경계작용이 유발될 수 있다.
 - 이 약과 중추신경억제제의 병용이 필요한 경우에서는 두 가지 약물 모두 최우려효용량으로 최대한기간동안 처방하여야 하고, 호흡억제의 징후에 대해서 환자를 면밀히 관찰한다. 이 약과 중추신경억제제를 병용투여하면 상가작용으로 인해 호흡 억제, 저혈압, 깊은 진정, 혼수, 사망의 위험이 증가될 수 있다.
 - 조치: 이 약과 중추신경억제제의 병용투여는 적절한 대체 치료방법이 없는 환자의 경우에 한하여 처방하도록 한다. 이 약과 중추신경억제제의 병용투여가 결정되면 최저유효용량으로 최대한 기간만 제한하도록 하고 호흡억제 및 진정의 징후와 중상에 대해 환자를 면밀히 주의 관찰하도록 한다.

7. 약역법

- 임상적 영향: 이 약과 약파린 유사약물을 병용할 경우에는 INR(International Normalized Ratio, 국제장성화 비율) 증가 보고가 있으므로, 의학적으로 적절한 경우 프로트롬빈 시간을 정기적으로 평가하도록 한다. 트라마돌의 시판 후 조사에 따르면, 프로트롬빈 시간을 포함한 약파린 효과에 변화가 있었고 드물게 중증의 바 있다. 약파린 유사 약물과 병용시 아세트아미노펜의 치료효과를 저하시킬 수 있음을 제시하는 여러 보고가 있었다.
- 조치: 약파린을 투여하던 환자에서 상호작용의 징후로서 프로트롬빈 시간을 모니터링하고, 필요시 약파린 용량을 조절한다.
- 기타
 - 아세트아미노펜의 흡수 속도는 메프로코피로마이드 또는 플레르미돈으로 증가될 수 있으며 플레르미돈으로 흡수가 감소될 수 있다.
 - 트라마돌과 시메티딘을 병용투여할 시 트라마돌의 약동학에 임상적으로 유의한 변화는 나타나지 않았다.
- 소아 및 노인에 대한 투여
 - 트라마돌을 투여하는 소아에서 생명에 치명적인 호흡 억제 및 사망이 발생하였다. 일부 보고된 사례에서 편도절제술 및/또는 이데노이드절제술을 받은 후에 발효되었으며 이 중 한명은 트라마돌의 초고속 대사자인 것으로 입증되었다. 시토콜롬P450 2D6 (CYP2D6) 유전자의 다형 부족, 특히 수면 무호흡증이 있는 소아는 호흡 억제 효과에 민감할 수 있다. 생명에 치명적인 호흡 억제 및 사망에 대한 위험은 다음과 같다.
 - 이 약은 12세 미만 소아에게 투여하지 않는다.
 - 이 약은 편도절제술 및/또는 이데노이드절제술을 받은 18세 미만 소아에게 수술 후 관리 목적으로 투여하지 않는다.
 - 유약성이 위험성을 강화한다고 판단되는 경우를 제외하고는 트라마돌의 호흡 억제 효과에 대한 민감성을 증가시키는 또 다른 위험인자를 갖고 있는 12세 ~ 18세 청소년의 경우 이 약의 투여를 미한다.

- ~18세 청소년의 경우 이 약의 투여를 미한다. 위험인자는 수술 후 상태, 폐쇄성 수면무호흡증, 비만, 중대한 폐질환, 신경근결핍 및 호흡 억제를 유발하는 다른 약물과의 병용투여와 같은 호흡저하와 관련 있는 조건들을 포함한다.
- 간, 신장, 심장 기능의 저하 및 동시에 수반되는 질환과 다양한 약물치료가 더 자주 일어날 수 있으므로 노인환자에서 이 약의 투여를 주의하여야 한다.
- 임부 및 수유부에 대한 투여
 - 트라마돌은 태반을 통과하는 것으로 나타났다. 임부에 대한 적절한 임상시험은 실시된 바 없으며, 태아에 대한 안전성은 확립되어 있지 않으므로 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 부위에는 치료상의 유익성이 위험성을 상회한다고 판단되는 경우 투여한다.
 - 출산 중 마약성 진통제를 사용하는 경우, 신생아의 호흡 억제를 일으킬 수 있다.
 - 임신 중 이 약 또는 다른 마약성 진통제를 정기적으로 사용하면 금단 증후군이 발생할 수 있으며, 특히 임신 후기(28~40주)에서 위험이 증가한다.
 - 이 약은 수유부에게 투여하지 않는다. 트라마돌 100mg을 정맥으로 단일 투여한 이후 16시간 내에 모유로 축적된 농도는 트라마돌 100mcg(수유부 복용량의 0.1%), M1 27mcg이었다.

- 트라마돌 및 그 활성대사체(M1)는 모유에 존재한다. 이 약물이 수유 유아 또는 모유 생산에 미치는 영향에 대한 데이터는 없다. M1은 트라마돌 보다 더 강력 하게 유-오피오이드 수용체에 결합한다. 발표된 연구에서 출산 후 초기에 수유부의 트라마돌 투여와 모유에 있는 트라마돌 및 M1이 보고되었다. 트라마돌의 초고속 대사자인 여성은 예상보다 더 높은 활성 M1 수치를 초래할 수 있으며 모유 속의 더 높은 이 M1 수치로 인해 수유 유아가 위험해질 수 있다. 정상적인 트라마돌을 대하러 여성에서 모유로 분비된 트라마돌의 양은 최고 복용량에 의존적이다. 이 약으로 치료하는 동안 수유 유아의 과다 진정 및 호흡 억제를 포함한 중대한 이상반응 발생에 대하여 환자에게 알려야 한다.
- 모유를 통해 이 약이 수유 유아에게 노출된 경우 과다 진정 및 호흡 억제 발생에 대하여 관찰해야 한다. 수유부가 오피오이드 진통제 투여를 중단하거나 수유를 중단하는 경우 수유 유아에서 금단 증상이 발생할 수 있다.

- 운전, 기계조작에 대한 영향

트라마돌은 졸음이나 현미를 일으킬 수 있으며 이것은 알코올을 또는 기타 중추신경계 억제제에 의해 증강될 수 있다. 진통제에 영향을 주기 때문에 운전이나 기계 조작과 같은 위험 가능성이 있는 행위시 주의하도록 한다.
- 과량 투여의 처리
 - 이 약은 복합제이다. 과량 투여시, 호흡 억제, 혼수