

4.2. 시간 후 이상반응

- 1) 국내에서 제1상사를 위하여 6년 동안 37,967명의 환자를 대상으로 실시한 시간 후 조사결과 이상반응의 발현종류에는 약물과의 인과관계와 상관없이 4.57% (1,737명/37,967명, 2.501건/100명)로 보고되었습니다. 이상반응은 구역, 변비, 구토 등의 소화기계 이상반응이 총 3,391건(3.66%)으로 가장 많았고, 한기증, 두통 등의 신경계 유해사례가 5632건(1.48%), 전신쇠약이 1492건(0.39%), 정신계 이상 1492건(0.39%), 피부 및 부속기관이 1052건(0.28%), 혈액계 312건(0.08%), 신장 및 배뇨기계 282건(0.07%), 순환기계 282건(0.07%), 호흡기계 212건(0.06%), 심혈관계 121건 및 기타 432건(1.1%)로 조사되었습니다.
- 이 약의 인과관계를 배제할 수 있는 약물이상반응 발현율은 4.14% (1,573명/37,967명, 2.244건)이었습니다. 주된 약물이상반응으로는 구역 1.49%(567명/37,967명), 현기증 0.95%(358명/37,967명)이며, 그 밖에 1% 미만으로 보고된 이상반응을 구분별로 분류하면 다음과 같습니다.
- (1) 전신이상: 무력증, 피로, 발열, 두통, 흉통, 경직, 실신,
(2) 심혈관계: 혈압상승 심부전
(3) 신경계: 한기증, 두통, 현훈, 혼미, 편두통, 진전, 자각이상, 긴장형진, 편두통악화, 불수의근의 수축, 경련
(4) 호흡기계: 호흡곤란, 천식, 운동성호흡곤란, 기침, 기관지염
(5) 신장 및 배뇨기계: 배뇨장애, 뇨저류, 빈뇨, 신장기능 수치이상, 단백뇨
(6) 피부 및 부속기관: 소양증, 발진, 발한증상, 두드러기
(7) 소화기계: 구역, 구토, 소화불량, 복통, 변비, 구역진전, 설사, 언어곤란, 방귀, 헛배증, 타액증가, 직장암 진행, 식도암 진행, 위암 진행, 대변성 장폐색증, 땀띠, 담낭염
(8) 정신계: 졸음, 불면증, 식욕감퇴, 불안, 우울증, 신경쇠약, 감정 불안정, 환각, 이인증
(9) 혈액계: 빈혈, 헤모글로빈감소, 적혈구감소, 백혈구감소, 백혈구증가, 혈소판감소
(10) 순환기계: 심계항진, 고혈압, 부정맥, 빈맥, 고혈압성뇌, 대동맥협착
(11) 기타: 하혈, 골다공질증상, 체중감소, 이명, 오한, 엉덩이통증, 대퇴통증, 알레르기성비염, 비출혈, 비정상 시아: 담도암 진행, 뇨의 이물감, 간암 진행, 간기능 이상
- 중대한 약물이상반응은 간기능 이상, 담낭염, 마비성장폐색증, 혼미등이 각 1례씩 보고되었으며, 예상치 못한 약물이상반응으로 담낭염, 팔꿈치, 마비성장폐색증, 신장기능 수치이상(BUN/Cr상승), 타액증가, 하혈이 각 1례씩 보고되었습니다.
- 특수한 환자군의 신장에 대하여 조사한 결과에서 나타난 약물이상반응 발현율은 6.25%(11명/176명, 1652건)이었으며, 주된 약물 이상반응은 구역 및 현기증이 각 42건(27%)씩이었습니다. 중대한 약물이상반응과 예상치 못한 이상반응은 없었습니다. 특수한 환자군 간장애 환자 대상으로 한 조사에서 나타난 약물이상반응 발현율은 6.63%(22명/332명, 362건)이었으며, 주된 약물이상반응은 구역 12건(3.61%), 현기증 62건(1.81%)이었습니다. 중대한 약물 이상반응은 마비성 장폐색증, 담낭염, 간기능 이상 각 12건(3.63%)씩 있었고, 예상치 못한 이상반응은 마비성 장폐색증과 담낭염 각 1건씩이었습니다.
- 2) 국내 시간 후 조사기간 동안 자발적으로 보고된 중대한 이상반응은 구역 32건, 현훈, 호흡곤란 각 22건, 혼미, 편두통, 언어장애, 의식소실, 심근경색증의 재발, 저혈압, 구토, 소화불량, 착란, 다발성 장기부전, 아니콜라시스, 의도적인 과량 복용이 각각 2건 총 22건으로, 이는 불확실한 구간의 인구군으로부터 보고되었으며, 그 빈도 및 이 약의 인과관계를 확실히 추정하기가 어렵습니다.
- 3) 또한 시간 후 조사기간 동안, 총 5,566명을 대상으로 사용성적 조사 아와 별도로 실시한 시간 후 임상시험 결과, 예상치 못한 약물이상반응은 2명 2건(0.04%), 기술통발 1건(0.02%)씩 총 3건이 보고되었습니다.
- 4) 이 약을 투여하기 전 치료약제(전통제) 투여여부 있는 환자군은 투여여부 있는 경우와 비교하여 이상반응 발현이 통계적으로 유의하게 높게 나타났습니다(5.92% vs 3.75%, p<0.001). 또한, 1일 평균투여량이 300mg이상인 노인대상자에서 이상 반응 발현율은 8.35%(289/346명)로 2명 이상 43명 2명 미만 환자군 4.36%(1325/3041명)보다 이상반응 발현율이 통계적으로 유의하게 높게 나타났습니다. (p<0.001)

5. 안전성 요약

- 1) 안전성평가를 통과하여 투여하지 않도록 하며, 또는 트라미adol 또는 아세트아미노론 제제와 병용 투여하지 않도록 합니다.
- 2) 트라미adol은 의존성 발현이 낮은 약제임이기는 하나, 장기간 투여할 경우에는 의존성의 가능성을 적으로 배제하기 어려우므로 투여기간을 조정하도록 합니다. 약물남용 가능성이나 의존성의 위험이 있는 환자들은 신중히 관찰하며 단기간 투여하도록 합니다. 트라미adol은 어떤 의존성의 대향 약물로 적절하지 않으며, 어떤작용 약물이나 오피오이드의 금단증상을 억제하지 못합니다. 어떤작용 제제-길항제 (날부민, 부로페놀론, 펜타조신)와 병용 시 사용에서의 경쟁적 차단효과로 인하여 진통효과 감소와 금단증상 발생 위험이 있으므로 병용사용은 권장하지 않습니다.
- 3) 이 약의 투여를 갑자기 중단하면 구역, 발한, 편두통, 경직, 동통, 구역, 전진, 실신, 상기도 증후군, 입모, 흉통, 신장과민, 운동과동조, 위장관 증상 등과 같은 금단증상이 나타날 수 있습니다. 공황발작, 심한 환각, 환각, 자각이상, 이명, 비정상적인 중추신경계 반응 등을 보일 수도 있습니다. 임상경험상 약물남용을 경계하여 기타 중독할 경우 금단증상 증상을 적절히 완화할 수 있습니다.
- 4) 트라미adol 투여 환자에서 중대한 아니콜라시스 현상을 포함하여 두드러기, 발진, 기관지염, 중증적 피부부식 및 스티븐스-존슨 증후군 등의 알러지 반응이 보고된 바 있습니다. 코데인과 다른 아편제제에 아니콜라시스양 반응 병력이 있는 환자에서 그 위험이 증가될 수 있습니다.
- 5) 알콜증, 마비증, 마취제, 최면제, 페노티아진, 신경안정제 또는 진정 수면제, 진정 항우울제, 진정 항히스타민제, 신경안정제, 중추작용 항콜린제, 율리도마이드, 바클로펜 등 같은 중추신경계 억제제 투약 환자에서 이 약 투여 시 주의하도록 하며, 이 약의 강함을 고려합니다. 이러한 환자에서 트라미adol 투여 시 중추신경계 및 호흡 억제 위험이 증가될 수 있습니다. 이 약을 호흡 억제 위험이 있는 환자에게 투여 시 주의하도록 하며, 다른 비아편제 진통제 사용을 고려하도록 합니다.
- 6) 발작 가능성이 있거나 발작 역사를 넣는 기타 약물, 특히 선택적 세로토닌 재흡수 억제제, 삼한제 항우울제, 항정신병약, 중추작용 진통제 또는 국소마취제를 투여한 환자에서 트라미adol 투여 시 경련이 보고된 바 있습니다. 약물로 조절된 간질환이나 간 기능 이상이 있는 환자는 그 필요한 상황에서만 이 약을 투여해야 합니다.
- 7) 만성 알콜을 중독성 발현이 낮은 아세트아미노론 투여 환자에서 증가될 수 있습니다. 간장애 환자에서 이 약의 투여를 권장하지 않습니다.
- 8) 간기능 무정 환자들에 대한 이 약의 약독학 및 내약성에 대해 시험한 바 없습니다. 트라미adol과 아세트아미노론은 주로 간에서 대사됩니다. 중증의 간장애 환자는 이 약의 사용을 권장하지 않습니다.
- 9) 신장관 환자들에 대한 트라미adol과 아세트아미노론의 복합성에 대해 시험한 바 없습니다. 트라미adol의 사용 경험으로 신기능 무정 환자에서 트라미adol과 함께 대시 N의 메살 정도와 메살할이 감소될 수 있습니다. 크레아티닌 청소율이 30mL/min 미만인 환자일 경우 이 약의 투약간격을 12시간 마다 2정을 초과하여 투약하지 않도록 합니다.
- 10) 트라미adol을 장기투여 할 경우에는 의존성의 가능성을 적으로 배제하기 어려우므로 투여기간을 조정하거나 일시적으로 휴약기간을 가집니다.
- 11) 이 약과 외래인 유사작용을 병용할 경우에는 혈액응고인자 (INR) 값이 증가 될 것으로, 의학적응을 적절할 경우 프로트롬빈 시간이 정기적으로 평가하도록 합니다.
- 12) 한 연구에서 환우들과 신장질환을 동반 마비 중 트라미adol을 사용하였을 때 수증 마비까지 약해지는 경우가 증가되는 것으로 보고되었습니다. 추가 정보와 있을 때까지 약한 수준의 마비 중 트라미adol의 사용을 피해야 합니다.

6. 약물상호작용

- 1) 선택적세로토닌재흡수억제제(SSRI)을 함유한 및 식약국(국), 삼한제 항우울제 (TCA), 다른 삼한제 약물 (예, 프로페타진 등) 및 다른 아편제제 투여 환자에서 이 약 투여 시 발작의 위험이 증가될 수 있습니다. 트라미adol은 발작의 위험을 낮추는 MAO 억제제, 신경안정제 또는 다른 약물을 복용하는 환자들에게 발작의 위험을 증가시킬 수 있습니다.) MAO 억제제를 투여하고 있는 환자에서 이 약 투여 시 신중하도록 합니다. 중독성시험에서 MAO 억제제와 트라미adol을 병용 시 시험결과와 병용 수가 증가되었습니다. 트라미adol과 MAO 억제제 또는 선택적 세로토닌 재흡수 억제제를 병용 시 발작 및 세로토닌 증후군 등 부작용이 증가될 수 있습니다.
- 2) 카르바마제핀과 방향성 트라미adol의 활성 농도 감소로 인하여 트라미adol 진통 효과 및 작용 시간이 유의하게 감소할 수 있습니다. 카르바마제핀이 트라미adol 대사를 증가시키고, 트라미adol의 발작 발생 위험을 증가시킬 수 있으므로 병용을 금합니다.
- 3) 트라미adol은 CYP2D6에 의해 대사되며 트라미adol M1은 CYP2D6의 선택적 억제제로 트라미adol과 퀴니딘의 병용투여는 트라미adol의 농도를 증가시키고 M1의 농도를 감소시킵니다. 이러한 현상의 임상적 중요성은 아직 모릅니다. 인체 3 미아크로중 성형의 약물상호작용 시험에서 트라미adol은 퀴니딘 대사여 영향이 나타나지 않았으며, 플루세틴, 피복세틴, 이미드라프틸린과 같은 CYP2D6 제제와의 병용투여는 트라미adol의 대사를 일부 저해하였습니다.
- 4) 케토코나졸과 에티코나졸이신과 같이 CYP3A4를 저해하는 것으로 알려진 기타 약물들은 트라미adol의 대사 (N-데메탈화)를 저해할 수 있고, 활성 O-데메탈화 대사의 대사 또한 저해할 수 있습니다. 이러한 상호작용의 임상적 의미에 대해서는 연구된 바 없습니다.
- 5) 아세트아미노론의 흡수 속도는 메트포르마이드 또는 페르리타민으로 증가될 수 있으며 클레스타민으로 흡수가 감소될 수 있습니다.

7. 소아 및 노인에 대한 투여

- 1) 12세 미만의 소아에 대한 안전성 및 유효성이 확립되어 있지 않습니다.
- 2) 간, 신장, 심장 기능의 저하 및 동시성이나 수반되는 질환과 다양한 약물치료에 더 자주 일어날 수 있으므로 노인환자에서 이 약의 투여를 주의하여야 합니다.
8. 임부 및 수유부에 대한 투여
- 1) 임부에 대한 정확한 임상시험은 실시된 바 없으며, 태아에 대한 안전성은 확립되어 있지 않으므로 임부 또는 임신하고 있을 부인에게는 치료상의 유익성이 위험성을 상회한다고 판단되는 경우 투여합니다.
- 2) 트라미adol과 그 대사체는 유모으로 소량 분비되므로, 수유부에는 투여하지 않는 것이 바람직합니다.
9. 운전 기구조작에 대한 영향
- 1) 운전능력은 졸음이나 현기를 일으킬 수 있으며 이것은 알콜을 또는 기타 중추신경계 억제제에 의해 증강될 수 있습니다. 민첩성에 영향을 주기 때문에 운전이나 기계조작과 같은 위험 가능성이 있는 행위 시 주의하도록 합니다.
10. 과량 투여 시
- 과량 투여 시 트라미adol 독성, 아세트아미노론 독성 또는 두 약물 모두의 독성 증상 및 징후가 나타날 수 있습니다.
- 1) 트라미adol 과량 투여 시 호흡억제, 기면, 혼수, 발작, 심장마비, 사망의 심각한 증상이 나타날 수 있습니다.
- 2) 아세트아미노론 과량 투여 시 간부전 및 신장기능을 악화시키는 간경의 소양증상과 피사가 나타날 수 있으며 신장의 세뇨관 괴사, 저혈압, 응고장애가 일어날 수 있습니다. 아세트아미노론 과량 투여 시 초기 증상은 구역, 구토, 구대강 등이나 태아내 간독성의 임상과 실험적증 증가는 48-72시간 투여 후에도 나타나지 않을 수 있습니다.
- 3) 과량투여 시 응고조치가 가능한 기간이나 병역으로 연락하도록 하며, 일반적인 처치법과 함께 적절한 호흡이 유지될 수 있도록 합니다. 낙농은 투여로 트라미adol 과량 투여로 유발된 증상을 일부 회복시킬 수 있으나, 발작의 위험이 증가됩니다. 트라미adol 사용 경험상 혈액투석은 4시간 투석하여 투여량의 7%가 제거되었으며, 과량투여 시 처치법으로 유익하지 않습니다. 아세트아미노론의 과량 투여 시에는 10-12시간 이내에 N- 아세틸시스테인을 정맥주사하거나 메티오닌을 경구 투여하여 감을 보조합니다.

11. 기타

- 1) 트라미adol의 경우 동물시험에서 내성이 나타나므로 연용 및 증량의 경우에는 주의하여 투여합니다.
- 2) 이 약의 발작성, 변이성 및 수6분 장에 유발을 평가하기 위한 동물시험 및 실험적 시험이 실시되지 않았습니다.
- 3) 발작성 : 트라미adol 30mg/kg (90mg/m²), 1일 최대 임상용량 185mg/m²의 0.5배를 2시간 마우스에게 경구 투여한 발작성 시험에서 폐와 간에서 종양 발생이 적었지만, 통계학적으로 유의하게 증가되었습니다. 인체에서의 이러한 종양 발생 위험은 트라미adol 시로에서, 트라미adol을 30mg/kg (180mg/m²), 1일 최대 임상용량 (배) 투여한 랫드의 발작성 시험에서는 관찰되지 않았습니다.
- 4) 유전성 : 트라미adol은 미생물을 이용한 핵산염변이시험, 포유류 배양세포를 이용한 염색체이상시험, CHO 세포를 이용한 hprt 유전자돌연변이시험, 마우스 림프모 & + 유전자돌연변이시험중 직접법, 마우스와 헬스터를 이용한 유전자시험, 마우스를 이용한 유전자시험에서 돌연변이유발, 마우스 림프모 유전자 돌연변이시험 중 DNA발현시험과 오토 선택시험에서 약한 변이가 유발되었습니다. 전체적인 시험결과를 볼 때, 트라미adol은 인체에서 유전적 변성 발생 위험은 없습니다.
- 5) 수축압 : 트라미adol을 수컷 앳드에게 50mg/kg (350mg/m²), 1일 최대 임상용량 185mg/m²의 1.8배까지 투여한 경우와 앳드에게 75mg/kg (450mg/m²), 1일 최대 임상용량 185mg/m²의 2.4배를 투여한 시험에서 수대변에 대한 영향은 관찰되지 않았습니다.

■ 포장단위 3정, 30정

■ 저장방법 밀폐용기, 실온(25℃ 이하)보관

■ 제조회사: 대한뉴팜(주) / 경기도 화성시 함남읍 상리1 904-3
제 조 자: 삼·화학약품(주) / 인천광역시 부평구 청천1 374-1

* 약은 어린이의 손에 닿지 않도록 보관해야 합니다.
* 본 제품은 약학적 품질관리를 위한 제로입니다. 만약 구입 시 유효기간이 또는 사용기한이 경과되었거나 변질, 변태 또는 소손된 제품이 발견될 경우에는 구입한 약국, 병의원, 도매상을 통하여 교환하여 드립니다. 기타 자세한 문의사항은 당사 학술개발팀으로 문의하여 주시기 바랍니다. (전화 : 02-3415-7851)

제 조 · 판 매 인

대한뉴팜(주)

경기도 화성시 함남읍 상리1 904-3

작성년월일 : 2009. 05. 22

6562600-01