

## ○ 아세트아미노펜, 트라마돌염산염 복합제(정제) 허가사항 변경명령

### 용법·용량

12세 이상의 소아 및 성인 :

용량은 환자의 통증 정도 및 치료 반응에 따라 조절한다.

(기허가사항과 동일)

유효한 최저용량을 가능한 짧은 기간동안 투여한다.

이 약을 필요 이상 장기간 투여하지 않도록 하며, 질병의 특성 및 심한 정도로 인해 장기간 투여가 필요한 경우, 정기적인 모니터링을 실시하여 이 약의 지속투여 여부를 확인하도록 한다.

(이하 생략)

### 사용상의주의사항

#### 1. 경고

1) ~ 4) (기허가사항과 동일)

5) 급성 및 중증 기관지 천식 환자를 **마약성 진통제**로 치료하면 생명을 위협하는 호흡저하의 위험이 증가된다. 이 약을 해당 환자군에 투여할 때 모니터링이 가능하거나 심폐소생 장비가 구비된 곳에서 투여되어야만 한다.

이 약을 호흡 억제 위험이 있는 환자에게 투여시 주의하도록 하며, 다른 **비마약성 진통제** 사용을 고려하도록 한다.

6) (기허가사항과 동일)

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

8) ~ 9) (기허가사항과 동일)

10) CYP2D6 초고속 대사자인 환자는 다른 환자들에 비해 트라마돌을 그 활성대사체 (M1)로 보다 빠르고 완전하게 대사시킬 수 있다. 이 빠른 대사는 예상보다 더 높은 혈청 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 권장 용량에서도 초고속 대사자는 생명을 위협하거나 치명적인 호흡억제 또는 과량투여시 증상을 나타낼 수 있다(10. 과량투여 시의 처치 - 1) 트라마돌 참조).

11) (기허가사항과 동일)

12) 이 약은 수면무호흡증후군(중추수면무호흡 포함)과 저산소증(수면 관련 저산소증 포함)을 야기할 수 있으며, 발생 위험은 용량 의존적으로 증가한다. 수면무호흡증 발생 혹은 기존 증상 악화 여부를 지속적으로 평가해야 하며, 이 경우 약물 용량을 서서히 감량 혹은 중단하는 것을 고려해야 한다.

13) 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 항이노호르몬분비이상증후군(SIADH)의 결과인 것으로 나타났으며 이 약의 중단과 적절한 치료(예: 수분 제한)로 회복되었다. 취약 위험 요인이 있는 환자에 대해서는 이 약의 치료 동안 저나트륨혈증의 징후 및 증상에 대한 모니터링을 권고한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 이 약의 성분에 과민성이 있는 환자
- 2) 알코올, 수면제, 중추작용진통제, **마약성 진통제** 또는 항정신성 약물 등 중추신경계 작용약물 중독 환자
- 3) ~ 13) (기허가사항과 동일)

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 1) (기허가사항과 동일)
- 2) **마약성 진통제**, 마취제, 최면제, 페노치아진, 신경안정제, 진정제 등과 같은 중추신경계 억제제 복용 환자
- 3) ~ 6) (기허가사항과 동일)
- 7) **마약성 진통제**에 과민증 환자
- 8) ~ 9) (기허가사항과 동일)

4. 이상반응

4.1. 임상시험 자료

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

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

2) 이 약의 위약 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 꿈, 약물 남용, 환각, 금단증후군
신경계장애	편두통, 기면, 감각저하, 진전, 감각이상, 주의력 장애, 실신, 기억 장애, 정신운동 과활성, 진정, 기억상실증, 지각이상, 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, 식은땀
신장 및 비뇨기 장애	배뇨 장애
생식계 및 유방 장애	발기부전
전신장애 및 투여부위 상태	무력증, 흉통, 감정 비정상, 오한, 흉부 불편감, 권태감, 약물 금단증후군, 갈증, 신경질, 열감
실험실 수치	체중감소, 혈중 크레아티닌 증가

### 3) 트라마들의 임상시험/시판후 조사에서 확인된 이상반응

신체/기관분류	이상반응
면역계 장애	아나필락시스 반응, 스티븐슨-존슨 증후군, 독성표피괴사용해
정신장애	불안정감정에 영향, 섬망, 자살관념
신경계장애	근육긴장항진증, 운동장애, 세로토닌증후군, 언어장애
시각 장애	산동
혈관 장애	기립성 저혈압
간담도 장애	간염
전신장애 및 투여부위 상태	보행장애
실험실 수치	프로트롬빈 시간 상승

4) 아세트아미노펜의 임상시험/시판후 조사에서 확인된 이상반응과 관련하여 알레르기 반응 (주로 피부 발진) 또는 아세트아미노펜에 대한 2차성 과민반응이 드물게 보고되었으나, 일반적으로 약물 투여 중단 후 회복되었고, 필요한 경우 증상 치료가 실시되었다. 혈소판 감소증과 무과립구증을 포함한 혈액장애가 보고된 바 있으나 반드시 아세트아미노펜과 관련된 것은 아니다. 아세트아미노펜을 와파린 유사물질과 같이 투여했을 때 저프로트롬빈혈증을 일으킬 수 있음을 나타내는 여러 보고가 있다.

## 4.2. 시판 후 이상반응

1) 다음의 시판 후 이상반응이 확인되었다: 지나트륨혈증/항이노호르몬분비이상증후군, 고정 발진 (fixed eruption)

2) 국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 37,967명의 환자를 대상으로 실시한 시판 후 조사결과 이상반응의 발현증례율은 약물과의 인과관계와 상관없이 4.57%(1,737명/37,967명, 2,501건)로 보고되었다. 이상반응은 구역, 변비, 구토 등의 소화기계 이상반응이 총 1,391건(3.66%)으로 가장 많았고, 현기증, 두통 등의 신경계 유해사례가 563건(1.48%), 전신 이상이 149건(0.39%), 정신계 이상 149건(0.39%), 피부 및 부속기관이 105건(0.28%), 혈액계 31건(0.08%), 신장 및 비뇨기계 28건(0.07%), 순환기계 28건(0.07%), 호흡기계 21건(0.06%), 심혈관계 1건 및 기타 43건(0.11%)로 조사되었다.

이 약과의 인과관계를 배제할 수 없는 약물이상반응 발현율은 4.14%(1,573명/37,967명, 2,244건)이었다. 주된 약물이상반응으로는 구역1.49%(567명/37,967명), 현기증 0.95%(358명/37,967명)이며, 그 밖에 1% 미만으로 보고된 이상반응을 기관별로 분류하면 다음과 같다

(1) ~ (11) (기허가사항과 동일)

3) 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 복용이 각1건씩 총 23건으로, 이는 불확실한 규모의 인구집단으로부터 보고되었으므로, 그 빈도 및 이 약의 인과관계를 확실히 추정하기가 어렵다.

4) 또한 국내 시판 후 조사기간 동안, 총 5,566명을 대상으로 사용성적 조사 이외 별도로 실시한 시판 후

임상시험 결과, 예상치 못한 약물이상반응은 트립 2건(0.04%), 가슴불편감 1건(0.02%)씩 총 3건이 보고되었다

- 5) 이 약을 투여하기 전 치료약제(진통제) 투여력이 있는 환자군은 투여력이 없는 경우에 비해 이상반응 발현율이 통계적으로 유의하게 높게 나타났다(5.92% vs 3.75%,  $p < 0.001$ ). 또한, 1일 평균투여량이 4정 이상인 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

1) (기허가사항과 동일)

2) 이 약은 트라마돌을 주성분으로 함유한다. 이 약의 진통 효과의 일부는 이 약의 주성분인 트라마돌의 mu-아편계 수용체 결합으로 인해 작용한다. **마약성 진통제**를 반복 투여시 권장 용량에서도, 내약성, 신체적 의존성 및 심리적 의존성이 나타날 수 있다. 이 약을 처방하기 전에, 환자의 **마약성 진통제**에 대한 의존성 및 남용 위험을 평가해야 하며, 이러한 행동이 나타나는지 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 **마약성 진통제** 의존성 환자에게 사용되어서는 안 된다. 이전에 다른 **마약성 진통제**에 의존했던 일부 환자에서 트라마돌은 신체 의존성이 재발하는 것으로 나타났다. 약물남용 가능성이나 의존성의 위험이 있는 환자들은 신중히 관찰하며 단기간 투여하도록 한다. 트라마돌은 **마약성 진통제** 의존성 환자들의 대체 약물로 적절하지 않으며, 아편작용 약물이나 모르핀의 금단증상을 억제하지 못한다. 아편양 작용제-길항제 (날부핀, 부프레놀핀, 펜타조신)와 병용시 수용체에서의 경쟁적 차단효과로 인하여 진통효과 감소와 금단증상 발생 위험이 있으므로 병용사용은 권장되지 않는다.

3) (기허가사항과 동일)

4) 트라마돌 투여 환자에서 **드물지만 중대하고 치명적인 아나필락시스** 반응을 포함하여 두드러기, 발진, 기관지 경련, 중독성 피부괴사 및 스티븐슨-존슨 증후군 등의 알러지 반응이 보고된 바 있다. 코테인과 다른 **마약성 진통제**에 아나필락시양 반응 병력이 있는 환자에서 그 위험이 증가될 수 있으므로 **이 약을 투여하지 않는다. 과민반응의 증상이 나타나면 즉시 의학적 도움을 받도록 환자에게 권고한다.**

5) ~ 13) (기허가사항과 동일)

## 6. 약물상호작용

1) MAO억제제 (예: 페넬진, 트라닐시프로민, 리네졸리드)

- 기전: 약물효과가 상가(additive) 또는 동반상승(synergistic) 된다.
- 임상적 영향: 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 환자에는 투여하지 말 것 참조). MAO억제제와 오피오이드의 상호작용으로 인해 세로토닌 증후군 또는 오피오이드 독성이 나타날 수 있다.
- 조치: MAO억제제를 투여 중이거나 투여 중단한지 14일 이내인 환자는 이 약을 사용하지 않는다.

2) 세로토닌 작용성(serotonergic) 약물 (예: 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(SSRIs), 세로토닌 노르에피네프린 재흡수 억제제(SNRIs), 삼환계 항우울제(TCAs), 트립토판, 5-HT3 수용체 길항제, 미르타자핀, 트라조돈 등 세로토닌 신경전달계에 영향을 미치는 약물, 시클로벤자프린, 메탁살론 등 골격근이완제)

- 기전: 약물효과가 상가(additive) 또는 동반상승(synergistic) 된다.

- 임상적 영향: 트라마돌과 세로토닌 작용성(serotonergic) 약물을 병용 시 발작 및세로토닌 증후군을 포함한 유해사례 위험이 증가한다.
  - 조치: 세로토닌 작용성 (serotonergic) 약물을 복용하는 환자에게 이 약을 투여할때는 이상반응의 징후를 모니터링 하며 주의 한다. 세로토닌 증후군이 의심되면 이 약 투여를 중단한다.
- 3) CYP3A4 유도제 (예: 리팜핀, 카르바마제핀, 페니토인)
- 기전: CYP3A4 유도는 트라마돌의 대사속도를 증가시킨다.
  - 임상적 영향: 이 약과 CYP3A4 유도제 병용투여 시 트라마돌의 혈중 농도가 감소되어, 트라마돌에 신체적 의존성이 있는 환자에게서 치료효과 감소 또는 금단증상의 발현이 나타날 수 있다. CYP3A4유도제 투여를 중단한 후에는 해당 효과가 감소하므로 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 필요하다면, 안정적인 약물 효과를 얻을 때까지 이 약의 증량을 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.
- 4) CYP2D6 저해제 (예: 퀴니딘, 플루옥세틴, 파록세틴, 아미트립틸린, 부프로피온)
- 기전: CYP2D6 저해는 트라마돌의 대사속도를 감소시킨다.
  - 임상적 영향: 이 약과 CYP2D6 저해제 병용투여 시, 특히 이 약의 안정적인 용량에 도달 후 CYP2D6 저해제를 추가했을시 트라마돌의 혈중 농도가 증가될 수 있고 대사체 M1의 혈중 농도가 감소될 수 있다. M1은 보다 강력한  $\mu$ -오피오이드 작용제이므로, M1 노출 감소는 트라마돌에 대한 신체적 의존성이 있는 환자에서 치료효과를 감소시킬 수 있고 오피오이드 금단 징후와 증상을 초래할 수 있다. 트라마돌 노출 증가는 치료효과를 증가 또는 연장시킬 수 있고, 발작과 세로토닌 증후군 등의 중증 유해사례의 위험을 증가시킬 수 있다. CYP2D6저해제 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 저해제의 병용투여가 필요하다면, 오피오이드 금단현상, 발작, 세로토닌 증후군 등의 이상반응에 대하여 환자를 면밀히 관찰한다. CYP2D6 저해제 투여가 중단되면, 안정적인 약물효과를 얻을 때까지 이 약을 감량하는 것을 고려한다. 호흡억제, 진정 등의 유해사례에 대하여 환자를 면밀히 관찰한다.
- 5) CYP3A4 저해제 (예: 에리스로마이신 등 매크로라이드계 항생제, 케토코나졸 등 아졸계 항진균제, 리토나비르 등 프로테아제 저해제)
- 기전: CYP3A4 저해는 트라마돌의 대사속도를 감소시킨다.
  - 임상적 영향: 이 약과 CYP3A4 저해제의 병용투여는 트라마돌의 혈중 농도를 증가시킬 수 있고 CYP2D6를 통한 대사 및 M1의 혈중 농도를 증가시킬 수 있다. CYP3A4 저해제 투여를 중단한 후에는 해당 효과가 감소하므로 혈중 트라마돌 농도가 감소한다. 이는 오피오이드 효과를 감소시키고 트라마돌에 신체적 의존성이 있는 환자에서 오피오이드 금단 징후와 증상을 감소시킬 수 있다.
  - 조치: 이 약과 CYP3A4 저해제의 병용투여가 필요한 경우, 안정적인 약물 효과를 얻을 때까지

이 약의 감량을 고려한다. 특히 이 약의 안정적인 용량에 도달하였을 때 CYP3A4 저해제를 추가하였을 시, 발작, 세로토닌 증후군 등 중증 유해사례, 치명적일 수 있는 호흡 억제 등 오피오이드 독성 관련 이상반응의 위험 증가에 대하여 환자를 면밀히 관찰한다.

CYP3A4 저해제 투여가 중단되면, 안정적인 약물 효과에 도달할 때까지 이 약증량을 고려하며, 오피오이드 금단 징후와 증상에 대하여 환자를 관찰한다.

6) 벤조디아제핀 및 알코올 등의 중추신경억제제 (예:벤조디아제핀 및 다른 진정/수면제, 정신안정제, 근육이완제, 전신마취제, 다른 오피오이드, 알코올)

- 기전: 약물효과가 상가(additive) 또는 동반상승(synergistic) 된다.
- 임상적 영향: 벤조디아제핀 및 알코올 등의중추신경억제제와 트라마돌을 병용투여 하면 깊은 진정, 호흡 억제 등의 추가적인 중추신경억제작용이 유발될 수 있다.  
이 약과 중추신경억제제의 병용이 필요한 경우에는 두 가지 약물 모두 최저유효용량으로 최단기간동안 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 최단기간 처방하도록 하고 호흡억제 및 진정의 징후와 증상에 대해 환자를 면밀히 추적 관찰하도록 한다.

7) 와파린

- 임상적 영향: 이 약과 와파린 유사약물을 병용할 경우에는 INR(International Normalized Ratio, 국제정상화 비율) 증가 보고가 있으므로, 의학적으로 적절한 경우 프로트롬빈 시간을 정기적으로 평가하도록 한다. 트라마돌의 시판 후 조사에 따르면, 프로트롬빈 시간을 포함한 와파린 효과에 변화가 있었다고 드물게 보고된 바 있다. 와파린 유사 약물과 병용시 아세트아미노펜이 저프로트롬빈혈증을 유발할 수 있음을 제시하는 여러 보고가 있었다.
- 조치: 와파린을 투여중인 환자에서 상호작용의 징후로서 프로트롬빈 시간을 모니터링하고, 필요시 와파린 용량을 조절한다.

8) 기타

- 아세트아미노펜의 흡수 속도는 메토크로프라마이드 또는 돤펀리돈으로 증가될 수 있으며 클레스티라민으로 흡수가 감소될 수 있다.
- 트라마돌과 시메티딘을 병용투여할 시 트라마돌의 약동학에 임상적으로 유의한 변화가 나타나지 않는다.

7. (기허가사항과 동일)

8. 임부 및 수유부에 대한 투여

- 1) 트라마돌은 태반을 통과하는 것으로 나타났다. 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.

출산 중 마약성 진통제를 사용하는 경우, 신생아의 호흡 억제를 일으킬 수 있다.

임신 중 이 약 또는 다른 마약성 진통제를 장기적으로 사용한 경우, 신생아 금단 증후군이 발생할 수 있으며, 특히 임신 후기(28-40주)에서 위험이 증가한다.

2) (기허가사항과 동일)

9. (기허가사항과 동일)

10. 과량 투여시의 처치

이 약은 복합제이다. 과량 투여시 트라마돌 독성, 아세트아미노펜 독성 또는 두 약물 모두의 독성 증상 및 징후가 나타날 수 있다.

- 1) 트라마돌 과량 투여시 호흡억제, 기면, 혼수, 발작, 심장마비, 사망의 심각한 증상이 나타날 수 있다. 특히 호흡억제 및/또는 발작은 초기 증상에 포함될 수 있다. 또한 트라마돌 과량 투여 시 QT 연장이 보고되었다. 소아가 트라마돌을 우발적으로 복용한 경우 트라마돌 과량투여로 인한 호흡억제, 발작이 나타날 수 있다. 호흡억제, 발작은 한 알을 복용한 소아에게서 보고된 바 있다. 트라마돌 과량 투여에 의한 사망도 보고된 바 있다.
- 2) 아세트아미노펜 과량 투여시 간부전 및 사망을 야기하는 간장의 소엽중심성 괴사가 나타날 수 있으며 신장의 세뇨관 괴사, 저혈당, 응고장애가 일어날 수 있다. 아세트아미노펜 과량투여 후 처음 24시간 이내에 보이는 초기 증상에는 복부 불편감, 식욕 부진, 오심, 구토, 권태감, 창백 및 발한증이 포함될 수 있다. 간독성의 임상과 실험실적 증거는 투여 후 48-72시간까지 나타나지 않을 수 있다.
- 3) 이 약의 단회 또는 반복 과량투여는 잠재적으로 치명적인 복합약물 과량투여일 수 있다. 이 약을 과량 투여시 응급조치가 가능한 기관이나 병원으로 연락하도록 하며, 일반적인 처치법과 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 투석하여 투여량의 7%가 제거 되었으므로, 과량투여시 처치법으로 유익하지 않다. 아세트아미노펜의 과량 투여시에는 10-12시간 이내에 N-아세트틸시스테인을 <삭제> 투여하여 간을 보호한다.

성인과 소아 환자에서, 아세트아미노펜의 복용량, 복용시간을 알 수 없는 환자는 혈장 중 아세트아미노펜 농도 측정을 위해 채혈해야 하며, 아세트틸시스테인으로 치료를 받아야 한다. 혈장 중 아세트아미노펜의 농도를 확인할 수 없고 추정되는 아세트아미노펜 복용량이 성인과 청소년에 대해 7.5 - 10 g 또는 소아에 대해 150 mg/kg을 초과하는 경우, N-아세트틸시스테인 투여를 시작하고 전체 치료기간 동안 지속해야 한다.

11. (기허가사항과 동일)

## 12. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관할 것
- 2) 약물의 우발적 섭취, 오·남용의 위험을 줄이기 위하여 타인의 손이 닿지 않는 곳에 안전하게 보관할 것

○ 아세트아미노펜, 트라마돌염산염 복합제(정제) 허가사항 변경대비표

항목	기허가사항	변경(안)
용법·용량	<p>12세 이상의 소아 및 성인 : 용량은 환자의 통증 정도 및 치료 반응에 따라 조절한다. (기허가사항과 동일) <u>&lt;추 가&gt;</u>  (이하 생략)</p>	<p>12세 이상의 소아 및 성인 : 용량은 환자의 통증 정도 및 치료 반응에 따라 조절한다. (기허가사항과 동일) <u>유효한 최저용량을 가능한 짧은 기간동안 투여한다.</u>  (이하 생략)</p>
사용상의 주의사항	<p>1. 경고 1) ~ 4) (생략) 5) 급성 및 중증 기관지 천식 환자를 <u>아편제</u>제로 치료하면 생명을 위협하는 호흡저하의 위험이 증가된다. 이 약을 해당 환자군에 투여할 때 모니터링이 가능하거나 심폐소생 장비가 구비된 곳에서 투여되어야만 한다. 이 약을 호흡 억제 위험이 있는 환자에게 투여시 주의하도록 하며, 다른 비<u>아편제</u> 진통제 사용을 고려하도록 한다. 6) (생략) 7) 두개골내압이 증가된 환자나 머리상해 환자에서 이 약의 투여는 <u>아편제</u>제의 호흡억제 효과로 이산화탄소 저류와 2차적인 뇌척수액의 압력 증가로 인해 이러한 증상이 심각하게 나타날 수 있다. 8) ~ 9) (생략) 10) CYP2D6 초고속 대사자인 환자는 다른 환자들에 비해 트라마돌을 그 활성 대사체 (M1)로 보다 빠르고 완전하게 대사시킬 수 있다. 이 빠른 대사는 예상보다 더 높은 혈청 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. <u>&lt;추 가&gt;</u></p>	<p>1. 경고 1) ~ 4) (기허가사항과 동일) 5) 급성 및 중증 기관지 천식 환자를 <u>마약성 진통제</u>로 치료하면 생명을 위협하는 호흡저하의 위험이 증가된다. 이 약을 해당 환자군에 투여할 때 모니터링이 가능하거나 심폐소생 장비가 구비된 곳에서 투여되어야만 한다. 이 약을 호흡 억제 위험이 있는 환자에게 투여시 주의하도록 하며, 다른 비<u>마약성</u> 진통제 사용을 고려하도록 한다. 6) (기허가사항과 동일) 7) 두개골내압이 증가된 환자나 머리상해 환자에서 이 약의 투여는 <u>마약성 진통제</u>의 호흡억제 효과로 이산화탄소 저류와 2차적인 뇌척수액의 압력 증가로 인해 이러한 증상이 심각하게 나타날 수 있다. 8) ~ 9) (기허가사항과 동일) 10) CYP2D6 초고속 대사자인 환자는 다른 환자들에 비해 트라마돌을 그 활성 대사체 (M1)로 보다 빠르고 완전하게 대사시킬 수 있다. 이 빠른 대사는 예상보다 더 높은 혈청 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. <u>이 약의 권장 용량에서도 초고속 대사자는 생명을 위협하거나 치명적인 호흡억제 또는 과량투여시 증상을 나타낼 수 있다(10. 과량투여 시의 처치 - 1) 트라마돌 참조).</u></p>



	<p>11) (생략)</p> <p>&lt;추 가&gt;</p> <p>12) 이 약의 사용 시 매우 드물게 지나트륨혈증이 보고되었으며, 대체로 고령자 및/또는 지나트륨혈증을 초래할 수 있는 약물을 병용하고 있는 경우 등 취약 위험요인이 있는 환자에서 보고되었다. 몇몇의 보고에서 이 지나트륨혈증은 항이뇨호르몬분비이상증후군(SIADH)의 결과인 것으로 나타났으며 이 약의 중단과 적절한 치료(예: 수분제한)로 회복되었다. 취약 위험요인이 있는 환자에 대해서는 이 약의 치료 동안 지나트륨혈증의 징후 및 증상에 대한 모니터링을 권고한다.</p> <p>2. 다음 환자에는 투여하지 말 것</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 이 약의 성분에 과민성이 있는 환자</li> <li>2) 알코올, 수면제, 중추작용진통제, <b>아편제</b> 또는 항정신성 약물 등 중추신경계 작용약물 중독 환자</li> <li>3) ~ 13) (생략)</li> </ol> <p>3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) (생략)</li> <li>2) <b>아편제제</b>, 마취제, 최면제, 페노치아진, 신경안정제, 진정제 등과 같은 중추신경계 억제제 복용 환자</li> <li>3) ~ 6) (생략)</li> <li>7) <b>아편</b>에 과민증 환자</li> <li>8) ~ 9) (생략)</li> </ol> <p>4. 이상반응</p> <p>4.1. 이상반응</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 과민증 - 속 등의 과민증상이 나타날 경우에는 투여를 중지한다.</li> <li>2) 전신장애 - 무력증, 피로, 홍조, 때때로 흉통, 경직, 실신, 금단증상이 나타난다.</li> </ol>	<p>11) (기허가사항과 동일)</p> <p>12) <u>이 약은 수면무호흡증후군(중추수면무호흡 포함)과 저산소증(수면 관련 저산소증 포함)을 야기할 수 있으며, 발생 위험은 용량 의존적으로 증가한다. 수면무호흡증 발생 혹은 기존 증상 악화 여부를 지속적으로 평가해야 하며, 이 경우 약물 용량을 서서히 감량 혹은 중단하는 것을 고려해야 한다.</u></p> <p>13) 이 약의 사용 시 매우 드물게 지나트륨혈증이 보고되었으며, 대체로 고령자 및/또는 지나트륨혈증을 초래할 수 있는 약물을 병용하고 있는 경우 등 취약 위험요인이 있는 환자에서 보고되었다. 몇몇의 보고에서 이 지나트륨혈증은 항이뇨호르몬분비이상증후군(SIADH)의 결과인 것으로 나타났으며 이 약의 중단과 적절한 치료(예: 수분제한)로 회복되었다. 취약 위험요인이 있는 환자에 대해서는 이 약의 치료 동안 지나트륨혈증의 징후 및 증상에 대한 모니터링을 권고한다.</p> <p>2. 다음 환자에는 투여하지 말 것</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 이 약의 성분에 과민성이 있는 환자</li> <li>2) 알코올, 수면제, 중추작용진통제, <b>마약성 진통제</b> 또는 항정신성 약물 등 중추신경계 작용약물 중독 환자</li> <li>3) ~ 13) (기허가사항과 동일)</li> </ol> <p>3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) (기허가사항과 동일)</li> <li>2) <b>마약성 진통제</b>, 마취제, 최면제, 페노치아진, 신경안정제, 진정제 등과 같은 중추신경계 억제제 복용 환자</li> <li>3) ~ 6) (기허가사항과 동일)</li> <li>7) <b>마약성 진통제</b>에 과민증 환자</li> <li>8) ~ 9) (기허가사항과 동일)</li> </ol> <p>4. 이상반응</p> <p>4.1. <u>임상시험 자료</u></p> <p>1) <u>이 약의 위약 대조 임상시험 중 이 약 투여군에서 1% 이상의 비율로 보고된 이상반응</u></p> <table border="1" data-bbox="890 1892 1420 1989"> <tr> <td>신체/기관분류</td> <td>이상반응</td> </tr> <tr> <td>대사 및 영양장애</td> <td>식욕감퇴</td> </tr> </table>	신체/기관분류	이상반응	대사 및 영양장애	식욕감퇴
신체/기관분류	이상반응					
대사 및 영양장애	식욕감퇴					

3) 순환기계 - 때때로 고혈압, 고혈압악화, 저혈압, 부정맥, 심계항진, 빈맥이 나타난다.

4) 중추신경계 및 말초신경계 - 현기, 두통, 진전, 때때로 운동실조, 경련, 긴장항진, 편두통, 편두통 악화, 불수의근의 수축, 지각이상, 혼미, 현기증이 나타난다.

5) 소화기계 - 복통, 변비, 설사, 소화불량, 방귀, 구내건조, 구역, 구토, 때때로 연하곤란, 혈변 (melena), 허부증이 나타난다.

6) 정신과적 장애 - 식욕감퇴, 불안, 착란, 도취, 불면증, 신경과민, 졸음, 때때로 건망증, 이인증, 우울증, 약물남용 및 의존, 감정 불안정, 환각, 발기부전, 악몽, 비정상적 사고가 나타난다.

7) 혈액계 - 때때로 빈혈이 나타난다.

8) 호흡기계 - 때때로 호흡곤란이 나타난다.

9) 비뇨기계 - 때때로 단백뇨, 배뇨장애, 췌뇨, 뇨저류가 나타난다.

10) 피부 - 소양증, 발진, 발한, 두드러기 증가

11) 기타 - 간기능 이상, 체중감소, 이명, 비정상적인 시야, 오한이 나타난다.

트라마돌/아세트아미노펜의 임상시험에서는 보고된 바 없으나, 이 복합제 보다 더 많은 환자들에게 사용경험이 있는 트라마돌염산염 및 아세트아미노펜의 임상시험과 시판 후 조사에서 관련이 있는 것으로 보고된 기타 이상반응은 다음과 같다.

1. 트라마돌염산염

혈관이완, 기립성 저혈압, 서맥, 허탈, 심

정신장애	불면, 우울증
신경계장애	어지러움, 두통, 졸음
위장관장애	구역, 구토, 변비, 구내건조, 설사, 소화불량, 복통, 복부불편감, 방귀
피부 및 피하조직 장애	소양증, 발한, 발진
전신장애 및 투여부위 상태	피로
혈관장애	홍조

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

신체/기관분류	이상반응
면역계 장애	두드러기, 과민증
대사 및 영양 장애	저혈당
정신장애	불안, 신경과민, 감정 불안정, 도취감, 성욕 감소, 수면 장애, 착란, 방향감 장애, 흥분, 비정상적인 꿈, 약물남용, 환각, 금단증후군
신경계장애	편두통, 기면, 감각저하, 진전, 감각이상, 주의력 장애, 실신, 기억 장애, 정신운동 과활성, 진정, 기억상실증, 지각 이상, 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, 식은땀
신장 및 비뇨기 장애	배뇨 장애
생식계 및 유방 장애	발기부전
전신장애 및 투여부위 상태	무력증, 흉통, 감정 비정상, 오한, 흉부 불편감, 권태감, 약물금단증후군, 갈증, 신경질, 열감
실험실 수치	체중감소, 혈중 크레아티닌 증가

3) 트라마돌의 임상시험/시판후 조사에서 확인된 이상반응

신체/기관분류	이상반응
면역계 장애	아나필락시스 반응, 스티븐슨-존슨 증후군,

근허혈, 폐부종, 호흡기증상 (호흡곤란, 기관지경련, 천명, 혈관신경성 부종), 알리지 반응(아나필락시스와 두드러기, 스티븐스-존슨 증후군), 식욕변화, 운동허약, 호흡기 억제, 인지 기능 이상, 집중곤란, 우울증, 자살경향, 간염, 간 기능 부전과 위장관 출혈. 또한 감정, 활동, 인지 및 감각능 변화를 포함한 다양한 정신 부작용이 개인에 따라 다르게 나타날 수 있다. 실험실검사에서 크레아티닌과 간기능 검사를 포함한 실험실적 검사의 수치가 증가되었다는 보고가 있으며, 드물게 프로트롬빈 시간 상승을 포함하여 와파린 작용 변화가 밝혀졌다. 트라마돌을 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(SSRIs)와 MAOIs와 같은 세로토닌 제제와 병용시 세로토닌 증후군(정신상태 변화, 반사항진, 발열, 떨림성 진전, 흥분, 발한, 발작, 혼수, 빈맥, 착란, 운동실조, 근경련, 설사 등이 포함)이 보고되었다. 인과관계는 확립되지 않았지만 천식의 악화가 보고된 바 있으며, 마약중단 중 나타나는 것과 유사하게 금단증상이 나타날 수 있다. 트라마돌을 포함하는 제품의 시판후 경험에서 드물게 섬망, 축동, 산동, 언어장애가 보고되었고 매우 드물게 운동장애가 보고되었다. 트라마돌을 복용한 환자에서 매우 드물게 저혈당증이 보고되었다. 대부분은 당뇨병 또는 신부전을 포함하는 전구 위험요인이 있는 환자이거나 노인환자에서 보고되었다. 당뇨병환자에게 트라마돌을 처방할 때는 주의를 기울이고, 투여를 시작하거나 증량할 경우는 혈당치를 더 자주 모니터링하는 것이 바람직할 수 있다. 트라마돌을 복용한 환자에서 매우 드물게 지나트륨혈증 및/또는 항이뇨호르몬분비이상증후군(SIADH) 이 보고되었으며, 대체로 고령이거나 지나트륨혈증을 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 회복되었고, 필요한 경우 증상 치료가 실시되었다. 혈소판 감소증과 무과립구증을 포함한 혈액장애가 보고된 바 있으나 반드시

	독성피부피사용해
정신장애	불안정감정에 영향, 섬망, 자살관념
신경계장애	근육긴장항진증, 운동장애, 세로토닌증후군, 언어장애
시각 장애	산동
혈관 장애	기립성 저혈압
간담도 장애	간염
정신장애 및 투여부위 상태	보행장애
실험실 수치	프로트롬빈 시간 상승

4) 아세트아미노펜의 임상시험/시판후 조사에서 확인된 이상반응과 관련하여 알레르기 반응 (주로 피부 발진) 또는 아세트아미노펜에 대한 2차성 과민반응이 드물게 보고되었으나, 일반적으로 약물 투여 중단 후 회복되었고, 필요한 경우 증상 치료가 실시되었다. 혈소판 감소증

아세트아미노펜과 관련된 것은 아니다. 아세트아미노펜을 와파린 유사물질과 같이 투여했을 때 저프로트롬빈혈증을 일으킬 수 있음을 나타내는 여러 보고가 있다. 다른 연구에서는 프로트롬빈 시간은 변하지 않았다.

4.2. 시판 후 이상반응  
<추 가>

1) 국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 37,967명의 환자를 대상으로 실시한 시판 후 조사결과 이상반응의 발현증례율은 약물과의 인과관계와 상관없이 4.57%(1,737명/37,967명, 2,501건)로 보고되었다. 이상반응은 구역, 변비, 구토 등의 소화기계 이상반응이 총 1,391건(3.66%)으로 가장 많았고, 현기증, 두통 등의 신경계 유해사례가 563건(1.48%), 전신이상 149건(0.39%), 정신계 이상 149건(0.39%), 피부 및 부속기관이 105건(0.28%), 혈액계 31건(0.08%), 신장 및 비뇨기계 28건(0.07%), 순환기계 28건(0.07%), 호흡기계 21건(0.06%), 심혈관계 1건 및 기타 43건(0.11%)로 조사되었다. 이 약과의 인과관계를 배제할 수 없는 약물이상반응 발현율은 4.14%(1,573명/37,967명, 2,244건)이었다. 주된 약물이상반응으로는 구역 1.49%(567명/37,967명), 현기증 0.95%(358명/37,967명)이며, 그 밖에 1% 미만으로 보고된 이상반응을 기관별로 분류하면 다음과 같다

(1) ~ (11) (생략)

2) 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 복용이 각1건씩 총 23건으로, 이는 불확실한 규모의 인구집단으로부터 보고되었으므로, 그 빈도 및 이 약의 인과관계를 확실히 추정하기가 어렵다.

과 무과립구증을 포함한 혈액장애가 보고된 바 있으나 반드시 아세트아미노펜과 관련된 것은 아니다. 아세트아미노펜을 와파린 유사물질과 같이 투여했을 때 저프로트롬빈혈증을 일으킬 수 있음을 나타내는 여러 보고가 있다.

4.2. 시판 후 이상반응

1) 다음의 시판 후 이상반응이 확인되었다: 저나트륨혈증/항이노호르몬비이상증후군, 고정 발진(fixed eruption)

2) 국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 37,967명의 환자를 대상으로 실시한 시판 후 조사결과 이상반응의 발현증례율은 약물과의 인과관계와 상관없이 4.57%(1,737명/37,967명, 2,501건)로 보고되었다. 이상반응은 구역, 변비, 구토 등의 소화기계 이상반응이 총 1,391건(3.66%)으로 가장 많았고, 현기증, 두통 등의 신경계 유해사례가 563건(1.48%), 전신이상 149건(0.39%), 정신계 이상 149건(0.39%), 피부 및 부속기관이 105건(0.28%), 혈액계 31건(0.08%), 신장 및 비뇨기계 28건(0.07%), 순환기계 28건(0.07%), 호흡기계 21건(0.06%), 심혈관계 1건 및 기타 43건(0.11%)로 조사되었다. 이 약과의 인과관계를 배제할 수 없는 약물이상반응 발현율은 4.14%(1,573명/37,967명, 2,244건)이었다. 주된 약물이상반응으로는 구역 1.49%(567명/37,967명), 현기증 0.95%(358명/37,967명)이며, 그 밖에 1% 미만으로 보고된 이상반응을 기관별로 분류하면 다음과 같다

(1) ~ (11) (기허가사항과 동일)

3) 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 복용이 각1건씩 총 23건으로, 이는 불확실한 규모의 인구집단으로부터 보고되었으므로, 그 빈도 및 이 약의 인과관계를 확실히 추정하기가 어렵다.

3) 또한 국내 시판 후 조사기간 동안, 총 5,566명을 대상으로 사용성적 조사 이외 별도로 실시한 시판 후 임상시험 결과, 예상치 못한 약물이상반응은 트림 2건(0.04%), 가슴불편감 1건(0.02%)씩 총 3건이 보고 되었다

4) 이 약을 투여하기 전 치료약제(진통제) 투여력이 있는 환자군은 투여력이 없는 경우에 비해 이상반응 발현율이 통계적으로 유의하게 높게 나타났다(5.92% vs 3.75%,  $p < 0.001$ ). 또한, 1일 평균투여량이 4정 이상인 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

- 1) (생략)
- 2) 이 약은 트라마돌을 주성분으로 함유한다. 이 약의 진통 효과의 일부는 이 약의 주성분인 트라마돌의 mu-아편계 수용체 결합으로 인해 작용한다. **아편제**제를 반복 투여시 권장 용량에서도, 내약성, 신체적 의존성 및 심리적 의존성이 나타날 수 있다. 이 약을 처방하기 전에, 환자의 **아편제**제에 대한 의존성 및 남용 위험을 평가해야 하며, 이러한 행동이 나타나는지 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 **아편제**제 의존성 환자에게 사용되어서는 안 된다. 이전에 다른 **아편제**제에 의존했던 일부 환자에서 트라마돌은 신체 의존성이 재발하는 것으로 나타났다. 약물남용 가능성이나 의존성의 위험이 있는 환자들은 신중히 관찰하며 단기간 투여하도록 한다. 트라마돌은 **아편** 의존성 환자들의 대체 약물로 적절하지 않으며, 아편작용 약물이나 모르핀의 금단증상을 억제하지 못한다. 아편양 작용제-길항제(날부핀, 부프레놀핀, 펜타조신)와

4) 또한 국내 시판 후 조사기간 동안, 총 5,566명을 대상으로 사용성적 조사 이외 별도로 실시한 시판 후 임상시험 결과, 예상치 못한 약물이상반응은 트림 2건(0.04%), 가슴불편감 1건(0.02%)씩 총 3건이 보고 되었다

5) 이 약을 투여하기 전 치료약제(진통제) 투여력이 있는 환자군은 투여력이 없는 경우에 비해 이상반응 발현율이 통계적으로 유의하게 높게 나타났다(5.92% vs 3.75%,  $p < 0.001$ ). 또한, 1일 평균투여량이 4정 이상인 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

- 1) (기허가사항과 동일)
- 2) 이 약은 트라마돌을 주성분으로 함유한다. 이 약의 진통 효과의 일부는 이 약의 주성분인 트라마돌의 mu-아편계 수용체 결합으로 인해 작용한다. **마약성 진통제**를 반복 투여시 권장 용량에서도, 내약성, 신체적 의존성 및 심리적 의존성이 나타날 수 있다. 이 약을 처방하기 전에, 환자의 **마약성 진통제**에 대한 의존성 및 남용 위험을 평가해야 하며, 이러한 행동이 나타나는지 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 **마약성 진통제** 의존성 환자에게 사용되어서는 안 된다. 이전에 다른 **마약성 진통제**에 의존했던 일부 환자에서 트라마돌은 신체 의존성이 재발하는 것으로 나타났다. 약물남용 가능성이나 의존성의 위험이 있는 환자들은 신중히 관찰하며 단기간 투여하도록 한다. 트라마돌은 **마약성 진통제** 의존성 환자들의 대체 약물로 적절하지 않으며, 아편작용 약물이나 모르핀의 금단증상을 억제하지 못한다. 아편양 작용제-길항제

	<p>병용시 수용체에서의 경쟁적 차단효과로 인하여 진통효과 감소와 금단증상 발생 위험이 있으므로 병용사용은 권장되지 않는다.</p> <p>3) (생략)</p> <p>4) 트라마돌 투여 환자에서 <u>중대한 아나필락시양</u> 반응을 포함하여 두드러기, 발진, 기관지 경련, 중독성 피부괴사 및 스티븐스-존슨 증후군 등의 알려지 반응이 보고된 바 있다. 코데인과 다른 <u>아편제제에 아나필락시양</u> 반응 병력이 있는 환자에서 그 위험이 증가될 수 있다. &lt;추 가&gt;</p> <p>5) ~ 13) (기허가사항과 동일)</p> <p>6. 약물상호작용</p> <p>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 환자에는 투여하지 말 것 참조). 동물 시험에서 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.</p> <p>2) 트라마돌과 선택적 세로토닌 재흡수 억제제를 병용 시 발작 및 세로토닌 증후군을 포함한 이상반응 위험이 증가한다. 선택적 세로토닌 재흡수 억제제를 복용하는 환자에게 이 약을 투여할 때는 이상반응의 징후를 모니터링 하며 주의 한다.</p>	<p>(날부핀, 부프레놀핀, 펜타조신)와 병용시 수용체에서의 경쟁적 차단효과로 인하여 진통효과 감소와 금단증상 발생 위험이 있으므로 병용사용은 권장되지 않는다.</p> <p>3) (기허가사항과 동일)</p> <p>4) 트라마돌 투여 환자에서 <u>드물지만 중대하고 치명적인 아나필락시스</u> 반응을 포함하여 두드러기, 발진, 기관지 경련, 중독성 피부괴사 및 스티븐스-존슨 증후군 등의 알려지 반응이 보고된 바 있다. 코데인과 다른 <u>마약성 진통제에 아나필락시양</u> 반응 병력이 있는 환자에서 그 위험이 증가될 수 있으므로 <u>이 약을 투여하지 않는다. 과민반응의 증상이 나타나면 즉시 의학적 도움을 받도록 환자에게 권고한다.</u></p> <p>5) ~ 13) (기허가사항과 동일)</p> <p>6. 약물상호작용</p> <p>1) <u>MAO억제제 (예: 페넬진, 트라닐시프로민, 리네졸리드)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>기전: 약물효과가 상가(additive) 또는 동반상승(synergistic) 된다.</u></li> <li>• <u>임상적 영향: 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 환자에는 투여하지 말 것 참조). MAO억제제와 오피오이드의 상호작용으로 인해 세로토닌 증후군 또는 오피오이드 독성이 나타날 수 있다.</u></li> <li>• <u>조치: MAO억제제를 투여 중이거나 투여 중단한지 14일 이내인 환자는 이 약을 사용하지 않는다.</u></li> </ul> <p>2) <u>세로토닌 작동성(serotonergic) 약물 (예: 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(SSRIs), 세로토닌 노르에피네프린 재흡수 억제제(SNRIs), 삼환계 항우울제(TCAs), 트립토판, 5-HT3 수용체 길항제, 미르타자핀, 트라조돈 등 세로토닌 신경전달계에 영향을 미치는 약물, 시클로벤자프린, 메타살론 등 골격근이완제)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>기전: 약물효과가 상가(additive) 또는 동반상승(synergistic) 된다.</u></li> <li>• <u>임상적 영향: 트라마돌과 세로토닌</u></li> </ul>
--	---	--

	<p>3) 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 병용을 금한다.</p> <p>4) 트라마돌은 CYP2D6에 의해 대사체 M1으로 대사된다. 퀴니딘은 CYP2D6의 선택적 억제제로써 트라마돌과 퀴니딘의 병용투여는 트라마돌의 농도를 증가시키고 M1의 농도를 감소시킨다. 이러한 현상의 임상적 중요성은 아직 모른다. 인체 간 마이크로솜</p>	<p>작동성(serotonergic) 약물을 병용시 발작 및세로토닌 증후군을 포함한 유해사례 위험이 증가한다.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>조치: 세로토닌 작동성(serotonergic) 약물을 복용하는 환자에게 이 약을 투여할때는 이상반응의 징후를 모니터링 하며 주의 한다. 세로토닌 증후군이 의심되면 이 약 투여를 중단한다.</u></li> </ul> <p>3) CYP3A4 유도제 (예: 리팜핀, 카르바마제핀, 페니토인)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>기전: CYP3A4 유도는 트라마돌의 대사속도를 증가시킨다.</u></li> <li>• <u>임상적 영향: 이 약과 CYP3A4 유도제 병용투여 시 트라마돌의 혈중 농도가 감소되어, 트라마돌에 신체적 의존성이 있는 환자에서 치료효과 감소 또는 금단증상의 발현이 나타날 수 있다. CYP3A4 유도제 투여를 중단한 후에는 해당 효과가 감소하므로 혈중 트라마돌 농도가 증가한다. 이는 치료효과와 이상반응을 증가 또는 연장시킬 수 있으며, 중증의 호흡억제, 발작, 세로토닌 증후군을 초래할 수 있다.</u></li> <li>• <u>조치: 이 약과 CYP3A4 유도제의 병용투여가 필요하다면, 안정적인 약물 효과를 얻을 때까지 이 약의 증량을 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.</u></li> </ul> <p>4) CYP2D6 저해제 (예: 퀴니딘, 플루옥세틴, 파록세틴, 아미트립틸린, 부프로피온)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>기전: CYP2D6 저해는 트라마돌의 대사속도를 감소시킨다.</u></li> <li>• <u>임상적 영향: 이 약과 CYP2D6 저</u></li> </ul>
--	--	---

생체의 약물상호작용 시험에서 트라마돌은 퀴니딘 대사에 영향이 나타나지 않았으며, 플루옥세틴, 파록세틴, 아미트리프틸린과 같은 CYP2D6 저해제와의 병용투여는 트라마돌의 대사를 일부 저해하였다.

5) 케토코나졸과 에리스로마이신과 같이 CYP3A4를 저해하는 것으로 알려진 기타 약물들은 트라마돌의 대사 (N-디메틸화)를 저해할 수 있고, 활성 O-디메틸화 대사체의 대사 또한 저해할 수 있다. 이러한 상호작용의 임상적 의미에 대해서는 연구된 바 없다.

해제 병용투여 시, 특히 이 약의 안정적인 용량에 도달 후 CYP2D6 저해제를 추가했을시 트라마돌의 혈중 농도가 증가될 수 있고 대사체 M1의 혈중 농도가 감소될 수 있다. M1은 보다 강력한  $\mu$ -오피오이드 작용제이므로, M1 노출 감소는 트라마돌에 대한 신체적 의존성이 있는 환자에서 치료효과를 감소시킬 수 있고 오피오이드 금단 징후와 증상을 초래할 수 있다. 트라마돌 노출 증가는 치료효과를 증가 또는 연장시킬 수 있고, 발작과 세로토닌 증후군 등의 중증 유해사례의 위험을 증가시킬 수 있다. CYP2D6저해제 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 저해제의 병용투여가 필요하다면, 오피오이드 금단현상, 발작, 세로토닌 증후군 등의 이상반응에 대하여 환자를 면밀히 관찰한다. CYP2D6 저해제 투여가 중단되면, 안정적인 약물효과를 얻을 때까지 이 약을 감량하는 것을 고려한다. 호흡억제, 진정 등의 유해사례에 대하여 환자를 면밀히 관찰한다.

5) CYP3A4 저해제 (예: 에리스로마이신 등 마크로라이드계 항생제, 케토코나졸 등 아졸계 항진균제, 리토나비르 등 프로테아제 저해제)

- 기전: CYP3A4 저해는 트라마돌의 대사속도를 감소시킨다.

- 임상적 영향: 이 약과 CYP3A4 저해제의 병용투여는 트라마돌의 혈중 농도를 증가시킬 수 있고 CYP2D6를 통한 대사 및 M1의 혈중 농도를 증가시킬 수 있다. CYP3A4 저해제 투여를 중단한 후에는 해당 효과가 감소하므로 혈중 트라마돌 농도가 감소한다. 이는 오피오이드 효과를 감소시키고 트라마돌에 신체적 의존성이 있는 환자에서 오피오이드 금단 징후와



	<p>6) 아세트아미노펜의 흡수 속도는 메토크로프라마이드 또는 돤펀페리돈으로 증가될 수 있으며 콜레스티라민으로 흡수가 감소될 수 있다.</p> <p>7) 이 약과 벤조디아제핀계 약물, 다른 마약성 진통제, 전신마취제, 페노티아</p>	<p>증상을 감소시킬 수 있다.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>조치: 이 약과 CYP3A4 저해제의 병용투여가 필요한 경우, 안정적인 약물 효과를 얻을 때까지 이 약의 감량을 고려한다. 특히 이 약의 안정적인 용량에 도달하였을 때 CYP3A4 저해제를 추가하였을 시, 발작, 세로토닌 증후군 등 중증 유효해사례, 치명적일 수 있는 호흡억제 등 오피오이드 독성 관련 이상 반응의 위험 증가에 대하여 환자를 면밀히 관찰한다.</u> <u>CYP3A4 저해제 투여가 중단되면, 안정적인 약물 효과에 도달할 때까지 이 약증량을 고려하며, 오피오이드 금단 징후와 증상에 대하여 환자를 관찰한다.</u></li> </ul> <p>6) <u>벤조디아제핀 및 알코올 등의 중추신경억제제 (예:벤조디아제핀 및 다른 진정/수면제, 정신안정제, 근육이완제, 전신마취제, 다른 오피오이드, 알코올)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>기전: 약물효과가 상가(additive) 또는 동반상승(synergistic) 된다.</u></li> <li>• <u>임상적 영향: 벤조디아제핀 및 알코올 등의중추신경억제제와 트라마돌을 병용투여 하면 깊은 진정, 호흡억제 등의 추가적인 중추신경억제작용이 유발될 수 있다.</u> <u>이 약과 중추신경억제제의 병용이 필요한 경우에는 두 가지 약물 모두 최저유효용량으로 최단기간동안 처방하여야 하고, 호흡억제의 징후에 대해서 환자를 면밀히 관찰한다. 이 약과 중추신경억제제를 병용투여하면 상가작용으로 인해 호흡억제, 저혈압, 깊은 진정, 혼수, 사망의 위험이 증가될 수 있다.</u></li> <li>• <u>조치: 이 약과 중추신경억제제의 병용투여는 적절한 대체 치료방법이 없는 환자의 경우에 한하여 처방하도록 한다. 이 약과 중추신경억제제의 병용투여가 결정되면 최저유효용량으로 최단기간 처방하도록 하고 호흡억제 및 진정의 징후와 증상에 대해 환자를 면밀히 추적 관찰하도록 한다.</u></li> </ul> <p>7) <u>와파린</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>임상적 영향: 이 약과 와파린 유사</u></li> </ul>
--	--	---

	<p>진계 약물, 신경안정제, 수면제, 삼환계 항우울제, 신경근육차단제, 또는 알코올을 포함한 다른 중추신경억제제를 병용투여하면 추가적인 중추신경억제작용이 유발되고, 호흡억제, 저혈압, 깊은 진정, 또는 혼수, 사망과 같은 중추신경억제작용이 증가될 수 있다. 따라서 이러한 약물과 병용투여하는 경우에는 2가지 약물 중 하나, 또는 둘 다 용량을 감량해야 한다.</p> <p>이 약과 중추신경억제제의 병용이 필요한 경우에는 최저유효용량으로 최단기간동안 처방하여야 하고 호흡억제와 진정의 징후와 증상에 대하여 면밀하게 추적관찰하여야 한다.</p> <p>8) 이 약과 와파린 유사약물을 병용할 경우에는 INR(International Normalized Ratio, 국제정상화 비율) 증가 보고가 있으므로, 의학적으로 적절한 경우 프로트롬빈 시간을 정기적으로 평가하도록 한다.</p> <p>7. (생략)</p> <p>8. 임부 및 수유부에 대한 투여</p> <p>1) &lt;추가&gt; 임부에 대한 적절한 임상시험은 실시된 바 없으며, 태아에 대한 안전성은 확립되어 있지 않으므로 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 부인에는 치료상의 유익성이 위험성을 상회한다고 판단되는 경우 투여한다.</p> <p>&lt;추가&gt;</p> <p>임신 중 이 약 또는 다른 <u>아편계</u>를 장기적으로 사용한 경우, 신생아 금단 증후군이 발생할 수 있으며, 특히 임신 후기(28-40주)에서 위험이 증가한다.</p> <p>2) (생략)</p>	<p>약물을 병용할 경우에는 <u>INR(International Normalized Ratio, 국제정상화 비율) 증가 보고가 있으므로, 의학적으로 적절한 경우 프로트롬빈 시간을 정기적으로 평가하도록 한다. 트라마돌의 시판 후 조사에 따르면, 프로트롬빈 시간을 포함한 와파린 효과에 변화가 있었다고 드물게 보고된 바 있다. 와파린 유사 약물과 병용 시 아세트아미노펜이 저프로트롬빈혈증을 유발할 수 있음을 제시하는 여러 보고가 있었다.</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>조치: 와파린을 투여중인 환자에서 상호작용의 징후로서 프로트롬빈 시간을 모니터링하고, 필요시 와파린 용량을 조절한다.</u></li> </ul> <p>8) 기타</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>아세트아미노펜의 흡수 속도는 메토크로프라마이드 또는 돛페리돈으로 증가될 수 있으며 콜레스티라민으로 흡수가 감소될 수 있다.</u></li> <li>• <u>트라마돌과 시메티딘을 병용투여할 시 트라마돌의 약동학에 임상적으로 유의한 변화가 나타나지 않는다.</u></li> </ul> <p>7. (기허가사항과 동일)</p> <p>8. 임부 및 수유부에 대한 투여</p> <p>1) <u>트라마돌은 태반을 통과하는 것으로 나타났다.</u> 임부에 대한 적절한 임상시험은 실시된 바 없으며, 태아에 대한 안전성은 확립되어 있지 않으므로 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 부인에는 치료상의 유익성이 위험성을 상회한다고 판단되는 경우 투여한다.</p> <p><u>출산 중 마약성 진통제를 사용하는 경우, 신생아의 호흡 억제를 일으킬 수 있다.</u></p> <p>임신 중 이 약 또는 다른 <u>마약성 진통제</u>를 장기적으로 사용한 경우, 신생아 금단 증후군이 발생할 수 있으며, 특히 임신 후기(28-40주)에서 위험이 증가한다.</p> <p>2) (기허가사항과 동일)</p>
--	---	--

	<p>9. (생략)</p> <p>10. 과량 투여시의 처치</p> <p><b>&lt;추가&gt;</b> 과량 투여시 트라마돌 독성, 아세트아미노펜 독성 또는 두 약물 모두의 독성 증상 및 징후가 나타날 수 있다.</p> <p>1) 트라마돌 과량 투여시 호흡억제, 기면, 혼수 발작, 심장마비, 사망의 심각한 증상이 나타날 수 있다. <b>&lt;추가&gt;</b> 또한 트라마돌 과량 투여 시 QT 연장이 보고되었다. <b>&lt;추가&gt;</b></p> <p>2) 아세트아미노펜 과량 투여시 간부전 및 사망을 야기하는 간장의 소엽중심성 괴사가 나타날 수 있으며 신장의 세노관 괴사, 저혈당, 응고장애가 일어날 수 있다. 아세트아미노펜 과량 투여시 초기 증상은 구역, 구토, 권태감 등이 나타나며 간독성의 임상과 실험실적 증거는 <b>&lt;추가&gt;</b> 48-72시간 투여 후에도 나타나지 않을 수 있다.</p> <p>3) <b>&lt;추가&gt;</b> 이 약을 과량투여시 응급조치가 가능한 기관이나 병원으로 연락하도록 하며, 일반적인 처치법과 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 투석하여 투여량의 7%가 제거되었으므로, 과량투여시 처치법으로 유익하지 않다. 아세트아미노펜의 과량 투여시에는 10-12시간 이내에 N-아세틸시스테인을 정맥주사하거나 메치오닌을 경구투여하여 간을 보호한다.</p> <p><b>&lt;추가&gt;</b></p>	<p>9. (기허가사항과 동일)</p> <p>10. 과량 투여시의 처치</p> <p><b>이 약은 복합제이다.</b> 과량 투여시 트라마돌 독성, 아세트아미노펜 독성 또는 두 약물 모두의 독성 증상 및 징후가 나타날 수 있다.</p> <p>1) 트라마돌 과량 투여시 호흡억제, 기면, 혼수, 발작, 심장마비, 사망의 심각한 증상이 나타날 수 있다. <b>특히 호흡억제 및/또는 발작은 초기 증상에 포함될 수 있다.</b> 또한 트라마돌 과량 투여 시 QT 연장이 보고되었다. <b>소아가 트라마돌을 우발적으로 복용한 경우 트라마돌 과량투여로 인한 호흡억제, 발작이 나타날 수 있다. 호흡억제, 발작은 한 알을 복용한 소아에게서 보고된 바 있다. 트라마돌 과량투여에 의한 사망도 보고된 바 있다.</b></p> <p>2) 아세트아미노펜 과량 투여시 간부전 및 사망을 야기하는 간장의 소엽중심성 괴사가 나타날 수 있으며 신장의 세노관 괴사, 저혈당, 응고장애가 일어날 수 있다. 아세트아미노펜 과량 투여 후 처음 24시간 이내에 보이는 초기 증상에는 복부 불편감, 식욕 부진, 오심, 구토, 권태감, 창백 및 발한증이 포함될 수 있다. 간독성의 임상과 실험실적 증거는 투여 후 48-72시간까지 나타나지 않을 수 있다.</p> <p>3) <b>이 약의 단회 또는 반복 과량투여는 잠재적으로 치명적인 복합약물 과량투여일 수 있다.</b> 이 약을 과량투여시 응급조치가 가능한 기관이나 병원으로 연락하도록 하며, 일반적인 처치법과 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 투석하여 투여량의 7%가 제거되었으므로, 과량투여시 처치법으로 유익하지 않다. 아세트아미노펜의 과량 투여시에는 10-12시간 이내에 N-아세틸시스테인을 <b>&lt;삭제&gt;</b>투여하여 간을 보호한다.</p> <p><b>성인과 소아 환자에서, 아세트아미노펜의 복용량, 복용시간을 알 수 없는</b></p>
--	--	--

	<p>11. (기허가사항과 동일)</p> <p>&lt;추가&gt;</p>	<p>환자는 혈장 중 아세트아미노펜 농도 측정을 위해 채혈해야 하며, 아세트아미노펜으로 치료를 받아야 한다. 혈장 중 아세트아미노펜의 농도를 확인할 수 없고 추정되는 아세트아미노펜 복용량이 성인과 청소년에 대해 7.5 - 10 g 또는 소아에 대해 150 mg/kg을 초과하는 경우, N-아세트아미노펜 투여를 시작하고 전체 치료기간 동안 지속해야 한다.</p> <p>11. (기허가사항과 동일)</p> <p><b>12. 보관 및 취급상의 주의사항</b></p> <p>1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관할 것</p> <p>2) 약물의 우발적 섭취, 오·남용의 위험을 줄이기 위하여 타인의 손이 닿지 않는 곳에 안전하게 보관할 것</p>
--	--	---