

 울트라셋[®] 세미정 ULTRACET[®] SEMI Tablets 트라미돌염삼염·아세트아미노펜	 전문의약품
【원료약품 및 분량】 ·이 약 1정 (222.30mg) 중 유효성분: 트라미돌염삼염 (EP) 아세트아미노펜 (USP) 참가제: 분말셀룰로오스, 전호화전분, 옥수수전분, 전분분리콜라시드름, 스테아르산마그네슘, 오프로이드아연하이드로판셀 (YS-1-6382G), 카르나우바랍 【상상】 연한 노란색의 장방형 필름코팅 정제 ·울트라셋 세미정 S/M JANSSEN 【효능·효과】 중등도·중증의 급·만성 통증 【용법·용량】 12세 이상의 소아 및 성인: 유효량 환자의 통증 정도 및 치료 반응에 따라 조절한다. 초효율량으로 4정 투여를 권장하며, 그 이후부터 각각은 최소 6시간 이상으로 하되, 1일 16정을 초과하지 않도록 한다. 유효한 최저치용량을 사용하는 약물의 지속도를 여부를 확인하도록 한다. 이 약을 필요 이상 장기간 투여하지 않도록 하며, 질병의 특성 및 심한 정도로 인해 장기간 투여가 필요한 경우, 정기적인 모니터링을 실시하여 약물의 지속도를 여부를 확인하도록 한다. 노란: 통상적인 성인 용량을 투여하도록 한다. 단, 75세 이상의 노인에게 트라미돌을 경구 투여시 트라미돌의 소실반감기가 17% 증가하였으므로 최소 6시간 이상 간격으로 이 약을 투여하도록 한다. 신장전환자: 중등도 심부전 환자(크레아티닌 청소율이 10~30ml/분)에게는 투여간격을 12시간으로 연장하여 투여하도록 한다. 중증 심부전 환자(크레아티닌 청소율이 10ml/분 미만)에게는 투여를 권장하지 않는다. 트라미돌은 혈관수축 및 여러가지 매우 전천회 제거되기 때문에, 투식 후 진통효과 유지를 위해 이 약을 재투여할 필요는 없다. 간부전환자: 중등도의 간부전 환자에게는 투여 간격을 연장하여 투여하는 것을 신중히 고려하도록 한다. 중증의 간부전 환자에서는 이 약을 투여하지 않도록 한다. 【사용상의 주의사항】	1. 경고 1) 때때로 세자 이상 정기적으로 술을 마시는 사람이 이 약이나 다른 해열진통제를 복용해야 할 경우 반드시 의사 또는 약사와 상의해야 한다. 이러한 사람이 이 약을 복용하면 간손상이 유발될 수 있다. 2) 아세트아미노펜을 복용한 환자에서 매우 드물게 급성 전신성 발진성 농포증(급성 전신성 발진성 괴포를유발증)(AGEP), 스티븐스존슨 증후군(GJSJ), 독성 표피 괴사용증(TEN)과 같은 중대한 피부반응이 보고되었고, 이러한 중대한 피부반응은 치명적일 수 있다. 따라서 이러한 중대한 피부반응의 징후에 대하여 환자들에게 충분히 알리고, 이 약 투여 후 피부발진이나 다른 과민반응의 징후가 나타나면 즉시 복용을 중단하도록 하여야 한다. 3) 트라미돌을 권장용량 범위 내에서 투여받은 환자에서 발작이 보고된 바 있으며, 권장용량 이상 투여 시 발작의 위험은 증가한 것으로 나타났다. 트라미돌을 다음의 약물과 병용시 발작의 위험은 증가한다. - 선택적 세로토닌 재흡수 억제제 (SSRI 항우울제 또는 식욕감퇴제) - 삼환계 항우울제 (TCAs) 및 다른 삼환계 약물 (예, 시클로벤자프린, 프로메타딘 등) - 다른 마약류 트라미돌은 다음의 약물과 병용시 발작의 위험을 증가시킬 수 있다.: - MAO (Monoamine Oxidase) 억제제 - 신경안정제 - 발작 역치를 낮출 수 있는 약물 간질 환자, 발작 병력자 또는 발작에 대한 위험인자 (머리 상해, 대사장애, 알코올 또는 약물 급단 환자, 중추신경계 장애)가 있는 환자에서 경련 발생의 위험이 증가될 수 있다. 4) 트라미돌 투약 환자에서 드물게 지명적인 아나필락시양 반응이 보고된 바 있다. 5) 급성 및 중증 기관지 천식 환자를 마약성 진통제로 치료하면 생명을 위협하는 호흡자하의 위험이 증가된다. 이 약을 해당 환자군에 투여할 때 모니터링이 가능하거나 신체의소생 장비가 구비된 곳에서 투여되어야만 한다. 이 약을 호흡 억제 위험이 있는 환자에게 투여시 주의하도록 하며, 다른 마약성 진통제 사용에 고려하도록 한다. 6) 트라 마돌과 알코올 또는 벤조다이제핀계 약물을 포함하는 중추신경계 억제제의 병용투여는 깊은 진정, 호흡억제, 혼수 및 사망을 초래할 수 있다. 이러한 위험성 때문에, 이 약물과 중추신경억제제의 병용투여는 적절한 대체 치료방법이 없는 환자의 경우에 한하여 처방하도록 한다. 이 약물과 중추신경억제제의 병용투여가 결정되면 최저 유효율량으로 최대한기간 처방하도록 하고 호흡억제 및 진정의 징후와 증상에 대해 환자를 면밀히 추적 관찰하도록 한다. 7) 두개내압이 증가된 환자나 머리상해 환자에서 이 약의 투여는 이상성 진통제의 호흡억제 효과로 이산화탄소 저류와 2차적인 뇌척수액의 압력 증가로 인해 이러한 증상이 심각하게 나타날 수 있다. 8) 트라미돌은 모르핀형(μ-opioid)의 정신적, 육체적 의존성을 유발할 수 있다. 9) 간독성: 이 약에는 아세트아미노펜 및 트라미돌이 함유되어 있다. 아세트아미노펜은 때로 간이식 및 사망을 초래하는 급성 간부전과 관련이 있으며, 대부분의 간손상은 다른 아세트아미노펜 제제와 함께 복용하여 일일 4,000 밀리그램을 초과하였을 때와 관련이 있다고 사용시 주의한다. 특히 간장애 환자는 반드시 의사와 상의한 후 복용하여야 한다. 10) CYP2D6 초고속 대사자 환자는 다른 환자들에 비해 트라미돌의 C 활성대사제(M1)로 보다 빠르게 완전히 대사시킬 수 있다. 이 빠른 대사는 예상보다 더 높은 혈청 M1 농도를 초래할 수 있고 이는 호흡 억제 위험을 증가시킬 수 있다. CYP2D6 초고속 대사자환에 알려진 환자에게 대한 대체 약제, 용량 감소 및/또는 트라미돌을 과량 복용 징후 (예: 호흡 억제)에 대한 모니터링의 빈도 증가 등을 권고한다. 이 약의 권장 용량에서도 초고속 대사자는 생명을 위협하거나 치명적인 호흡 억제 또는 과량투여시 증상을 나타낼 수 있다. (10. 과량 투여시의 처치 -1) 트라미돌 참조) 11) 트라미돌의 초고속 대사 및 소아에서 생명에 치명적인 호흡 억제에 대한 또 다른 위험인자: 생명에 치명적인 호흡 억제 및 사망이 트라미돌을 투여한 소아에서 발생하였다. 일부 보고된 사례들은 소아가 편도절제술 및/또는 아테노이드절제술을 받은 후에 발생하였으며, CYP2D6 다형성으로 인한 트라미돌의 초고속 대사자인 것으로 입증되었다. 이 약은 12세 미만 소아 및 편도절제술 및/또는 아테노이드절제술을 받은 18세 미만 소아에게 투여하지 않는다. 이 약은 트라미돌의 호흡 억제 효과에 대한 민감성을 증가시키는 또 다른 위험인자를 갖고 있는 12세 ~ 18세 소아에게 투여를 피한다. 12) 이 약은 수면무호흡증군(중추수면무호흡을 포함)과 저산소증(수면 관련 저산소증 포함)을 악화할 수 있으며, 발생 위험은 용량 의존적으로 증가한다. 수면무호흡증 발생 또는 기존 중상 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 교량자 및/또는 저나트륨혈증을 초래할 수 있는 약물을 병용하고 있는 경우 등 취약 위험요인이 있는 환자에서 보고되었다. 및/또는 노년에서 이 저나트륨혈증은 항이노트로핀비이상중추군 (SIADH) 의 결과인 것으로 나타났으며 이 약의 중단과 적절한 치료 (예: 수분 제한) 로 회복되었다. 취약 위험 요인이 있는 환자에서 대해서는 이 약의 치료 동안 저나트륨혈증의 징후 및 증상에 대한 모니터링을 권고한다.	 조사되었다. 이 약의 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) 전신이상: 두력증, 피로, 발열, 부종, 흉통, 경직, 실신 (2) 심혈관계: 울혈성 심부전 (3) 신장계: 헤파지증, 두통, 현훈, 혼미, 편두통, 진전, 지각이상, 긴장형진, 편두통악화, 불수야근의 수축, 경련 (4) 호흡기계: 호흡곤란, 천식, 우동성호흡곤란, 기침, 기관지염 (5) 신장 및 비뇨기계: 배뇨장애, 뇨투박, 빈뇨, 신장기능 수치이상, 폐렴 (6) 피부 및 부속기: 습진, 발진, 발한증, 피부발진, 두드러기 (7) 소화기계: 구역, 구토, 소화불량, 복통, 변비, 구강건조, 설사, 연하곤란, 부기, 허부종, 타액증가, 직장안정형, 소화안정형, 위양전형, 다비성장제배설, 팔작질, 담낭염 (8) 정신계: 졸음, 불면증, 식욕감퇴, 불안, 우울증, 신경과민, 감정 불안정, 환각, 이인증 (9) 혈액계: 빈혈, 헤모글로빈감소, 적혈구감소, 백혈구감소, 백혈구감각, 혈소판감소 (10) 순환기계: 심계항진, 고혈압, 부정맥, 빈맥, 고혈압악화, 대동맥경화 (11) 기타: 하혈, 콘택트렌즈상상, 재능감각, 이명, 오동, 엉덩이통상, 대파통증, 알레르기성비염, 비출혈, 비정상자아, 당도안 진형, 눈의 이물감, 간염진형, 간기능 이상 중대한 약물이상반응은 간기능이상, 담낭염, 마비성장제배설, 혼미등이 각 1회씩 보고되었으며, 예상치 못한 약물이상반응으로 탈장형, 팔작질, 마비성장제배설, 신장기능수치이상(BUN/CR상), 타액증가, 하혈이 각1회씩 보고되었다. 특수한 환자인 신장에 환자를 대상으로 한 조사에서 나타난 약물이상반응 발현율은 6.25%(11명/170명, 165건) 이었으며, 주된 약물 이상반응은 구역 및 현기증(각 4건(0.27%)씩 이었다. 중대한 약물이상반응과 예상하지 못한 이상반응은 없었다. 특수한 환자인 간장애 환자를 대상으로 한 조사에서 나타난 약물이상반응 발현율은 6.63%(22명/332명, 36건)이었으며, 주된 약물이상반응은 구역 1.23건(0.61%), 현기증 6건(1.81%) 이었다. 중대한 약물이상반응은 마비성 장폐색증, 담낭염, 간기능 이상 각 1건(0.30%)씩 이었고, 예상하지 못한 이상반응은 마비성 장폐색증과 담낭염 각 1건이었다.
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) 심한 호흡억제상태 환자(가벼운 호흡억제제가 나타날 수 있다.) 4) 두부손상, 뇌의 병변이 있는 경우로 의식혼탁의 위험이 있는 환자 5) MAO억제제를 투여받고 있는 환자 또는 최근 14일 이내에 투약한 경력이 있는 환자 6) 소화성궤양, 심한 혈액이상증 7) 심한 간장애, 심한 신장애, 심한 실기능부전 환자 8) 수유부 9) 12세 미만의 소아 10) 편도절제술 및/또는 아테노이드절제술을 받은 18세 미만 소아에서 수술 후 관리 11) 아스피린 천식(비스테로이드성 소염진통제에 의한 천식발작 유발) 또는 그 병력이 있는 환자 12) 모니터링 장비 또는 심폐소생장치가 구비되지 않은 곳에서의 급성 및 중증 기관지 천식환자 13) 약물로 조절되지 않는 간질 환자	3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것 1) 모든 병용 투는 반복투여 환자(동물실험에서 가벼운 모르핀 길항작용이 인정되었으므로 금단증상을 일으킬 수 있다.) 2) 마약성 진통제, 마취제, 최면제, 폐노치아진, 신장안정제, 진정제 등과 같은 중추신경계 억제제 복용 환자 3) 과도질환 환자(동물실험에서 대량투여하는 경우 오다를약근을 수축했다.) 4) 간장애 환자(동물 실험에서 혈청GOT, GPT 활성치의 상승을 보일 수가 있다.) 5) 신장애 환자 6) 음주 환자 7) 마약성 진통제에 과민증 환자 8) 간질 환자 또는 발작 발생 가능성이 있는 환자 9) 속삭제, 원인모를 이유로 인한 의식 변화상태 환자
4. 이상반응 4.1 임상시험 자료 1) 이 약의 임상시험 중 이 약투여군에서 1% 이상의 비율로 보고된 이상반응	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)
신제/기관분류 대사 및 영향장애 정신장애 신경계장애 위장관계장애 피부 및 피부조직 장애 전신장애 및 투여부위 상태 혈관장애	이상반응 식욕감퇴 불면, 우울증 이치로움, 두통, 졸음 구역, 구토, 변비, 구내건조, 설사, 소화불량, 복통, 복부불편감, 부기 소양증, 발한, 발진 피로 홍조
2) 이 약의 임상시험 중 이 약투여군에서 1% 미만의 비율로 보고된 이상반응	이상반응 두드러기, 과민증 지혈한 불안, 신경과민, 감정 불안정, 도취감, 성욕 감소, 수면 장애, 학만, 방향감 장애, 흥분, 비정상적인 골, 약물 남용, 환각, 금단증후군 편두통, 기면, 감각저하, 진전, 감각이상, 주의력 장애, 실신, 기억 장애, 정신운동 지각장애, 진정, 기억상실증, 지각이상, 경련 사이타드, 시각장애, 동공수축 현기증, 이명, 각 풀린 심계항진, 빈맥 고혈압, 저혈압 호흡곤란, 인후 건조 간 효소 증가 진신 소양증, 식은땀 신장 및 비뇨기 장애 생식계 및 유방기 장애 전신장애 및 투여부위 상태 실현시킬 수지
3) 트라미돌의 임상시험(시판후 조사에서 확인된 이상반응	이상반응 아나필락시사 반응, 스티븐스-존슨 증후군, 독성피로피사 용해 불안정간장애에 혈한, 심방, 좌심방전 근육긴장형진증, 운동장애, 세로토닌증후군, 언어장애 신각 장애 신장 장애 혈관 장애 간변도 장애 전신장애 및 투여부위 상태 실현시킬 수지
신제/기관분류 면역계 장애 대사 및 영향장애 정신장애 신경계장애 신각 장애 신장 장애 혈관 장애 간변도 장애 전신장애 및 투여부위 상태 실현시킬 수지	이상반응 아나필락시사 반응, 스티븐스-존슨 증후군, 독성피로피사 용해 불안정간장애에 혈한, 심방, 좌심방전 근육긴장형진증, 운동장애, 세로토닌증후군, 언어장애 신각 장애 신장 장애 혈관 장애 간변도 장애 전신장애 및 투여부위 상태 실현시킬 수지
4.2. 시판 후 이상반응 1) 다음의 시판 후 이상반응이 확인되었다: 저나트륨혈증/항이노트로핀비 이상중추군, 고정발진 (Fixed eruption)	2) 국내에서 재상사를 위하여 6년 동안 37,967명의 환자를 대상으로 실시한 시판 후 조사결과 이상반응의 발현증후군은 약물과의 인과관계와 상관없이 4.57%(1,737명/37,967명, 2,501건)로 보고되었다. 이상반응은 구역, 변비, 구토 등의 소화기계 이상반응이 총 1,391건(0.68%)로 가장 많았고, 현기증, 두통 등의 신경계 이상반응이 563건(1.48%), 천식이상 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

 피한다. 위험인자는 수술 후 상태, 폐쇄성 수면무호흡증, 비만, 중대한 폐질환, 신경근질환 및 호흡 약제를 유발하는 다른 약물과의 병용투여와 같은 호흡자하와 관련 있는 조건들을 포함한다. (4) 신장과 같이 소아에게 투여할 때와 의료진들은 가장 짧은 기간 동안 가장 낮은 효과적인 용량을 투여해야 하며 오프로이드 과량 투여 증상 및 위험에 대하여 환자, 보호자 및 간병인에게 알라야 한다. 30) 트라마돌은 잠재적으로 생명에 치명적인 수준의 M1이 노출된 CYP2D6 기질에 대한 초고속 대사자에서 코데인과 같이 다형성 대사에 영향을 받는다. 코데인의 초고속 대사자인 수면무호흡 증후 내 모르핀이 높은 수준으로 노출된 수유 유아에서 최소 한 건의 사망이 보고되었다. 이 약을 투여한 초고속 대사자인 어머니로부터 수유 유아는 잠재적으로 높은 수준의 M1이 노출되어 생명에 치명적인 호흡 약제를 경험하였을 수 있다. 14) 오프로이드 진통제는 주의 깊은 관찰과 글루코코르티코이드 대체요법을 필요로 하는 기적적 위험을 피한다. 위험인자는 수술 후 상태, 폐쇄성 수면무호흡증, 비만, 중대한 폐질환, 신경근질환 및 호흡 약제를 유발하는 다른 약물과의 병용투여와 같은 호흡자하와 관련 있는 조건들을 포함한다. 2) 간, 신장, 심장기반의 저하 및 동시 에 수반되는 질환과 다양한 약물치료가 더 자주 일어날 수 있으므로 모니터링에서 이 약의 투여를 주의하여야 한다. 8. 입부 및 수유부에 대한 투여 1) 트라미돌은 태반을 통과하는 것으로 나타났다. 입부에 대한 적절한 임상시험은 실시된 바 없으며, 태아에 대한 안전성은 확인되어 있지 않으나 입부 또는 임신과 있을 가능성이 있는 부아에는 치료상의 유익성이 위험성을 상회한다고 판단되는 경우 투여한다. 출산 중 마약성 진통제를 사용하는 경우, 신생아의 호흡 약제를 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) 이 약은 수유부에게 투여하지 않는다. 트라미돌 100mg을 정맥으로 단일 투여한 이후 16시간 내에 모유로 축적된 농도는 트라미돌 100mg(수유부 복용량의 0.1%), M1 27mcg이었다. 트라미돌 및 그 활성대사제(M1)는 모유에 존재한다. 이 약물이 수유 유아 또는 모유 생산에 미치는 영향에 대한 데이터는 없다. M1은 트라미돌 보다 더 강력하게 투-오프로이드 수용체에 결합한다. 발표된 연구에서 출산 후 초기에 수유부의 트라미돌 투여와 우유에 있는 트라미돌 및 M1이 보고되었다. 트라미돌의 초고속 대사자인 여성은 예상보다 더 높은 혈청 M1 수치를 초래할 수 있으며 모유 속의 더 높은 이 M1 수치로 인해 수유 유아에 위험해질 수 있다. 장상적인 트라미돌을 대사하는 여성에서 모유로 흡된 트라미돌의 양은 적고 복용량의 의존적이다. 이 약으로 치료하는 동안 수유 유아의 과다 진정 및 호흡 약제를 포함하는 중대한 이상반응 발생에 대하여 환자에게 알라야 한다. 모유를 통해 이 약이 수유 유아에게 노출된 경우 과다 진정 및 호흡 억제 발생에 대하여 관찰해야 한다. 수유부가 오프로이드 진통제 투여를 중단하거나 수유를 중단하는 경우 수유유아에게 금단증상이 발생할 수 있다. 9. 운전, 기계조작에 대한 영향 트라미돌은 졸음이나 현기를 일으킬 수 있으며 이것은 알코올 또는 기타 중추신경계 억제제에 의해 증강될 수 있다. 민감성에 영향을 주기 때문에 운전이나 기계조작과 같은 위험 가능성이 있는 행위를 주의하도록 한다. 10. 과량 투여시의 처치 이 약은 복합제이다. 과량 투여시 트라미돌 독성, 아세트아미노펜 독성 또는 두 약물 모두의 독성 증상 및 징후가 나타날 수 있다. 1) 트라미돌 과량 투여시 호흡억제, 기면, 혼수, 발작, 심장마비, 사망의 심각한 증상이 나타날 수 있다. 특히 호흡억제 및/또는 발작은 초기 증상에 포함될 수 있다. 또한 트라미돌 과량 투여 시 QT 연장이 보고되었다. 소아기 트라미돌을 우발적으로 복용할 경우 트라미돌 과량투여로 인한 호흡억제, 발작이 나타날 수 있다. 호흡억제, 발작은 한 알을 복용한 소아에서 보고된 바 있다. 트라미돌 과량투여에 의한 사망도 보고된 바 있다. 2) 아세트아미노펜 과량 투여시 간부전, 간경변, 오장장애가 일어날 수 있다. 아세트아미노펜 과량투여 후 처음 24시간 이내에 보이는 초기 증상에는 복부 불편감, 식욕부진, 오심, 구토, 권태감, 창백 및 발한증이 포함될 수 있다. 간독성의 임상과 실험실적 증가는 투여후 48-72시간까지 나타나지 않을 수 있다. 3) 이 약의 단회 또는 반복 과량투여는 잠재적으로 치명적인 복합약물 과량투여일 수 있다. 이 약을 과량투여시 응급조치가 가능한 기관이나 병원에서 연락하도록 하며, 일반적인 처치법과 함께 적절한 호흡이 유지될 수 있도록 한다. 날록손 투여로 트라미돌 과량 투여로 유발된 증상을 일부 회복시킬 수 있다. 발작의 위험이 증가된다. 트라미돌 사용 경험상 혈액투석은 4시간 투석하여 투여량의 70% 제거되었으며, 과량투여시 처치법으로 유익하지 않다. 아세트아미노펜의 과량 투여시에는 10-12시간 이내에 N-아세틸시스테인을 투여하여야 한다를 보고한다. 성인과 소아 환자에서, 아세트아미노펜의 복용량, 복용시간을 알 수 없는 환자는 혈청 중 아세트아미노펜 농도 측정을 위해 채혈해야 하며, 아세트아미네인으로 치료를 받아야 한다. 혈청 중 아세트아미노펜의 농도를 측정할 수 없으 추정값에 아세트아미노펜 복용량이 성인과 청소년에 대해 7.5 - 10 g 또는 소아에 대해 150 mg/kg을 초과하는 경우, N-아세틸시스테인 투여를 시작하고 전체 치료기간 동안 지속해서 모니터링한다. 11. 기타 1) 트라미돌의 경우 동물시험에서 내성이 나타나므로 연용 및 증량의 경우에는 주의하여 투여한다. 2) 이 약의 발작성, 변이형성 및 수해는 장에 유발을 평가하기 위한 동물시험 및 실험실적 시험이 실시되지 않았다. 3) 발작성: 트라미돌 30mg/kg (90mg/m², 1일 최대 임상용량 185mg/m²의 0.5배)을 2년간 마우스에게 경구 투여한 발작성 시험에서 폐와 간에서 종양 발생이 적었지만, 통계학적으로 유의하게 증가되었다. 인체에서의 이러한 종양 발생 위험은 없으리라 사료되며, 트라미돌을 30mg/kg (180mg/m², 1일 최대 임상용량 1배) 투여한 랫드의 발작성 시험에서는 관찰되지 않았다. 4) 유전독성: 트라미돌은 미생물을 이용한 복귀돌연변이시험, 포유류 배양세포를 이용한 염색체이상시험, CHO 세포를 이용한 HPRIT 유전자돌연변이시험, 마우스 림포마 tk+/-유전자돌연변이시험중 적절함, 마우스와 헬스테를 이용한 독성시험, 장수를 이용한 유전자시시험에서 음성이었지만, 마우스 림포마 복귀돌연변이시험 중 대사활발한 랫트 소화시험에서 약한 변이가 유발되었다. 전체적인 시험결과를 볼 때, 트라미돌은 인체에서 유전자독성 발생위험은 없다. 5) 수해능: 트라미돌을 수컷 랫트에게 50mg/kg (350mg/m², 1일 최대 임상용량 185mg/m²의 1.6배)까지 투여한 경우와 알트 랫트에게 75mg/kg (450mg/kg, 1일 최대 임상용량 185mg/m²의 2.4배)를 투여한 시험에서 수해능에 대한 영향은 관찰되지 않았다. 12. 보라 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	 조사되었다. 이 약의 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) 전신이상: 두력증, 피로, 발열, 부종, 흉통, 경직, 실신 (2) 심혈관계: 울혈성 심부전 (3) 신장계: 헤파지증, 두통, 현훈, 혼미, 편두통, 진전, 지각이상, 긴장형진, 편두통악화, 불수야근의 수축, 경련 (4) 호흡기계: 호흡곤란, 천식, 우동성호흡곤란, 기침, 기관지염 (5) 신장 및 비뇨기계: 배뇨장애, 뇨투박, 빈뇨, 신장기능 수치이상, 폐렴 (6) 피부 및 부속기: 습진, 발진, 발한증, 피부발진, 두드러기 (7) 소화기계: 구역, 구토, 소화불량, 복통, 변비, 구강건조, 설사, 연하곤란, 부기, 허부종, 타액증가, 직장안정형, 소화안정형, 위양전형, 다비성장제배설, 팔작질, 담낭염 (8) 정신계: 졸음, 불면증, 식욕감퇴, 불안, 우울증, 신경과민, 감정 불안정, 환각, 이인증 (9) 혈액계: 빈혈, 헤모글로빈감소, 적혈구감소, 백혈구감소, 백혈구감각, 혈소판감소 (10) 순환기계: 심계항진, 고혈압, 부정맥, 빈맥, 고혈압악화, 대동맥경화 (11) 기타: 하혈, 콘택트렌즈상상, 재능감각, 이명, 오동, 엉덩이통상, 대파통증, 알레르기성비염, 비출혈, 비정상자아, 당도안 진형, 눈의 이물감, 간염진형, 간기능 이상 중대한 약물이상반응은 간기능이상, 담낭염, 마비성장제배설, 혼미등이 각 1회씩 보고되었으며, 예상치 못한 약물이상반응으로 탈장형, 팔작질, 마비성장제배설, 신장기능수치이상(BUN/CR상), 타액증가, 하혈이 각1회씩 보고되었다. 특수한 환자인 신장에 환자를 대상으로 한 조사에서 나타난 약물이상반응 발현율은 6.25%(11명/170명, 165건) 이었으며, 주된 약물 이상반응은 구역 및 현기증(각 4건(0.27%)씩 이었다. 중대한 약물이상반응과 예상하지 못한 이상반응은 없었다. 특수한 환자인 간장애 환자를 대상으로 한 조사에서 나타난 약물이상반응 발현율은 6.63%(22명/332명, 36건)이었으며, 주된 약물이상반응은 구역 1.23건(0.61%), 현기증 6건(1.81%) 이었다. 중대한 약물이상반응은 마비성 장폐색증, 담낭염, 간기능 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, 언어장애, 의욕소실, 심근경색증의 재발, 저혈압, 구토, 소화불량, 학만, 다발성 장기부전, 아나필락시스, 의도적인 과량 복용이 각1건씩 총 23건으로, 이는 불확실한 규모로 관찰되지만 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 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) 권장용량을 초과하여 투여하지 않도록 하며, 다른 트라미돌 또는 아세트아미노펜 제제와 병용 투여하지 않도록 한다. 2) 이 약은 트라마돌을 주성분으로 함유한다. 이 약의 진통 효과의 일부는 이 약의 주성분인 트라미돌을 mu-아편계 수용체 결합으로 인해 작용한다. 마약성 진통제를 반복 투여시 약의 용량에서도, 내약성, 신체적 의존성 및 심리적 의존성이 나타날 수 있다. 이 약을 처방하기 전에, 환자의 마약성 진통제에 대한 의존성 및 남용 위험을 평가해야 하며, 이러한 행동이 나타나는지 이 약을 투여할 때는 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 진통제에 의존했던 일부 환자에서 트라미돌은 신체 의존성이 재발하는 것으로 나타났다. 약물남용 가능성이나 의존성의 위험이 있는 환자들은 신중히 관찰해야 단기간 투여하도록 한다. 트라미돌은 마약성 진통제 의존성 환자들의 대체 약물로 적절하지 않으며, 아편작용 약물이나 모르핀의 금단증상을 억제하지 못한다. 아편양 작용제-길항제 (날부린, 부로페넌, 펜타조신)와 병용시 수용체에서의 경쟁적 차단효과로 인하여 진통효과 감소와 금단증상 발생 위험이 있으므로 병용사용은 권장되지 않는다.	5) 이 약의 투여를 갑자기 중단할 경우 불안, 발한, 불면, 경직, 두통, 구역, 진전, 설사, 상기도 증후군, 이명, 흥분, 신경과민, 운동과다증, 위장관 증상 등과 같은 금단증상이 나타날 수 있다. 고통병상, 심한 불안, 환각, 지각이상, 이명, 비정상적인 중추신경계 반응 또한 매우 드물게 보고되었다. 임상경험상 약량을 감량해 가며 중단할 경우 금단증상이 완화될 수 있다. 4) 트라미돌 투여 환자에서 드물지만 중대한 치명적인 아나필락시스 반응을 포함하여 두드러기, 발진, 기관지 경련, 중증성 피부과피사 및 스티븐스-존슨 증후군 등의 알러지 반응이 보고된 바 있다. 코데인과 다른 마약성 진통제에 아나필락시양 반응이 있는 환자에서 그 위험이 증가될 수 있으므로 이 약을 투여하지 않는다. 과민반응의 증상이 나타나면 즉시 의학적 도움을 받도록 환자에게 권고한다. 5) 발작 가능성이 있거나 발작 역치를 낮추는 기타 약물, 특히 선택적 세로토닌 재흡수 억제제, 삼환계 항우울제, 항정신약, 중추작용 진통제 또는 근육이완제를 투여한 환자에서 트라미돌 투여시 경련이 보고될 바 있다. 약물로 조절된 간질환자나 간질 가능성이 있는 환자는 꼭 필요한 상황에서만 이 약을 투여해야 한다. 6) 반상 알코올 중독자에게 과다한 아세트아미노펜 투여로 간독성이 증가될 수 있다. 간장애 환자에서 이 약의 투여를 권장하지 않는다. 7) 간기능 부진 환자들에 대한 이 약의 약동학 및 내약성에 대해 시험한 바 있다. 트라미돌과 아세트아미노펜은 주로 간에서 대사된다. 중증의 간장애 환자는 이 약의 사용을 권장하지 않는다. 8) 신부전 환저들에 대한 트라미돌과 아세트아미노펜의 복합제에 대해 시험된 바 없다. 트라미돌의 사용 경험으로 신기능 부진 환자에서 트라미돌과 활성 대사제 M1의 배설 정도와 배설률이 감소될 수 있다. 크레아티닌 청소율 30mL/min 미만인 환자의 경우 이 약의 투약간격을 12시간 마다 4정을 초과하여 투약하지 않도록 한다. 9) 트라미돌을 장기투여할 경우에는 의존성의 가능성을 전적으로 배제하기 어려우므로 투여기간을 조정하거나 일시적으로 휴약기간을 가진다. 10) 한 연구에서 연부부전과 신화소염이 일한 마취중 트라미돌을 사용하였을 때 수술중 마취가 약해지는 경우가 증가되는 것으로 보고되었다. 추가 정보가 있을때까지 약한 수준의 마취 중 트라미돌의 사용을 피해야 한다. 11) 선택적 세로토닌 재흡수 억제제를 복용하는 환자에게 이 약투여 시 신중해야 한다. 트라미돌과 선택적 세로토닌 재흡수 억제제를 병용 시 발작 및 세로토닌증후군을 포함한 이상반응 위험이 증가한다. 12) 생명에 치명적인 호흡 억제 및 사망이 트라미돌을 투여한 소아에서 발생하였다. 트라미돌 및 코데인은 활성 대사제와 노출을 증가시킬 수 있는 CYP2D6 유전형질을 기반으로 대사 기반성에 영향을 받는다. 트라미돌 또는 코데인에 대한 시판 후 보고에 따르면 12세 미만 소아는 트라미돌의 호흡 억제 효과에 영향을 받기 쉬운 것으로 보인다. 특히 편도절제술 및/또는 아테노이드절제술 후 통풍에 대하여 오프로이드 치료를 받는 폐쇄성 수면무호흡증이 있는 소아는 호흡 억제 효과에 민감할 수 있다. 생명에 치명적인 호흡 억제 및 사망에 대한 위험은 다음과 같다. (1) 이 약은 12세 미만 소아에게 투여하지 않는다. (2) 이 약은 편도절제술 및/또는 아테노이드절제술을 받은 18세 미만 소아에게 수술 후 관리 목적으로 투여하지 않는다. (3) 유익성이 위험성을 상회한다고 판단되는 경우를 제외하고는 트라미돌의 호흡 억제 효과에 대한 민감성을 증가시키는 또 다른 위험인자를 갖고 있는 12세 ~ 18세 청소년의 경우 이 약의 투여를

 피한다. 위험인자는 수술 후 상태, 폐쇄성 수면무호흡증, 비만, 중대한 폐질환, 신경근질환 및 호흡 약제를 유발하는 다른 약물과의 병용투여와 같은 호흡자하와 관련 있는 조건들을 포함한다. (4) 신장과 같이 소아에게 투여할 때와 의료진들은 가장 짧은 기간 동안 가장 낮은 효과적인 용량을 투여해야 하며 오프로이드 과량 투여 증상 및 위험에 대하여 환자, 보호자 및 간병인에게 알라야 한다. 30) 트라마돌은 잠재적으로 생명에 치명적인 수준의 M1이 노출된 CYP2D6 기질에 대한 초고속 대사자에서 코데인과 같이 다형성 대사에 영향을 받는다. 코데인의 초고속 대사자인 수면무호흡 증후 내 모르핀이 높은 수준으로 노출된 수유 유아에서 최소 한 건의 사망이 보고되었다. 이 약을 투여한 초고속 대사자인 어머니로부터 수유 유아는 잠재적으로 높은 수준의 M1이 노출되어 생명에 치명적인 호흡 약제를 경험하였을 수 있다. 14) 오프로이드 진통제는 주의 깊은 관찰과 글루코코르티코이드 대체요법을 필요로 하는 기적적 위험을 피한다. 위험인자는 수술 후 상태, 폐쇄성 수면무호흡증, 비만, 중대한 폐질환, 신경근질환 및 호흡 약제를 유발하는 다른 약물과의 병용투여와 같은 호흡자하와 관련 있는 조건들을 포함한다. 2) 간, 신장, 심장기반의 저하 및 동시 에 수반되는 질환과 다양한 약물치료가 더 자주 일어날 수 있으므로 모니터링에서 이 약의 투여를 주의하여야 한다. 8. 입부 및 수유부에 대한 투여 1) 트라미돌은 태반을 통과하는 것으로 나타났다. 입부에 대한 적절한 임상시험은 실시된 바 없으며, 태아에 대한 안전성은 확인되어 있지 않으나 입부 또는 임신과 있을 가능성이 있는 부아에는 치료상의 유익성이 위험성을 상회한다고 판단되는 경우 투여한다. 출산 중 마약성 진통제를 사용하는 경우, 신생아의 호흡 약제를 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) 이 약은 수유부에게 투여하지 않는다. 트라미돌 100mg을 정맥으로 단일 투여한 이후 16시간 내에 모유로 축적된 농도는 트라미돌 100mg(수유부 복용량의 0.1%), M1 27mcg이었다. 트라미돌 및 그 활성대사제(M1)는 모유에 존재한다. 이 약물이 수유 유아 또는 모유 생산에 미치는 영향에 대한 데이터는 없다. M1은 트라미돌 보다 더 강력하게 투-오프로이드 수용체에 결합한다. 발표된 연구에서 출산 후 초기에 수유부의 트라미돌 투여와 우유에 있는 트라미돌 및 M1이 보고되었다. 트라미돌의 초고속 대사자인 여성은 예상보다 더 높은 혈청 M1 수치를 초래할 수 있으며 모유 속의 더 높은 이 M1 수치로 인해 수유 유아에 위험해질 수 있다. 장상적인 트라미돌을 대사하는 여성에서 모유로 흡된 트라미돌의 양은 적고 복용량의 의존적이다. 이 약으로 치료하는 동안 수유 유아의 과다 진정 및 호흡 약제를 포함하는 중대한 이상반응 발생에 대하여 환자에게 알라야 한다. 모유를 통해 이 약이 수유 유아에게 노출된 경우 과다 진정 및 호흡 억제 발생에 대하여 관찰해야 한다. 수유부가 오프로이드 진통제 투여를 중단하거나 수유를 중단하는 경우 수유유아에게 금단증상이 발생할 수 있다. 9. 운전, 기계조작에 대한 영향 트라미돌은 졸음이나 현기를 일으킬 수 있으며 이것은 알코올 또는 기타 중추신경계 억제제에 의해 증강될 수 있다. 민감성에 영향을 주기 때문에 운전이나 기계조작과 같은 위험 가능성이 있는 행위를 주의하도록 한다. 10. 과량 투여시의 처치 이 약은 복합제이다. 과량 투여시 트라미돌 독성, 아세트아미노펜 독성 또는 두 약물 모두의 독성 증상 및 징후가 나타날 수 있다. 1) 트라미돌 과량 투여시 호흡억제, 기면, 혼수, 발작, 심장마비, 사망의 심각한 증상이 나타날 수 있다. 특히 호흡억제 및/또는 발작은 초기 증상에 포함될 수 있다. 또한 트라미돌 과량 투여 시 QT 연장이 보고되었다. 소아기 트라미돌을 우발적으로 복용할 경우 트라미돌 과량투여로 인한 호흡억제, 발작이 나타날 수 있다. 호흡억제, 발작은 한 알을 복용한 소아에서 보고된 바 있다. 트라미돌 과량투여에 의한 사망도 보고된 바 있다. 2) 아세트아미노펜 과량 투여시 간부전, 간경변, 오장장애가 일어날 수 있다. 아세트아미노펜 과량투여 후 처음 24시간 이내에 보이는 초기 증상에는 복부 불편감, 식욕부진, 오심, 구토, 권태감, 창백 및 발한증이 포함될 수 있다. 간독성의 임상과 실험실적 증가는 투여후 48-72시간까지 나타나지 않을 수 있다. 3) 이 약의 단회 또는 반복 과량투여는 잠재적으로 치명적인 복합약물 과량투여일 수 있다. 이 약을 과량투여시 응급조치가 가능한 기관이나 병원에서 연락하도록 하며, 일반적인 처치법과 함께 적절한 호흡이 유지될 수 있도록 한다. 날록손 투여로 트라미돌 과량 투여로 유발된 증상을 일부 회복시킬 수 있다. 발작의 위험이 증가된다. 트라미돌 사용 경험상 혈액투석은 4시간 투석하여 투여량의 70% 제거되었으며, 과량투여시 처치법으로 유익하지 않다. 아세트아미노펜의 과량 투여시에는 10-12시간 이내에 N-아세틸시스테인을 투여하여야 한다를 보고한다. 성인과 소아 환자에서, 아세트아미노펜의 복용량, 복용시간을 알 수 없는 환자는 혈청 중 아세트아미노펜 농도 측정을 위해 채혈해야 하며, 아세트아미네인으로 치료를 받아야 한다. 혈청 중 아세트아미노펜의 농도를 측정할 수 없으 추정값에 아세트아미노펜 복용량이 성인과 청소년에 대해 7.5 - 10 g 또는 소아에 대해 150 mg/kg을 초과하는 경우, N-아세틸시스테인 투여를 시작하고 전체 치료기간 동안 지속해서 모니터링한다. 11. 기타 1) 트
