

# 크라셋세미정

V.210811

※ 의약품 복용(사용)하기 전에 첨부문서를 주의깊게 읽으시고 약과 함께 보관하십시오.

<b>【효율성 및 부작용】 1정</b>	
■ 주요성분: 아세트아미노펜(EF).....162.50mg	
트라마돌염염염(EF).....18.75mg	
■ 기타 첨가제: 스테이르산칼슘, 오파드라이노란색(85F42086), 저지하도드록시프로필셀룰로스, 클로이드스아신하이드, 크로스비인산염, 포비돈	

**【성상】** 연한 황색의 정형체 필름코팅정제

**【효능·효과】** 중등도~중증의 급·만성 통증

**【용법·용량】**  
12세 이상의 소아 및 성인: 용량은 환자의 통증 정도 및 치료 반응에 따라 조절한다. 초회용량으로 4정 투여를 권장하며, 그 이후 투여 간격은 최소 6시간 이상으로 하며, 1일 16정을 초과하지 않도록 한다.

유리한 최저용량을 가능한 짧은 기간동안 투여한다.  
이 약을 필요 이상 장기 투여하지 않도록 하며, 질병의 특성 및 심한 정도로 인해 장기 투여가 필요한 경우, 정기적인 모니터링을 실시하여 이 약의 지속되어 여부를 확인하도록 한다.  
노인: 통상적인 성인 용량을 투여하도록 한다. 단, 75세 이상의 노인에게 트라마돌을 경구 투여시 트라마돌의 신장배설률이 75% 이하일때는 최소 6시간 간격으로 이 약을 투여하도록 한다.  
신부전환자: 중등도 신부전 환자(크레아티닌 청소율이 10-30ml/min)에게는 투여간격을 12시간으로 연장하여 투여하도록 한다.  
중등도 신부전 환자(크레아티닌 청소율이 10ml/분 미만)는 투여를 권장하지 않는다.  
트라마돌은 혈액투석 및 과다 투여 후 천천히 제거되기 때문에, 투석 후 진통효과 유지를 위해 이 약을 재투여할 필요는 없다.

**간부전환자:** 중등도의 간부전 환자에게는 투여 간격을 연장하여 투여하는 것을 신중히 고려하도록 한다. 심각한 간부전 환자에게는 이 약을 투여하지 않도록 한다.

**【중용성의 주의사항】**

## 1. 경고

- 1) 매일 세잔 이상 정기적으로 술을 마시는 사람이 이 약이나 다른 해열진통제를 복용해야 할 경우 반드시 이 약을 필요 이상 장기 투여하지 않도록 한다. 이러한 사람이 이 약을 복용하면 간손상이 유발될 수 있다.
- 2) 아세트아미노펜을 복용한 환자에게 매우 드물게 급성 전신성 발진성 농포증(급성 전신성 발진성 고열성 증(AGEP)), 스티븐스존슨 증후군(SJS), 독성 표피 괴사증(TEN)과 같은 중대한 피부반응이 보고되고 있다. 이러한 중대한 피부반응은 치명적일 수 있다. 따라서 이러한 중대한 피부반응의 징후에 대하여 환자에게 충분히 알리고, 이 약 투여 후 피부반응이나 다른 과민반응의 징후가 나타나면 즉시 병원을 중단하도록 하여야 한다.
- 3) 트라마돌을 권장용량 범위 내에서 투여받은 환자에게 발적이 보고된 바 있으며, 권장용량 이상 투여 시 발적의 위험은 증가되는 것으로 나타났다. 트라마돌을 다량의 알콜과 병용시 발적의 위험은 증가된다.
  - 선택적 세로토닌 재흡수 억제제 (SSRI 항우울제 또는 식욕진해제) - 삼환계 항우울제 (TCAs) 및 다른 삼환계 약물 (예: 선택적세로토닌, 프로세라진 등) - 다른 마약류
  - 트라마돌은 다량의 알콜과 병용시 발적의 위험을 증가시킬 수 있다. - MAO (Monoamine Oxidase) 억제제 - 신진양제
  - 발작 역치를 낮출 수 있는 약물
  - 간질 환자, 발작 병력이 있는 환자에 대한 위험인자 (여기서 상태, 대사장애, 알콜 또는 약물 금단 환자, 중추신경계 감염이 있는 환자에서 경련 발생의 위험이 증가될 수 있다.
- 4) 트라마돌 투여 환자에서 드물게 치명적인 아나필락시스 반응이 보고되었다.
- 5) 금강 및 중증 기원성 천식 환자를 마약성 진통제로 치료하던 병원을 위협하는 호흡저하의 위험이 증가된다. 이 약을 호흡 환자군에 투여할 때 모니터링이 가능하거나 심폐소생 장비가 구비된 곳에서 투여하여야만 한다. 이 약을 호흡 억제 위험이 있는 환자에게 투여시 주의하도록 하며, 다른 비마약성 진통제 사용을 고려하도록 한다.
- 6) 트라마돌과 알콜을 함께 또는 벤조다이제핀계 약물을 포함하는 중추신경억제제의 병용투여는 깊은 진정, 호흡 억제, 혼수 및 사망을 초래할 수 있다. 이러한 위험성 때문에, 이 약과 중추신경억제제의 병용투여는 적절한 대체 치료방법이 없는 환자에서 한하여 처방하도록 한다. 이 약과 중추신경억제제의 병용투여가 결정되면 최우선요약으로 적정기간 처방하도록 하고 호흡억제 및 진정의 징후와 증상에 대해 환자를 면밀히 추적 관찰하도록 한다.
- 7) 두개내압이 증가된 환자나 머리뼈에 환자에게 이 약의 투여는 마약성 진통제의 호흡억제 효과로 이산화탄소 저류와 2차적인 뇌척수액의 압력 증가로 인해 이러한 증상을 악화시킬 수 있다.
- 8) 간독성: 이 약에는 아세트아미노펜 및 트라마돌이 함유되어 있다. 아세트아미노펜은 때로 간기능 이상을 초래하는 급성 간염과 관련이 있다. CYP2D6 초고속 대사자로서 아세트아미노펜 제형과 함께 복용하여 일일 4,000 밀리그램을 초과할 경우 때때로 간염으로 다른 시약이 나타난다. 특히 간염은 환자에게는 반드시 의사와 상한 후 복용하여야 한다.
- 9) CYP2D6 초고속 대사자인 환자는 다른 환자들에 비해 트라마돌을 4 황성시약 (M1)로 보다 빠르게 완전하게 대사시킬 수 있다. 이 빠른 대사는 예상보다 더 높은 혈장 M1 농도를 초래할 수 있다. 이는 호흡 억제 위험을 증가시킬 수 있다. CYP2D6 초고속 대사자로서 알려진 환자에게 대해서는 대체 약제, 용량 감소 및/또는 트라마돌 과량 복용 징후 (예: 호흡 억제에 대한 모니터링의 빈도 증가 등을)를 검토한다. 이 약의 권장 용량에서 초고속 대사자는 생명을 위협하거나 치명적인 호흡억제 또는 과량투여 시 증상을 나타낼 수 있다(10). 과량투여 시의 처치 - 1) 트라마돌
- 11) 트라마돌의 초고속 대사 및 소아에서 생명을 위협하는 호흡 억제에 대한 모든 환자 위험인자: 생명을 위협적인 호흡 억제 및 사망이 트라마돌을 투여한 소아에서 발생하였다. 일부 보고된 사례들은 소아기 편도절제술 및/또는 아데노이드절제술을 받은 후에 발생하였으며, CYP2D6 다형성으로 인한 트라마돌의 초고속 대사인 것으로 입증되었다. 이 약은 12세 미만 소아 및 편도절제술 및/또는 아데노이드절제술을 받은 18세 미만 소아에게 투여하지 않는다. 이 약은 트라마돌의 호흡 억제 효과에 대한 민감성을 증가시키는 또 다른 위험인자 중 하나인 12세 ~ 18세 소아에게 투여를 피한다.
- 12) 이 약은 수면무호흡증(중추수면무호흡)과 폐쇄성 호흡기 질환과 관련된 자선소수 표현을 야기할 수 있다. 발생 위험은 용량 의존적으로 증가된다. 수면무호흡증 발생 혹은 기존 증상 악화 여부를 지속적으로 평가하여 하며, 이 경우 인공 호흡을 서서히 감하거나 혹은 중단하는 것을 고려하여야 한다.
- 13) 이 약의 사용 시 매우 드물게 저나트륨혈증이 보고되었으며, 대체로 경증 및/또는 저나트륨혈증으로 해결할 수 있는 증상을 병용하고 있는 경우 등 취약 위험인이 있는 환자에서 보고되었다. 몇몇의 보고서에 이 저나트륨혈증은 (예: 호르몬이상/이상성구(ADH))의 결과인 것으로 나타났으며 이 약의 중단과 적절한 수화(수분 재충전)로 회복되었다. 취약 위험 요인이 있는 환자에게 대해서는 이 약의 치료 동안 저나트륨혈증의 징후 및 증상에 대해 모니터링을 권고한다.

## 2. 다른 환자에게 투여하기 전

- 1) 이 약의 성분에 과민성이 있는 환자 2) 알콜, 수면제, 중추자극제, 마약성 진통제 또는 항정신성 약물 등 중추신경계 작용약물 중증 환자 3) 심한 호흡억제성 환자(기타는 호흡억제가 나타날 수 있다.) 4) 두부손상, 뇌의 병변이 있는 경우로 의약품의 위험이 있는 환자 5) MAO억제제를 투여하고 있는 환자 또는 최근 14일 이내에 투여한 경환이 있는 환자 6) 소화장애, 심한 활력상승 환자 7) 심한 소화장애, 심한 소화 장애, 심한 소화기능저하 환자 8) 수유부 9) 12세 미만 소아 10) 편도절제술 및/또는 아데노이드절제술을 받은 18세 미만 소아에서 수술 후 관련 11) 소아에서 천식(비스테로이드성 소염진통제에 의한 천식발작 유발) 또는 그 병력이 있는 환자 12) 모니터링 정제 또는 심폐소생 장비가 구비되지 않은 곳에서 금강 및 중증 기원성 천식 환자
- 13) 알콜로 조절되지 않는 간질 환자

## 3. 다른 환자에게는 신중히 투여할 것

- 1) 모르핀 병용 또는 병용할 환자(동시복합에서 가벼운 모르핀 길항작용이 인정되었으므로 금단증상을 일으킬 수 있다.) 2) 만성 진통제 마취제, 최면제, 벤조다이제핀, 신경안정제, 진정제 등과 같은 중추신경계 억제제 복용 환자 3) 담요덮인 환자(동시복합에서 대량약물은 경우 유도할 수 있음) 4) 간기능 환자(동시 복합에서 혈당GPT, 알부민 등의 상승을 보이는 수가 있다.) 5) 신장제 환자 6) 음주 환자 7) 마약성 진통제 과민성 환자 8) 간질 환자 또는 발작 발생 가능성이 있는 환자 9) 속삭제, 원시모를 이유로 인한 의식 변화성 환자

## 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, 구역, 변비, 구내건조, 설사, 소화불량, 복통, 복부부풀림, 구역
피부 및 피하조직 장애	소양증, 발진, 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, 두취감, 설욕 감소, 수면 장애, 착란, 방향감 장애, 흉부 비정상적인 팽, 알콜 남용, 환각, 금단증후군
신경계장애	편두통, 기면, 감각저해, 진전, 감각이상, 추위적 장애, 실신, 기억 장애, 정신운동 과활성, 진전, 기억상실증, 지각이상, 경련
시각 장애	시야현상, 시각장애, 동공수축
구 장애	혀근지, 이명, 구 불만
심장 장애	심계항진, 빈맥
혈관 장애	고혈압, 저혈압
호흡기, 흉부 및 종격 이상	호흡근단, 인후 건조
간담도 장애	간 효소 증가
피부 및 피하조직 장애	전신 소양증, 식민염
신장 및 비뇨기 장애	배뇨 장애
생식 및 유방 장애	발기부전
전신장애 및 투여부위 상태	우력증, 흉통, 감정 비정상, 오한, 흉부 불편감, 관태, 약물금단증후군, 갈, 갈증, 신장질, 열감
실혈실 수치	체중감소, 혈중 크레아티닌 증가

### 3) 트라마돌의 임상시험/시판용 조에서 확인된 이상반응

신체/기관분류	이상반응
면역계 장애	아나필락시스 반응, 스티븐스-존슨 증후군, 독성표피괴사증후군
정신장애	불안정장애에 영향, 설상, 자살감정
신경계장애	근육긴장장애, 운동장애, 세로토닌증후군, 언어장애
시각 장애	산동
혈관 장애	기립성 저혈압
간담도 장애	간염
전신장애 및 투여부위 상태	보통장애
실혈실 수치	프로트롬빈 시간 상승

- 4) 아세트아미노펜의 임상시험/시판용 조에서 확인된 이상반응과 관련하여 알레르기 반응 (주요 피부 발진) 또는 아세트아미노펜에 대한 2차성 과민반응이 드물게 보고되었다. 일반적으로 약물 투여 중단 후 회복되었다. 필요한 경우 증상 치료가 실시되었다. 혈소판 감소증과 무구혈구증을 포함한 혈액장애가 보고된 바 있으나 반드시 아세트아미노펜과 관련된 것은 아니다. 아세트아미노펜을 포함한 유사물질과 같이 투여하는 때 때로 비정상적인 반응이 발생할 수 있음을 나타내는 여러 보고가 있다.

## 4.2. 시판 후 이상반응

- 1) 다음의 시판 후 이상반응이 확인되었다: 저나트륨혈증(예: 호르몬이상)증후군, 고정 발진(fixed eruption)
- 2) 국내에서 자살시도를 위하여 6년 동안 37,967명의 환자를 대상으로 시판 후 조사항과 이상반응의 발현패턴을 임상적 및 인과관계 상관없이 4.57%(1,737명/37,967명), 2,501건으로 보고되었다. 이상반응은 구역, 변비, 구토 등의 소화기 이상반응이 총 1,391건(3.66%)으로 가장 많았고, 현기증, 두통 등의 신장계 유해사건이 563건(1.48%), 전신성이상 149건(0.39%), 정성제 이상 149건(0.39%), 피부 및 부속기관 105건(0.28%), 혈액계 31건(0.08%), 신장 및 비뇨기계 28건(0.07%), 순환기계 28건(0.07%), 호흡기계 21건(0.06%), 심혈관계 17건 및 기타 43건(0.11%)로 보고되었다. 이 약의 인과관계를 배제할 수 없는 이상반응은 발현율은 4.14%(5,737명/37,967명), 2,244건이었다. 주된 약물이상반응으로는 구역 (1.49%/567명/3,967명), 현기증 (0.95%/358명/37,967명)이며, 그 밖에 1% 미만으로 보고된 이상반응을 기관별로 분류하면 다음과 같다
  - (1) 전신성: 우력증, 피로, 발열, 부종, 흉통, 경직, 실신
  - (2) 심혈관계: 율혈성 심부전
  - (3) 신경계: 현기증, 두통, 현훈, 혼미, 편두통, 진전, 지각이상, 긴장장애, 편두통약화, 불수의근의 수축, 강직
  - (4) 호흡기계: 호흡곤란, 천식, 운동성호흡곤란, 기침, 기립지진
  - (5) 신장 및 비뇨기계: 배뇨장애, 신장기능 저하, 배뇨장애, 수유기, 신장기능 저하, 신부전
  - (6) 피부 및 부속기관: 소양증, 발진, 발진, 두드러기
  - (7) 소화기계: 구역, 구토, 소화불량, 복통, 변비, 구강건조, 설사, 연하곤란, 방귀, 허부증, 타액증, 직장암, 항진, 식도암, 위암, 위장염, 마비성 장폐색, 딸꾹질, 담낭염
  - (8) 정성제: 호흡, 불면증, 식욕감퇴, 불안, 우울증, 신경과민, 감정 불안정, 환각, 이인증
  - (9) 혈관계: 빈혈, 헤모글로빈감소, 적혈구감소, 백혈구감소, 백혈구증가, 혈소판감소
  - (10) 순환기계: 심장장애, 고혈압, 부정맥, 빈맥, 고혈압성, 대동맥경화
  - (11) 기타: 허혈, 골다공증, 체중감소, 기면, 오한, 영양이상, 태아독성, 알레르기성비염, 비출혈, 비정상사상, 림프관 질환, 뇌막염, 간염, 신부전, 기립지진
- 3) 중등도 약물이상반응은 27건(0.07%), 심중증, 마비성 장폐색, 혼미등이 각 1례씩 보고되었으며, 예상치 못한 약물이상반응으로 담낭염, 딸꾹질, 마비성장폐색, 신경기능저하(SIBN/CN)상승, 타액증, 하악기 근육통이 보고되었다.
- 4) 특수한 임상시험 환자군 대상으로 한 조사에서 나타난 약물이상반응 발현율은 6.25%(11명/176명, 165건)으로 보고되었다. 주된 약물 이상반응은 구역 및 현기증이 각 4건(2.27%)씩 있었다. 중대한 이상반응의 예상치 못한 이상반응은 없었다. 주된 임상적인 장애를 대상으로 한 조사에서 나타난 약물이상반응 발현율은 6.63%(22명/332명, 36건)이었다. 주된 약물이상반응은 구역 12건(3.61%), 현기증 6건(1.81%)이었다. 중대한 약물이상반응은 마비성 장폐색, 담낭염, 기립지 이상 12건(3.61%)으로 보고되었다. 예상치 못한 이상반응은 마비성 장폐색과 담낭염 각 1건이었다.
- 5) 국내 시판 후 조사기간 동안 자발적으로 보고된 중대한 이상반응은 3건 3명, 현훈, 대동맥 경직 2건, 혼미, 편두통, 언어장애, 위소식, 신진장애, 체중감소, 저혈압, 구토, 소화불량, 근육 경직, 변비, 아나필락시스, 의도적인 과량 복용이 각각 총 23건으로, 이는 불확실한 규모의 연구집단으로부터 보고되었으며, 그 뿐만 아니라 이 약의 인과관계를 확실하게 추정하기 어렵다.
- 6) 또한 그 시판 후 조사기간 동안, 총 5,566명을 대상으로 사용성적 조사 이외 별도로 실시한 시판 후 임상시험 결과, 예상치 못한 약물이상반응은 트림 2건(0.04%), 기습발진 1건(0.02%)씩 총 3건이 보고되었다.
- 7) 이 약을 투여하기 전 치료제인 트라마돌 투여에 있는 환자군에 투여에 있는 경우에 비해 이상반응 발현율이 통계적으로 유의하게 높게 나타났다(5.92% vs 3.75%, p<0.001). 또한, 1일 평균투여량 4정 이상인 조사대상환자 이상반응 발현율은 8.35%(289/3460명)로 2건 이상 증상 미만 투여한 환자가 4.36%(1325/30419명)보다 이상반응 발현율이 통계적으로 유의하게 높게 나타났다.(p<0.001)

## 5. 일반적 주의

- 1) 권장용량을 초과하여 투여하지 않도록 하며, 다른 트라마돌 또는 아세트아미노펜 제제와 병용 투여하지 않도록 한다.
- 2) 이 약의 사용법을 주의성으로 읽어야 한다. 이 약의 진통 효과 일부는 이 약의 구성분인 트라마돌의 mu-아편제 수용체 길항으로 인해 작용한다. 마약성 진통제 효과 부위 신경 작용에서도, 내약성, 신체적 의존성 및 심리적 의존성이 나타날 수 있다. 이 약을 처방하기 전에, 환자의 신체적 의존성에 대한 의존성 및 남용 위험을 평가하여야 하며, 이러한 행동이 나타나거나 이 약을 투여하는 모든 환자들에게 면담이 있어야 한다. 불법 진통제(마약이나 알콜을 남용 또는 중독 포함) 또는 정신 질환 (예: 주요 우울증)의 병력이 있거나 가족력이 있는 환자에서는 위약이 증가된다. 이 약은 마약성 진통제 의존성 질환에 사용되어서는 안 된다. 이전에 다른 마약성 진통제에 의존했던 일부 환자에서 트라마돌은 신체 의존성이 재발하는 것으로 나타났다. 아편물남용 가능성이 있는 환자의 위험이 있는 환자들은 신중히 관찰하여 단기간 투여하도록 한다. 트라마돌은 마약성 진통제 의존성 질환에 대해 약물로 처방되지 않으며, 마약성 약물 없이도 나타나는 금단증상 징후를 유발한다. 이 약은 자살-위험성 (남부 및 부패적인) 펜타닐 사용 및 병용 사용에 있어서의 경쟁적 처치효과로 인하여 진통효과 감소와 금단증상 발생 위험이 있으므로 병용사용은 권장되지 않는다.
- 3) 이 약의 투여를 갑자기 중단할 경우 불안, 발한, 불면, 경직, 두통, 구역, 진전, 설사, 상기도 증후군, 입과, 홍조, 신장장애, 운동장애, 위장관 증상 증가 같은 금단 증상도 나타날 수 있다. 고통받지, 심한 불면, 오한, 지각이상, 이명, 비정상적인 중추신경계 반응 또는 구토 등 이를 보고하도록 한다. 임상시험상 위약군을 감광하여 금단 증상을 중등도 이상으로 완화할 수 있다.
- 4) 트라마돌 투여 환자에서 드물게 중등도/심한 의존적인 아나필락시스 반응을 포함하여 두드러기, 발진, 기관지 관련 증후군, 독성 피부과민 및 스티븐스-존슨 증후군 등의 알레르기 반응이 보고된 바 있다. 코페타인 등 다른 마약성 진통제에 아나필락시스 반응을 보여야 있는 환자에서 그 위험이 증가될 수 있으므로 이 약을 투여하지 않는다. 과민반응의 증상이 나타나면 즉시 약의 투여를 중단하고 병원을 방문하여 환자를 치료한다.
- 5) 발작 가능성이 있는 환자 발작 역치를 낮추는 기타 약물, 특히 선택적 세로토닌 재흡수 억제제, 삼환계 항우울제, 항정신약, 중추자극제 진통제 또는 국소마취제를 투여한 환자에게 트라마돌 투여시 경련이 보고된 바 있다. 약물로 조절된 간질환자 간질 가능성이 있는 환자는 꼭 필요한 상황에서만 이 약을 투여해야 한다.
- 6) 만성 혈압을 추적자에게 과다한 아세트아미노펜 투여로 간독성이 증가될 수 있다. 간장애 환자에게 이 약의 투여를 권장하지 않는다.
- 7) 간기능 부전 환자에 대한 이 약의 약동학 및 내약성에 대해 신중히 평가한다. 트라마돌과 아세트아미노펜은 수 간에서 대사된다. 중증의 간장애 환자는 이 약을 투여하지 않는다.
- 8) 신부전 환자에게 다른 트라마돌과 아세트아미노펜 복합제에 대해 신중히 평가한다. 트라마돌의 사용 지침으로 신기능 부전 환자에게 트라마돌을 투여할 때 10%의 배설 정도의 배설량이 감소될 수 있다. 크레아티닌 청소율이 30ml/min 미만인 환자의 경우 이 약의 투약간격을 12시간 마다 4정을 초과하여 투약하지 않도록 한다.
- 9) 트라마돌을 투여할 경우에는 의존성의 가능성을 적절히 배제하기 어려우므로 투여기간을 조정하거나 일시적으로 중단할 수 있다.
- 10) 한 연구에서 엔부프렌과 신화질소로 인한 마취중 트라마돌을 사용하였을 때 수술중 마취가 약해지는 경

우가 증가되는 것으로 보고되었다. 추가 정보가 있을때까지 약한 수준의 마취 중 트라마돌의 사용을 피한다.

- 11) 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.
- 12) 생리학적 호흡 억제 및 사망이 트라마돌을 투여한 후 포함하여 발생할 수 있다. 트라마돌 및 코데인은 활성 대사체의 농도를 증가시킬 수 있으며 CYP2D6 유전자형에 따라 4배 가변성 영향을 받는다. 트라마돌 또는 코데인에 대한 시판 후 보고에 따르면 12세 미만 소아는 트라마돌의 호흡 억제 효과에 영향을 받기 쉬운 것으로 보인다. 특히 편도절제술 및/또는 아데노이드절제술 후 통증에 대하여 오피오이드 치료를 받는데 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 아데노이드절제술을 받은 18세 미만 소아에게 수술 후 관리 목적으로 투여하지 않는다.
  - (3) 유익성이 위험성을 상회한다고 판단되는 경우를 제외하고는 트라마돌의 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, 심장질환 및 호흡 억제제를 유발하는 다른 약물과의 병용투여와 같은 호흡 억제와 관련 있는 조건들을 포함한다.
  - (4) 성인과 같이 소아에게 오피오이드를 처방할 때 의료진에게는 가장 짧은 기간 동안 가장 낮은 효과적 일 농도를 유지해야 하며 오피오이드 과량 투여 시 호흡 억제 증상 및 위험성이 대하여 환자, 보호자 및 간병인에게 알라야 한다.

- 13) 트라마돌은 잠재적으로 생명에 치명적인 수준의 M10 노출된 CYP2D6 기질에 대한 초고속 대사자에게서 코데인과 같이 다양한 세로토닌 억제 영향을 받는다. 코데인 및 트라마돌은 5-HT3 수용체 길항제, 티타진, 트라조돌 등 세로토닌 신경전달에 영향을 미치는 약물, 시클로헥시드, 메페라손 등 글락시안(제)
  - 기전: 약물효과가 상가(additive) 또는 동반상승(synergistic)이다.
  - 임상적 영향: 트라마돌과 세로토닌 작용성(serotonergic) 약물을 병용 시 발작 및 세로토닌 증후군을 포함한 유해사태 위험이 증가한다.

- 14) 트라마돌은 잠재적으로 생명에 치명적인 수준의 M10 노출된 CYP2D6 기질에 대한 초고속 대사자에게서 코데인과 같이 다양한 세로토닌 억제 영향을 받는다. 코데인 및 트라마돌은 5-HT3 수용체 길항제, 티타진, 트라조돌 등 세로토닌 신경전달에 영향을 미치는 약물, 시클로헥시드, 메페라손 등 글락시안(제)
  - 기전: 약물효과가 상가(additive) 또는 동반상승(synergistic)이다.
  - 임상적 영향: 트라마돌과 세로토닌 작용성(serotonergic) 약물을 병용 시 발작 및 세로토닌 증후군을 포함한 유해사태 위험이 증가한다.

6. 약물상호작용

- 1) MAO억제제 (예: 페닐진, 트라닐프로미민, 리네졸리드)
  - 기전: 약물효과가 상가(additive) 또는 동반상승(synergistic)이다.
  - 임상적 영향: MAO억제제를 투여 받고 있는 환자 또는 최근 14일 이내에 투약한 경험이 있는 환자에서 이 약의 약력 증강을 볼 수 있다. 폐쇄성 수면무호흡증, 비만, 중대한 폐질환, 심장질환 및 호흡 억제제를 유발하는 다른 약물과의 병용투여와 같은 호흡 억제와 관련 있는 조건들을 포함한다.
  - 기전: 약물효과가 상가(additive) 또는 동반상승(synergistic)이다.
  - 임상적 영향: 트라마돌과 세로토닌 작용성(serotonergic) 약물을 병용 시 발작 및 세로토닌 증후군을 포함한 유해사태 위험이 증가한다.
- 2) 세로토닌 작용성(serotonergic) 약물 (예: 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(SSRIs), 세로토닌 노르에피네프린 재흡수 억제제(SNRIs), 삼환계 항우울제(TCAs), 트립탄, 5-HT3 수용체 길항제, 티타진, 티라지딘, 트라조돌 등 세로토닌 신경전달에 영향을 미치는 약물, 시클로헥시드, 메페라손 등 글락시안(제)
  - 기전: 약물효과가 상가(additive) 또는 동반상승(synergistic)이다.
  - 임상적 영향: 트라마돌과 세로토닌 작용성(serotonergic) 약물을 병용 시 발작 및 세로토닌 증후군을 포함한 유해사태 위험이 증가한다.
- 3) CYP3A4 유도제 (예: 리라피민, 카르바마제핀, 페니토인)
  - 기전: CYP3A4 유도는 트라마돌의 대사속도를 증가시킨다.
  - 임상적 영향: 이 약과 CYP3A4 유도제 병용투여 시 트라마돌의 혈중 농도가 감소되어, 트라마돌에 신체적 의존성이 있는 환자에서 치료효과 감소 또는 금단증상의 위험이 나타날 수 있다. CYP3A4 유도제 투여를 중단한 후에는 해당 감소 효과가 감소되어 혈중 트라마돌 농도가 증가한다. 이는 치료효과와 이상반응을 증가 또는 연장시킬 수 있으며, 중증의 호흡 억제, 발작, 세로토닌 증후군을 초래할 수 있다.
  - 조지: 이 약과 CYP3A4 유도제의 병용투여가 필요하다면, 안정제인 약물 효과를 얻을 때까지 이 약의 중량을 고려한다. 오피오이드 금단 징후에 대하여 환자를 관찰한다. CYP3A4 유도가 중단된 후에는 환자를 관찰하고, 발작, 세로토닌 증후군, 진정 및 호흡억제 효과에 대하여 환자를 관찰한다. 카르바마제핀과 병용 시 트라마돌의 혈중 농도 감소로 인하여 트라마돌, 진통 효과 및 작용 시간이 유의하게 감소할 수 있다. 카르바마제핀이 트라마돌 대사를 증가시킬 수 있으므로, 치명적인 호흡 억제 위험을 유발할 수 있으므로 병용은 권장되지 않는다.
- 4) CYP2D6 저해제 (예: 키니딘, 플루옥세틴, 피록세틴, 이미드릴핀, 부프로피온)
  - 기전: CYP2D6 저해는 트라마돌의 대사속도를 감소시킨다.
  - 임상적 영향: 이 약은 CYP2D6 저해제 병용투여 시, 특히 이 약의 안정적인 용량에 도달 후 CYP2D6 저해제를 투여했을 때 트라마돌의 혈중 농도가 증가될 수 있고 대사된 M1의 혈중 농도가 감소될 수 있다. M1은 보다 강력한 뮤(μ)-오피오이드 작용제이며 M1 노출은 트라마돌에 대한 신체적 의존성이 있는 환자에서 치료효과를 감소시킬 수 있고 오피오이드 금단 징후와 증상을 초래할 수 있다. 트라마돌을 노출 증가하는 치료효과를 증가 또는 연장시킬 수 있고 발작과 세로토닌 증후군 등의 중증 유해사태의 위험을 증가시킬 수 있다. CYP2D6 저해제 투여를 중단한 후에는 해당 효과가 감소하므로 혈중 트라마돌 농도가 감소되고 혈중 M1 농도가 증가한다. 이는 치료효과를 증가 또는 연장시킬 수 있는 한편 오피오이드 의존성 감소 위험을 증가시킬 수 있다. 치명적인 호흡 억제 위험을 유발할 가능성이 있다.
  - 조지: 이 약과 CYP2D6 저해제의 병용투여가 필요하다면, 오피오이드 금단증상, 발작, 세로토닌 증후군 등의 이상반응에 대하여 환자를 면밀히 관찰한다. CYP2D6 저해제 투여가 중단되면, 안정적인 약물효과를 얻을 때까지 이 약을 관찰하는 것을 고려한다. 호흡억제, 진정 등의 유해사태에 대하여 환자를 면밀히 관찰한다.

- 5) CYP3A4 저해제 (예: 에리스로마이신 등 매크로라이드 항생제, 키친올린 등 아미노글리코사이드, 리도나비르 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 감소되고 혈중 트라마돌 농도가 감소한다. 이는 오피오이드 효과를 감소시키고 또다시 신체적 의존성이 있는 환자에서 오피오이드 금단 징후와 증상을 증가시킬 수 있다.
  - 기전: 이 약과 CYP3A4 저해제의 병용투여가 필요한 경우에는 두 가지 약물의 병용 투여를 중단한 후 이 약의 약력을 고려한다. 특히 이 약의 안정적인 용량에 도달하였을 때 CYP3A4 저해제를 투여할 경우, 발작, 세로토닌 증후군 등 중증 유해사태, 치명적인 호흡 억제 또는 호흡 억제 등 오피오이드 독성 관련 이상반응의 위험 증가에 대하여 환자를 면밀히 관찰한다.
  - 기전: CYP3A4 저해제 투여가 중단되면, 안정적인 약물 효과에 도달할 때까지 이 약중량을 고려하며, 오피오이드 금단 징후와 증상에 대하여 환자를 관찰한다.
- 6) 벤조다이아진 및 알코올 등의 중추신경억제제 (예:벤조다이아진 및 다른 진정/수면제, 정신안정제, 근육이완제, 전신마취제, 다른 오피오이드, 알코올)
  - 기전: 약물효과가 상가(additive) 또는 동반상승(synergistic)이다.
  - 임상적 영향: 벤조다이아진 및 알코올 등의 중추신경억제제와 트라마돌을 병용투여 하면 깊은 진정, 호흡 억제 등의 추가적인 중추신경억제작용이 유발될 수 있다. 이 중증 유해사태의 위험이 필요한 경우에는 두 가지 약물의 병용 투여를 중단한 후 이 약의 약력을 고려하며, 오피오이드 금단 징후와 증상에 대하여 환자를 면밀히 관찰한다. 특히 이 약의 안정적인 용량에 도달하였을 때 CYP3A4 저해제를 투여할 경우, 발작, 세로토닌 증후군 등 중증 유해사태, 치명적인 호흡 억제 또는 호흡 억제 등 오피오이드 독성 관련 이상반응의 위험 증가에 대하여 환자를 면밀히 관찰한다.
  - 기전: CYP3A4 저해제 투여가 중단되면, 안정적인 약물 효과에 도달할 때까지 이 약중량을 고려하며, 오피오이드 금단 징후와 증상에 대하여 환자를 면밀히 관찰한다.

- 7) 와리핀
  - 임상적 영향: 이 약과 와리핀 유사약물을 병용할 경우에는 INR(International Normalized Ratio, 국제표준화 비율) 증가 및 보간치 이상으로 적절하지 않은 경우 프로트롬빈 시간을 증가시키는 경향이 있다. 트라마돌 시판 후 조사에 따르면, 프로트롬빈 시간을 포함한 와리핀 효과가 변화가 있다고 들었을 때 보간치 없다. 와리핀 유사 약물과 병용 시 아세트아미노펜이 프로트롬빈혈증을 유발할 수 있음을 재차하는 여러 보고가 있다.
  - 조지: 와리핀을 투여중인 환자에서 상호작용을 최소화하기 프로트롬빈 시간을 모니터링하고, 필요시 와리핀 용량을 조절한다.
- 8) 기타
  - 아세트아미노펜의 흡수 속도는 메트포르미네이드 또는 페니토인으로 증가될 수 있으며 글루테라민으로 흡수가 감소될 수 있다.
  - 트라마돌과 시메티딘을 병용투여할 시 트라마돌의 약동학에 임상적으로 유의한 변화가 나타나지 않는다.

7. 소아 및 노인에 대한 투여
  - 1) 트라마돌을 투여하는데 소아에게 생명에 치명적인 호흡 억제 및 사망이 발생하였다. 일부 보고된 사례에서 편도절제술 및/또는 아데노이드절제술을 받은 후에 발생하였으나 이 중 한명은 트라마돌의 초고속 대사와 관련이 있는 것으로 입증되었다(예, 시토콜로P450 동효소군 2D6 (CYP2D6) 유전자 다형 측정). 특히 수면 무호흡증이 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 아데노이드절제술을 받은 18세 미만 소아에게 수술 후 관리 목적으로 투여하지 않는다.
    - (3) 유익성이 위험성을 상회한다고 판단되는 경우를 제외하고는 트라마돌의 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, 심장질환 및 호흡 억제제를 유발하는 다른 약물과의 병용투여와 같은 호흡 억제와 관련 있는 조건들을 포함한다.
    - (4) 간 신장, 심장 기능의 저하 및 동시에 수반되는 질환과 다양한 약물치료로 다 지주 일어날 수 있으므로 노인환자에게 이 약의 투여를 주의하여야 한다.
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 부인에게는 치료용 의약품의 위험성을 상회한다고 판단되는 경우를 제외하고는 투여하지 않는다.
  - 2) 초산 중 마약성 진통제를 사용하는 경우, 신생아의 호흡 억제될 수 있다. 임신 중 이 약 또는 다른 마약성 진통제를 장기적으로 사용한 경우, 신생아 금단 증후군을 유발할 수 있으며, 특히 임신 후기(28~40주)에서 위험이 증가한다.

- 2) 이 약은 수유부에 투여하지 않는다. 트라마돌 100mg을 정맥으로 21분 투여한 이후 16시간 내에 모유로 축적된 농도는 트라마돌 100mg(수유부 복용량의 0.1%), M1 2mg이었다. 트라마돌 및 그 활성대사체(M1)는 모유에 존재한다. 이 약물이 수유 유아 또는 모유 생산에 미치는 영향에 대한 연구는 없다. M1은 트라마돌보다 강력하게 유-오피오이드 수용체에 결합한다. 발표된 연구에서 출생 후 2주에 수유부의 트라마돌 노출과 초유에 있는 트라마돌 및 M1이 보고되었다. 트라마돌의 초유에 대한 인공적인 연구는 예상보다 더 높은 혈청 M1 수치를 초래할 수 있으며 모유 속의 더 높은 이 M1 수치를 수유 유아기 위험할 수 있다. 정상적인 트라마돌을 대하는 여성에서 모유로 배분된 트라마돌의 낮은 적고 복용량은 의논이다. 이 약으로 치료하는 동안 수유 유아의 과다 진정 및 호흡 억제 증상을 관찰하는 증후군을 발생시켜 대하여 환자에게 알라야 한다. 모유를 통해 이 약은 수유 유아에게 노출된 경우 과다 진정 및 호흡 억제 발생에 대하여 관찰해야 한다. 이 약은 12세 이하 어린이를 진통제 투여를 중단하거나 수유를 중단하는 경우 수유 유아에서 금단 증상이 발생할 수 있다.

9. 용인, 기제조제에 대한 영향

트라마돌은 흡음이 한기를 일으킬 수 있으며 이것은 알코올 또는 기타 중추신경계 억제제에 의해 증강될 수 있다. 만성적용 영향을 주기 때문에 운전이나 기계조작 같은 위험 가능성이 있는 행위를 주의하도록 한다.

10. 과량 투여시의 처치

- 1) 트라마돌 과량 투여 시 호흡억제, 투면, 혼수, 발작, 심정맥마비, 사망의 심각한 증상이 나타날 수 있다. 특히 호흡억제 및/또는 발작성 초기 증상에 포함될 수 있다. 또한 트라마돌 과량 투여 시 QT 연장이 보고되었다. 시판된 트라마돌을 유발적으로 복용한 경우 트라마돌 과량투여로 인한 호흡억제, 발작이 나타날 수 있다. 호흡억제, 발작성 한 알을 복용한 소아에게서 보고된 바 있다. 트라마돌 과량투여에 대한 치료는 보고된 바 없다.
- 2) 아세트아미노펜 과량 투여 시 간부전 및 사망을 야기하는 간의 소염증성 괴사가 나타날 수 있으며 신장의 효능과 조, 지혈당, 응고장애가 일어날 수 있다. 아세트아미노펜 과량투여 후 처음 2시간 이내에 보이는 모든 증상에는 복부 불편감, 식욕 부진, 오심, 구토, 권태감, 청맥 및 발한증이 포함될 수 있다. 간 독성의 임상과 실험실적 증상은 투여 후 48-72시간까지 나타나지 않을 수 있다.
- 3) 이 약의 인체 또는 비록 과량투여는 잠재적으로 치명적인 복합적인 과량투여일 수 있다. 이 약을 과량투여 시 응급조치가 가능한 기관이나 병원에 연락하도록 하며, 일반적인 처치법과 함께 적절한 호흡이 유지될 수 있도록 한다. 발작성 투여로 트라마돌 과량 투여로 유발된 증상을 일부 회복시킬 수 있으나, 발작성 위험이 증가한다. 트라마돌 사용 경험상 혈액투석은 4시간 투여하여 투여량의 7%가 제거되었다고 보고, 과량투여 시 처치법으로 유용하지 않다. 아세트아미노펜의 과량 투여시에는 10-12시간 이내에 N-아세트아미노펜을 투여하여 유익을 보았다.

성인과 소아 환자에서, 아세트아미노펜의 복용량, 복용수준 및 수 없는 환자의 혈장 중 아세트아미노펜 농도를 측정하여 체중량에 하며, 미발신스테인으로 치료를 받아야 한다. 혈장 중 아세트아미노펜 농도를 확인할 수 있고 투정은 아세트아미노펜 복용량이 인공과 청소년에 대해 7.5 - 10 g 또는 소아에 대해 150 mg/kg를 초과하는 경우, N-아세트아미노펜 투여를 시작하고 전체 치료기간 동안 지속해야 한다.

11. 의약품동등성시험 정보\*

1. 시형인 아세트아미노펜/트라마돌염산염정 325/37.5밀리그램(콤부머우주)과 대조약 울트라셋정(주)한국인생을 2x2 교차시험으로 각 1명의 건강한 성인에게서 3시간 시 단회 경구투여하여 35명의 활동성 아세트아미노펜 및 트라마돌을 측정된 결과, 비교평가항목(AUC, Cmax)을 비교하면 통계적으로 유의한 차이가 없는 것으로 나타났다. (AUC, Cmax, t1/2: 평균값 ± 표준편차, Tmax: 중앙값(범위), n=35)

구분	비교평가항목		참고평가항목		
	AUC <sub>0-24hr}</sub> (μg·hr/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)	
대조약	울트라셋정 (주)한국인생	16.43±4.73	4.860±1.714	0.500(33~250)	4.71±0.92
시험약	아세트아미노펜/트라마돌염산염정 325/37.5밀리그램 (콤부머우주)	16.40±4.45	5.022±1.521	0.500(33~167)	4.79±1.17
90% 신뢰구간*		log	log	log	-
(기준: log 0.8 ~ log 1.25)		0.9780~1.0209	0.9477~1.0552	-	-
(AUC, C <sub>max</sub> , t <sub>1/2</sub> : 평균값 ± 표준편차, T <sub>max</sub> : 중앙값(범위), n=35)					
AUC: 투약시간당 평균 최고혈중농도 정정시간 1까지의 혈중농도-시간곡선하인적					
C <sub>max</sub> : 최고혈중농도					
T <sub>max</sub> : 최고혈중농도 도달시간					
t <sub>1/2</sub> : 혈장 소실 반감기					
* 비교평가항목을 로그변환한 평균치 차의 90%신뢰구간					

(트라마돌염산염)

구분	비교평가항목		참고평가항목		
	AUC <sub>0-24hr}</sub> (ng·hr/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)	
대조약	울트라셋정 (주)한국인생	556.1±181.0	84.47±23.13	1.00(0.50~2.50)	6.49±1.68
시험약	아세트아미노펜/트라마돌염산염정 325/37.5밀리그램 (콤부머우주)	558.2±193.3	86.14±21.83	0.75(0.50~2.00)	6.19±1.44
90% 신뢰구간*		log	log	log	-
(기준: log 0.8 ~ log 1.25)		0.9623~1.0265	0.9615~1.0915	-	-
(AUC, C <sub>max</sub> , t <sub>1/2</sub> : 평균값 ± 표준편차, T <sub>max</sub> : 중앙값(범위), n=35)					
AUC: 투약시간당 평균 최고혈중농도 정정시간 1까지의 혈중농도-시간곡선하인적					
C <sub>max</sub> : 최고혈중농도					
T <sub>max</sub> : 최고혈중농도 도달시간					
t <sub>1/2</sub> : 혈장 소실 반감기					
* 비교평가항목을 로그변환한 평균치 차의 90%신뢰구간					

나. 의약품동등성시험 제2차시험에 따라, 시험약 아세트아미노펜/트라마돌염산염정 162.5/18.75밀리그램(콤부머우주)은 대조약 아세트아미노펜/트라마돌염산염정 325/37.5밀리그램(콤부머우주)과 비교 용출시험결과를 제출하였으나, 대조약 용출양상이 동등하였다. 이에 따라 해당 치료로서 생물학적동등성을 입증하였다.

\* 이 약은 콤부머우주 아세트아미노펜/트라마돌염산염정 162.5/18.75밀리그램과 동일한 원료를 사용하여 동일한 제조방법으로 전 공정을 콤부머우주에 위탁 제조하였다.

12. 기타

- 1) 트라마돌의 경우 동물시험에서 내성이 나타나므로 병용 및 중증의 경우에는 주의하여 투여한다.
- 2) 이 약의 발달성, 변연성 및 수태는 장애 유발을 평가하기 위한 동물시험 및 실험실 시험이 실시되지 않았다.
- 3) 발달성: 트라마돌 30mg/kg (90mg/m<sup>2</sup>), 1일 최대 임상용량 185mg/m<sup>2</sup>의 0.5배를 2년간 마우스에게 경구 투여한 발달성 시험에서 태반에 있어 중량 발생이 저지되었지만, 통폐막적으로 유의하게 증가되었다. 인체에서의 이러한 중량 발생 위험은 알코올 사용으로, 트라마돌을 30mg/kg (180mg/m<sup>2</sup>), 1일 최대 임상용량 1배 투여한 경우의 발달성 시험에서 관찰되지 않았다.
- 4) 유전독성: 트라마돌은 미생물을 이용한 복구연면시험, 포유류 배양세포를 이용한 염색체이상시험, CHO 세포를 이용한 HPRT 유전자발현면면시험, 마우스 림프마 tk<sup>+</sup>-유전자발현면면시험을 중점적 검토, 마우스 형질주입을 이용한 선택형시험, 마우스를 이용한 유전자서열에서 양성이었지만, 마우스 림프마 유전자 발현면면시험 중 대사발달과 관련된 선택형시험에서 약한 변이가 유발되었다. 전체적인 시험결과를 볼 때, 트라마돌은 인체에서 유전독성 발생위험이 낮다.
- 5) 수태는: 트라마돌을 수컷 컷에 대해 50mg/kg (350mg/m<sup>2</sup>), 1일 최대 임상용량 185mg/m<sup>2</sup>의 1.6배가 주어지더라도 유전적 영향은 없었다. 마우스를 이용한 유전자서열에서 양성이었지만, 마우스 림프마 유전자 발현면면시험에서 수태에 대한 영향은 관찰되지 않았다.

13. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 약제의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
- 2) 약제의 유효기간 설정, 오 남용의 위험을 줄이기 위하여 타인의 손이 닿지 않는 곳에 안전하게 보관할 것

[저장방법] 밀폐용기, 실온(1~30℃)보관

[보관기간] 30일/병, 100일/병, 300일/병

[사용기한] 외부포장 참조

- ◆ 사용기한이 지난 제품은 복용하지 마시기 바랍니다.
- ◆ 의약품은 어린이의 손에 닿지 않게 보관하여 주시기 바랍니다.
- ◆ 의약품의 유효기간 및 기타 자세한 용량 정보는 의약품통합정보시스템(<https://nedrug.mfds.go.kr>)을 참조하시기 바랍니다.
- ◆ 의약품의 정보로 변경된 내용은 저널페이지 홈페이지(<https://www.gilpharma.co.kr>)나 개발학술팀(080-850-3922)에 문의하십시오.
- ◆ 본 약품에는 약학적 품질관리(QMP)를 위한 제로데이터(약국 구입 시 유효기간이 경과하였거나 변질 또는 오 본된 제품이 발견될 경우)에 구비한 약국을 통하여 교환하셔도 됩니다.
- ◆ 부작용 보고 및 제제수신: 한국의약품안전관리원(1644-6223), 피해구제 제도 운영 상담번호(14-3330)

참조 부서 작성일자: 2021년 06월 11일

- 제조회사: 제일제약(주) 경기도 안성시 만안구 시천로 35
- 제조사: 콤부머우주(주) 경기도 화성시 함평읍 제막로3길 120