웰™서방정

(부프로피온염산염)

전문의약품
분류번호 117

【원료약품 및 그 분량】 이 약 1정 중

주성분 : 부프로피온염산염(USP)……150.0mg

부형제 : L-시스테인염산염수화물, 미결정셀룰로오스　서방화제 : 히프로멜로오스

코팅제 : 오파드라이 II 흰색 (88A180040)　활택제 : 스테아르산마그네슘

【성상】 양면이 볼록한 흰색의 원형 필름코팅정

【효능 • 효과】 ◎ 금연시 니코틴 의존을 치료하기 위한 단기간의 보조요법 ◎ 우울증

【용법 • 용량】

이 약은 그대로 삼켜서 복용하여야 하며, 으깨거나 분할하거나, 씹어서 복용하지 않도록 한다. 이러한 경우, 발작을 포함한 이상반응의 위험이 증가할 수 있다.

◎ 금연 시 니코틴 의존을 치료하기 위한 단기간의 보조요법 - 1. 성인 : 환자가 흡연 중일 때 이 약의 투여를 시작하고 "목표 금연일"을 이 약 투여 후 첫 2주 이내에, 대부분 2주째에 설정하는 것이 권장된다. 초기 용량으로 6일간 150mg을 1일 1회 투여한 후, 150mg 1일 2회로 증량한다. 투여간격은 최소 8시간이 되어야 한다. 1회 최대 투여량이 150mg을 초과해서는 안 되고, 1일 총 투여량이 300mg을 초과해서는 안 된다. 최소 7주간 환자에게 이 약을 투여해야 한다. 만약 투여 7주까지 환자 상태가 금연하는 방향으로 유의성 있게 진행되지 않았다면 해당하는 금연 시도중에 흡연을 중지할 것으로 보이지 않으므로 이 약의 투여 중지를 고려해야 한다. ① 치료의 개인화 : 만약 환자가 상담을 받는다면 금연이 더 수월할 것이다. 이 약을 처방할 때, 의사는 환자의 전체적인 금연 프로그램을 검토해야 한다. 병원을 방문할때마다 흡연 상태를 질문하고, 금연하도록 환자에게 조언하며, 다음 방문을 예약하는 것을 포함하여 매 방문시마다 간략하지만 효과적으로 환자와 상담하는 것이 중요하다. 흡연 유발 요인을 확인하고 피할 수 있도록 환자를 격려해야 하고, 금연하고자 하는 결심을 가족, 친구 및 직장동료에게 알려서 적절한 지원을 받을 수 있도록 조언해야 한다. ② 이 약과 니코틴 패치와의 병용요법 : 니코틴 의존을 치료하기 위해 이 약을 니코틴 패치와 병용 투여할 때 용법용량을 변경할 필요는 없다. 니코틴 패치와 병용투여 시작 시점은 목표 금연일로 하되, 의사는 병용 치료 전에 이 약과 니코틴 패치에 대한 처방정보를 완벽하게 숙지해야 한다. 2. 소아 및 청소년 : 18세 미만의 환자에서 이 약의 안전성과 유효성은 아직 확립되지 않았다.

◎ 우울증 - 이 약은 발작의 위험성을 최소화할 수 있는 방법으로 투여하는 것이 특히 중요하다. 투여 초기에 자주 관찰되는 초조, 극도로 산만한 행동, 불면을 최소화하도록 용량을 단계적으로 증가시키는 것도 중요하다. 필요하면 용량을 일시적으로 감소시키거나 중~장시간 작용하는 진정수면제를 단기간 투여하여 이러한 영향을 조절할 수 있으나 보통 투여 첫 주 이후에는 진정수면제를 투여할 필요가 없다. 취침시간을 피해 투여하면 불면을 최소화할 수 있고, 계속된 이상반응으로 고통을 호소할 경우에는 증량을 중지해야 한다. 1. 초기 용량 : 성인에 있어서 이 약의 목표 상용량은 150mg씩 1일 2회(300mg/day)이다. 최소 4일간 이 약 1정을 오전에 1회(150mg/day, 150mg 1일 1회) 투여하고 환자의 내약성이 적절하면 1정씩 1일 2회(300mg/day, 150mg 1일 2회)로 증량하되 최소 8시간 이상의 투여간격을 두도록 한다. 2. 300mg/day 이상으로 용량 증가 : 다른 항우울제와 마찬가지로 이 약의 항우울 작용은 4주 이상 확연하게 나타나지 않을 수 있다. 300mg/day 용량으로 수주간 투여 후에도 증상이 개선되지 않는 환자에서는 최대 400mg/day(1일 2회, 200mg씩)까지 증량을 고려할 수 있다. 3. 유지용량 : 우울증의 급성 에피소드에 대한 약물요법은 급성 에피소드의 치료 후에도 수개월 또는 그 이상 지속해야 한다는 것이 일반적인 견해이다. 이 약의 8주간 급성 치료에 반응했던 재발성 주요 우울증 환자를 무작위 배정하여 위약 또는 같은 용량(150mg을 1일 2회)의 이 약을 유지요법으로 44주간 투여하였을 때 장기간 동안의 효능이 입증되었다. 제한된 이 시험 결과로, 유지요법에 요구되는 이 약의 용량이 초기 반응을 달성하는데 필요한 용량과 동일한 지를 확인할 수는 없다. 따라서 유지요법의 필요성 여부와 유지요법에 적합한 용량을 결정하기 위해 정기적으로 환자들을 재평가해야 한다. ① 간기능 장애 환자 : 중증 간경변증 환자에게 이 약을 투여할 경우에는 매우 주의해야 하며 이들 환자에서는 1일 100mg 또는 2일에 150mg을 초과하지 않아야 한다. 이 약은 간기능 장애 환자(경증~중등증의 간경변 포함)에게 주의하여 투여해야하며 경증~중등증의 간경변증 환자의 경우에는 투여횟수 및/또는 투여용량 감소를 고려해야 한다. ② 신기능 장애 환자 : 이 약은 신기능 장애 환자에게 주의하여 투여해야 하며, 투여횟수 및/또는 투여용량 감소를 고려해야 한다.

【사용상의 주의사항】

1. **경고 - 1) 자살성향 및 항우울제 : ① 정신과적 질환 치료에 투여 시 - 주요우울증이나 다른 정신과적 질환을 가진 소아, 청소년 및 젊은 성인(18~24세)에 대한 단기간의 연구에서 항우울제가 위약에 비해 자살 충동과 행동(자살 성향)의 위험도를 증가시킨다는 보고가 있다. 소아, 청소년 또는 젊은 성인에게 이 약이나 다른 항우울제 투여를 고려중인 의사는 임상적인 필요성이 위험성보다 높은지 항상 신중하게 고려해야만 한다. 단기간의 연구에서 25세 이상의 성인에서는 위약과 비교하였을 때 항우울제가 자살 성향의 위험도를 증가시키지 않았고, 65세 이상의 성인에서는 위약에 비해 항우울제에서 이러한 위험이 감소하였다. 우울증 및 다른 정신과적 질환 자체가 자살 위험 증가와 관련이 있다. 항우울제로 치료를 시작한 모든 연령의 환자는 적절히 모니터링 되어야 하며 질환의 악화, 자살 성향 또는 적개심, 공격성, 분노 등 다른 비정상적인 행동의 변화가 있는지 주의 깊게 관찰되어야 한다. 환자의 가족이나 보호자 또한 환자를 주의 깊게 관찰하고 필요한 경우 의사와 연락하도록 지도한다. 이 약은 소아 및 청소년에서의 사용은 승인되지 않았다. ② 금연 치료에 투여 시 - 우울, 자살 관념, 자살 시도 및 자살 등을 포함하여 중대한 신경정신과적 사건이 금연을 위해 이 약을 복용한 환자에서 보고되었다. 흡연을 중단한 몇몇 환자에서 니코틴 금단 증상이 악화되었으며, 우울한 기분은 니코틴 금단 증상일 수 있다. 드물게 자살 관념을 포함한 우울증이 약물치료 없이 시도된 금연 시에도 흡연자에게서 보고되었으나, 이러한 증상의 일부는 지속적으로 흡연을 하면서 이 약을 복용한 환자에서 나타났다. 금연을 위해 이 약을 복용한 모든 환자는 행동의 변화, 적개심, 초조, 우울한 기분, 자살과 관련된 사건(자살 관념, 자살 행동, 자살 시도 포함)을 포함한 신경정신과적 증상에 대해 관찰되어야 한다. 시판후 경험에서 이 약을 복용하는 동안 금연을 시도한 몇몇 환자에서 기존 정신과적 질병의 악화뿐만 아니라 자살이 보고되었다. 대부분 이 약으로 치료하는 동안 증상이 보고되었으나 일부는 치료 중단 후에도 보고되었다. 이러한 사건은 기존 정신과적 질병의 존재 유무와 상관없이 보고되었으며, 일부는 정신과적 질병의 악화를 경험하였다. 정신분열병, 양극성 장애, 주요우울장애와 같은 중대한 정신과적 질병이 있는 환자들의 경우 이 약의 시판전 연구에 참여하지 않았다. 만약 금연을 위하여 이 약을 복용한 환자에게 전형적이지 않은 초조, 적개심, 우울한 기분 또는 생각 및 행동의 변화가 나타나거나 자살 관념 또는 행동이 나타나는 경우 즉시 이 약 복용을 중단하고 의사에게 알리도록 환자와 보호자에게 권고한다. 일부는 증상이 지속되었지만 시판 후 많은 증례에서 이 약의 중단 후 증상 소실이 보고되었으므로 증상 소실까지 지속적인 모니터링과 지지요법을 수행해야 한다. 2) 이 약을 금연 목적 또는 우울증 치료의 각기 다른 목적으로 중복 투여하거나 부프로피온을 함유하는 다른 약과 병용 투여해서는 안됨을 환자에게 주지시켜야 한다.**
2. **다음 환자에는 투여하지 말 것** - 1) 이 약의 주성분 또는 다른 성분에 과민증이 있는 환자 2) 발작 장애 또는 발작 병력이 있는 환자 3) 중추신경계 종양이 있는 환자 4) 알코올 또는 복용 중단 시 발작위험과 관련있는 약물(특히 벤조디아제핀 및 벤조디아제핀 유사약물 포함)을 갑자기 중단한 환자 5) 대식증 또는 신경성 식욕부진을 현재 또는 과거에 진단 받은 환자(부프로피온 일반정을 대식증 환자에게 투여하였을 때 높은 발작율이 보고되었다.) 6) MAO 억제제를 투여중인 환자(MAO 억제제 투여 중지 후 최소 14일이 경과한 후 이 약을 투여할 수 있다.) 7) 양극성 장애의 병력이 있는 환자(양극성 장애의 울증 단계에서 조증 에피소드를 촉진시킬 수 있다. 금연보조제에 한함.) 8) 부프로피온염산염을 함유하고 있는 다른 약을 투여받고 있는 환자(발작의 빈도는 용량의존적이다.)
3. **다음 환자에는 신중히 투여할 것** - 1) 발작의 위험이 있는 환자 : 이 약은 발작의 위험성과 용량 의존적인 관련이 있으므로, 권장용량을 초과하지 않아야 한다. 발작 위험은 환자소인, 임상 상태, 병용약물 등과 관련 있을 수 있으므로 이 약을 투여할 환자 선정 시 주의해야 하며, 발작역치를 낮추는 위험소인이 있는 환자들에게 이 약을 투여시에는 매우 주의해야 한다. 투약 중 환자가 발작을 일으켰다면 이 약 투여를 중단하고 재투여 하지 말아야 한다. ◎ 용량: 1일 권장용량인 300mg/day까지 투여했을 때 발작 발생률은 약 0.1%(1/1,000)이고 400mg/day까지의 부프로피온 서방정을 투여했을 때 발작 발생률은 약 0.1%(1/1,000)이다. 450mg/day까지의 부프로피온 일반정제를 투여했을 때 발작 발생률은 0.4%(3,200명 중 13명)이었다. 이 용량 범위의 상한치인 450mg/day 용량은 이 약의 최대 권장 용량인 400mg/day에 가깝다. 발작 발생률 0.4%는 다른 항우울제에서 보다 더 높을 수 있고 이 약 300mg/day까지 투여했을 때의 4배이다. 이 상대적인 위험률은 단지 추정치로, 직접적인 비교 시험을 실시한 바는 없다. 부프로피온 일반정제에 대한 누적된 자료에 의하면, 이 약의 성인 용량의 약 2배이자 최대 권장 용량의 1½인 450~600mg/day 용량범위에서는 예상 발작 발생률이 거의 10배로 증가한다. 용량을 증가함에 따라 발작 발생률이 매우 크게 증가하므로 이 약을 투여할 때는 주의해야 한다. 이 약 100~300mg/day을 투여했을 때의 시험에 의하면 발작 발생률은 약 0.1%(전향적으로 추적조사 했을 때 3,100명 중 3명)이었다. 이 시험에서 관찰된 더 낮은 발작발생률이 제형의 차이에 의한 것인지 혹은 투여량이 더 작아서 인지를 밝히는 것은 불가능하다. 그러나 관찰되는 이상반응들의 대부분이 항정상태에서 나타나므로 일반정제 및 서방정이 항정상태 동안에는 흡수율과 흡수량이 생물학적으로 동등하다. ◎ 환자 소인 : 이 약 투여 시 발작 위험을 높이는 환자소인에는 두부 외상 또는 발작 경험, 중추신경계 종양, 중증 간경변증, 발작 역치를 낮추는 약물의 병용 등이 있다. ◎ 임상 상태 : 발작 위험 증가와 관련된 환경은 특히 다음과 같다: 알코올 혹은 벤조디아제핀류를 포함한 진정제의 과도한 사용, 마약, 코카인, 또는 흥분제 중독 OTC 흥분제 및 식욕감퇴제의 사용 그리고 경구용 혈당 강하제 또는 인슐린으로 치료하는 당뇨병 ◎ 병용약물 : 다음 약물이 발작 역치를 낮추는 것으로 알려져 있다.
    - 항정신병약
    - 항우울제(SSRI(Selective Serotonine Reuptake Inhibitor) 또는 삼환계 항우울제)
    - 항말라리아약
    - tradamol
    - theophyline
    - 전신작용 스테로이드
    - 퀴놀론계 약물
    - 진정성 항히스타민제

    ※ **발작 위험을 감소시키기 위한 권장사항** : ① 이 약의 1일 총 투여량이 400mg을 넘지 않아야 한다. ② 1일 용량을 1일 2회로 분할하여 복용한다. ③ 용량 증가는 단계적으로 한다. ④ 부프로피온 및/또는 대사체의 최고농도가 높아지는 것을 피하기 위해 1회 투여량이 200mg을 넘지 않아야 한다. 부프로피온 서방정은 발작, 두부 외상의 병력이 있거나 발작이 발생하기 쉬운 다른 소인이 있거나 발작 역치를 낮추는 다른 약물(항정신병약, 다른 항우울제, 테오필린, 전신작용 스테로이드 등)을 복용하고 있는 환자에게 매우 주의하여 투여해야 한다.

    2) 간장애 환자 : 부프로피온은 간에서 활성대사체로 광범위하게 대사된 후 더 대사된다. 중증 간경변증 환자에게 이 약을 투여할 때에는 매우 주의하여야 한다. 이들 환자에서는 부프로피온의 AUC 뿐 아니라 최고 농도가 크게 증가하여 간기능이 정상인 환자에서보다 더 많은 양이 축적될 수 있으므로, 투여횟수 및/또는 투여량 감소가 필요하다. 건강한 지원자와 비교시 경증~중등증의 간경변 환자에서 부프로피온의 약물동태의 통계학적으로 유의한 차이는 관찰되지 않았으나, 부프로피온의 혈장 농도에서의 개인간 차이가 컸다. 따라서, 간장애 환자(경증~중등증의 간경변 포함)에게 이 약을 투여할 때에는 주의해야 하며, 경증~중등증의 간경변 환자에게 투여시 투여횟수 및/또는 투여량의 감소가 고려되어야 한다. 모든 간장애 환자들에서 높은 약물 및 대사체 농도를 암시할 수 있는 잠재적 이상반응(예, 불면, 구갈, 발작)에 대해 면밀히 모니터링 해야 한다. 3) 신장애 환자 : 신장애 환자에게 이 약을 투여한 임상시험은 없다. 부프로피온은 간에서 활성 대사체로 광범위하게 대사된 다음, 신장에서 더 대사된 후 신장을 통해 배설된다. 신기능 장애 환자에게 이 약을 투여할 때는 부프로피온 및 그 대사체가 신기능이 정상인 환자에 비해 더 많은 양이 축적될 수 있으므로 투여횟수 및/또는 용량감소를 고려하여 치료를 시작해야 한다. 신기능 장애 환자에게 이 약을 투여할 때에는 이 약 또는 그 대사체의 높은 혈장 농도를 암시할 수 있는 잠재적인 이상반응(불면, 구갈, 발작 등)에 대해서 환자를 면밀히 모니터링 해야 한다. 4) 심혈관계 질환이 있는 환자 : 심혈관계 질환을 앓고 있는 환자에서 우울증의 치료를 위한 이 약 사용에 대한 임상경험은 제한적이며, 최근에 심근경색 또는 불안정 심장질환을 앓은 환자에서 이 약의 안전성을 입증할만한 임상경험이 없으므로 이들 환자에게 투여할 때는 주의해야 한다. 5) 과민반응 : 환자가 투여하는 동안 과민반응을 경험하는 경우 이 약의 투여를 즉시 중지하여야 한다. 의사는 이러한 증상이 이 약 투여중지 이후에도 계속될 수 있음을 주지하고, 그에 따른 적절한 임상적 조치를 제공해야 한다.
4. **이상반응** - (1) 금연시 니코틴 의존을 치료하기 위한 단기간의 보조요법 – 1) 임상시험 결과 보고된 이상반응 : 금연보조제로서 니코틴 의존을 치료하기 위해 이 약을 투여했을 때의 내약성은 일반적으로 우수하였다. [표 1]에는 비교임상시험 투여 단계에서 1% 이상 발생하였고 위약 투여군에 비해 이 약, 니코틴 패치요법(NTS) 혹은 이 약과 NTS의 병용요법에서 더 빈번히 보고된 이상반응을 나타내었다.

[표 1] 1% 이상으로 발생하였고 위약보다 더 빈번히 발생한 이상반응의 발생률(%)

발현부위	이상반응	이 약 300mg/day (243명)	니코틴 패치 (243명)	이 약과 니코틴 패치 (244명)	위약 (159명)
전신	복통	3	4	1	1
	우발적손상	2	2	1	1
	흉통	<1	1	3	1
	목 통증	2	1	<1	0
	얼굴부종	<1	0	1	0
심혈관계	고혈압	1	<1	2	0
	두근거림	2	0	1	0
소화기계	구역	9	7	11	4
	구갈	10	4	9	4
	변비	8	4	9	3
	설사	4	4	3	1
	식욕부진	3	1	5	1
	구강궤양	2	1	1	1
	갈증	<1	<1	2	0
근골격계	근육통	4	3	5	3
	관절통	5	3	3	2
신경계	불면	40	28	45	18
	꿈 이상	5	18	13	3
	불안	8	6	9	6
	집중력장애	9	3	9	4
	어지러움	10	2	8	6
	신경과민	4	<1	2	2
	떨림	1	<1	2	0
	불쾌감	<1	1	2	1
호흡기계	비염	12	11	9	8
	기침 증가	3	5	<1	1
	인두염	3	2	3	0
	부비동염	2	2	2	1
	호흡곤란	1	0	2	1
	비출혈	2	1	1	0
피부	패치적용 부위 반응	11	17	15	7
	발진	4	3	3	2
	가려움증	3	1	5	1
	두드러기	2	0	2	0
감각기계	미각이상	3	1	3	2
	이명	1	0	<1	0

2) 임상 경험을 통하여 보고된 이상반응 : 임상 시험 및 시판 후 조사를 통해 확인된 이 약의 이상반응을 발현 부위별로 분류하여 아래에 나타내었다. 금연이 니코틴 금단 증상과 흔하게 관련되어 있고 금단 증상 중 일부가 이 약과 관련된 이상반응으로 인식되어 있음에 주목하는 것이 중요하다. 발현빈도에 따라 드물게(0.1% 미만), 때때로(0.1~1%) 또는 이러한 용어가 없는 것(1% 이상이거나 빈도불명)으로 구분하여 아래에 나타내었다. ① 전신 : 발열, 때때로 흉통, 무력증, 드물게 권태감 ② 심혈관계 : 두근거림, 때때로 홍조, 빈맥, 혈압상승(때로 중증), 드물게 기립성 저혈압, 혈관확장, 실신, 저혈압 ③ 중추신경계 : 비정상적인 꿈, 기억력 장애, 이상감각, 불면, 두통, 어지러움, 초조, 불안, 안절부절증, 떨림, 집중력 장애, 우울, 때때로 혼돈, 망상, 편집적사고, 드물게 환각, 자극과민성, 적개심, 공격성, 발작, 이인증, 파킨슨증, 근긴장이상, 운동실조, 연축, 협조불능, ④ 내분비계 : 식욕부진, 혈당 장애, 체중감소 ⑤ 소화기계 : 구갈, 구역과 구토를 포함한 위장관 장애, 변비, 복통 ⑥ 간담관계 : 드물게 간 효소 수치 상승, 황달, 간염 ⑦ 피부 · 과민반응 : 발진, 가려움증, 발한 – 두드러기에서부터 혈관부종, 호흡곤란/기관지경련, 드물게 아나필락시성 쇽에 이르기까지 다양한 심각도의 피부과민반응 관절통, 근육통, 발열이 발진 및 지연성 과민반응을 시사하는 다른 증상과 관련하여 보고되었다. 이들 증상은 혈청질환과 유사할 수 있다. 또한, 다형홍반과 Stevens-Johnson 증후군이 드물게 보고되었다. ⑧ 감각기계 : 미각이상, 때때로 이명, 시각장애 ⑨ 비뇨생식기계 : 빈뇨 및/또는 뇨저류 (2) 우울증 – 1) 임상시험 결과 보고된 이상반응 : 위약 대조 임상시험에서, 이 약 300mg/day, 400mg/day를 투여한 환자들의 각각 9%, 11%의 환자와 위약군에서는 4%의 환자가 이상반응으로 시험을 중단하였다. 300 또는 400mg/day 투여군에서 최소 1% 이상의 환자에서 시험 중단의 원인이 되었고 위약군에 비해 발생률이 최소 2배 이상이었던 이상반응을 [표 2]에 나타내었다. [표 3]에는 위약 대조 임상시험에서, 이 약 300 또는 400mg/day 그리고 위약을 투여했던 환자에서 발생한 이상반응을 열거하였다. 300 또는 400mg/day 군에서 1%이상 보고되었거나 위약군에 비해 더 자주 보고된 이상반응이 포함되었다. 약물의 사용과 관련된 이상반응 발현율의 정확한 평가는 얻기 힘들다. 약물의 용량, 검출 기술, 환경, 의사의 판단 등은 평가에 영향을 미친다. 임상시험에서의 환자들과 특성 및 기타 소인들이 다르기 때문에, 인용된 숫자들로 일반적인 의료관행 중의 이상반응 발생을 정확하게 예견하지 못한다. 이러한 발생율은 또한 다른 임상시험에서 얻어진 것과 비교할 수 없다. 왜냐하면 각 임상시험은 다른 조건하에서 실시되기 때문이다. 마지막으로, 표는 상대적 중증도 및/또는 이들 이상반응의 임상적 중요성을 나타내지 못한다는 것이 중요하다. 이 약 사용으로 인한 중대한 이상반응을 예측하기 위해서는, 사용상 주의사항 중의 기타 사항을 참조해야 한다. [표 3]에서 5% 이상의 환자에서 보고되었고 위약군과 비교했을 때 발생률이 두 배 이상인 이상반응은 다음과 같다. ◎ 이 약 300mg/day 투여시 : 식욕부진, 구갈, 발진, 발한, 이명, 떨림 ◎ 이 약 400mg/day 투여시 : 복통, 초조, 불안, 어지러움, 구갈, 불면, 근육통, 구역, 두근거림, 인두염, 발한, 이명, 빈뇨

[표 2] 위약대조 시험에서 이상반응으로 인한 시험약 투여 중단

이상반응	이 약 300mg/day (n=376)	이 약 400mg/day (n=114)	위약 (n=385)
발진	2.4%	0.9%	0.0%
구역	0.8%	1.8%	0.3%
초조	0.3%	1.8%	0.3%
편두통	0.0%	1.8%	0.3%

[표 3] 위약대조시험에서 시험약 투여시 보고된 이상반응*

발현부위	이상반응	이 약 300mg/day (n=376)	이 약 400mg/day (n=114)	위약 (n=385)
전신	두통	26%	25%	23%
	감염	8%	9%	6%
	복통	3%	9%	2%
	무기력	2%	4%	2%
	흉통	3%	4%	1%
	통증	2%	3%	2%
	발열	1%	2%	-
심혈관계	두근거림	2%	6%	2%
	홍조	1%	4%	-
	편두통	1%	4%	1%
	섬광	1%	3%	1%
소화기계	구갈	17%	24%	7%
	구역	13%	18%	8%
	변비	10%	5%	7%
	설사	5%	7%	6%
	식욕부진	5%	3%	2%
	구토	4%	2%	2%
	연하곤란	0%	2%	0%
근골격계	근육통	2%	6%	3%
	관절통	1%	4%	1%
	관절염	0%	2%	0%
	연축	1%	2%	-
신경계	불면	11%	16%	6%
	어지러움	7%	11%	5%
	초조	3%	9%	2%
	불안	5%	6%	3%
	떨림	6%	3%	1%
	신경과민	5%	3%	3%
	졸림	2%	3%	2%
	과민성	3%	2%	2%
	기억력감소	-	3%	1%
	감각이상	1%	2%	1%
	중추신경 흥분	2%	1%	1%
호흡기계	인두염	3%	11%	2%
	부비동염	3%	1%	2%
	기침증가	1%	2%	1%
피부	발한	6%	5%	2%
	발진	5%	4%	1%
	가려움증	2%	4%	2%
	두드러기	2%	1%	0%
감각기계	이명	6%	6%	2%
	미각이상	2%	4%	-
	시야혼탁 및 복시	3%	2%	2%
비뇨기계	빈뇨	2%	5%	2%
	급한 배뇨	-	2%	0%
	질출혈†	0%	2%	-
	배뇨관감염	1%	0%	-

* 이 약 300 또는 400mg/day를 투여한 환자에서 1%이상 보고되었으나 위약군에서 보고된 발생률과 같거나 위약군에서 더 빈번하게 보고된 이상반응에는 꿈 이상, 사고에 의한 손상, 여드름, 식욕 증가, 요통, 기관지염, 월경통, 소화불량, 위창자내공기참, 인플루엔자 증상, 고혈압, 목 통증, 호흡기계 이상, 비염, 치아 이상이 있다.
† 발생률을 여성 환자의 수에 기초
–발생률이 0~0.5%의 환자에서 나타났던 이상반응

2) 임상 경험을 통하여 보고된 이상반응 : 임상 경험을 통하여 확인된 이 약의 이상반응을 발현 부위별로 분류하여 아래에 나타내었다. ① 전신 : 발열, 흉통, 무력증 ② 심혈관계 : 빈맥, 두근거림, 혈관확장, 기립성 저혈압, 혈압상승(때로 중증), 홍조, 실신 ③ 중추신경계 : 발작, 불면, 떨림, 근긴장 이상, 운동실조, 파킨슨증, 연축, 협조불능, 집중력 장애, 두통, 어지러움, 우울, 혼돈, 망상, 편집사고, 환각, 초조, 안절부절증, 불안, 자극과민성, 적개심, 공격성, 이인증, 비정상적인 꿈, 기억력 장애, 감각이상 ④ 내분비계 : 식욕부진, 체중 감소, 혈당 장애 ⑤ 소화기계 : 구갈, 구역과 구토를 동반한 위장관 장애, 변비, 복통 ⑥ 간담관계 : 간 효소 수치 상승, 황달, 간염 ⑦ 비뇨생식기계 : 빈뇨 및/또는 뇨저류 ⑧ 피부 · 과민반응 : 발진, 가려움증, 발한. 두드러기에서부터 혈관부종, 호흡곤란/기관지경련, 드물게 아나필락시성 쇽에 이르기까지 다양한 심각도의 피부과민반응. 관절통, 근육통, 발열이 발진 및 지연성 과민반응을 시사하는 다른 증상과 관련하여 보고되었다. 이들 증상은 혈청질환과 유사할 수 있다. 또한, 다형홍반과 Stevens-Johnson 증후군이 드물게 보고되었다. ⑨ 감각기계 : 이명, 시각장애, 미각이상 (3) 부프로피온의 임상 및 외국의 시판 후 조사에서 관찰된 기타 이상반응 – 위에서 보고한 이상반응 이외에, 부프로피온 일반정에 대한 임상시험 및 시판 후 조사와 우울증 환자 및 비우울증인 흡연자에게 이 약을 투여한 임상시험 및 시판 후 조사에서 다음과 같은 이상반응이 보고되었다. 부프로피온 서방성 제제를 투여한 임상시험에서 발생한 이상반응의 빈도를 아래에 기술 하였다. 우울증 치료제(n=987)로 또는 금연보조제(n=1,013)로 이 약을 투여한 위약대조 시험에서 최소 1회 이상 치료 시 발생한 이상반응을 경험한 환자의 비율, 혹은 항우울제로 이 약을 투여했을 때의 공개조사(n=3,100)에서 투약 중단이 요구되었던 이상반응을 경험한 환자의 비율을 빈도수로 나타내었다. 표 1~3에 기재된 것을 제외하고 이 약 투여 시 발생했던 모든 이상반응을 나타내었다. 여기에는 이 약 투여와 합리적으로 관련이 없는 이상반응, 중대하지 않거나 2명 이하의 환자에서 나타난 이상반응도 포함시켰다. 임상적으로 중요한 이상반응은 '일반적 주의' 항에 기재하였다. 이상반응을 신체계통별로 분류하였고 발생률에 따라 드물게(0.1% 미만), 때때로(0.1~1%), 또는 흔하게(1% 이상)으로 구분하여 아래에 나타내었다. 발현빈도가 명시되지 않은 이상반응은 부프로피온에 대한 임상시험과 시판 후 조사에서 발생한 이상반응이다. 여기에는 서방성 부프로피온 제제에 대해서 기 열거되지 않은 이상반응만이 포함된다. 이 이상반응들이 어느 정도까지 이 약과 관련 있을 수 있는지는 알려지지 않았다. ① 전신 : 때때로 오한, 얼굴부종, 근골격 흉통, 광과민성, 드물게 권태감이 보고되었다. 또한, 발진과 기타 지연형 과민반응을 시사하는 증상을 동반한 관절통, 근육통, 발열이 관찰되었다. 이들 증상은 혈청 질환과 유사할 수 있다. ② 심혈관계 : 때때로 체위성 저혈압, 뇌졸중, 빈맥, 혈관확장이 보고되었고, 드물게 실신이 보고되었다. 또한, 완전 방실차단, 기외수축, 저혈압, 고혈압(몇몇 경우에서는 중증이었다), 심근경색, 정맥염, 그리고 폐부종이 관찰되었다. ③ 소화기계 : 때때로 간기능 이상, 이갈이, 위 역류, 치은염, 설염, 타액분비 증가, 황달, 구강궤양, 위염, 갈증이 보고되었고, 드물게 혀부종이 보고되었다. 결장염, 식도염, 위장관 출혈, 치은출혈, 간염, 장관천공, 간손상, 췌장염, 위궤양 등이 또한 관찰되었다. ④ 근골격계 : 때때로 다리 경련이 보고되었다. 또한, 근육경직/발열/횡문근융해, 근약화가 관찰되었다. ⑤ 신경계 : 때때로 협조 이상, 리비도 감소, 이인증, 불쾌감, 감정 불안정, 적개심, 운동과다증, 과다근육긴장, 감각저하, 자살 관념, 현기증이 보고되었고, 드물게 기억상실, 운동실조, 비현실감, 경조증이 보고되었다. 또한 뇌전도(EEG) 이상, 운동불능, 공격, 언어상실증, 혼수, 자살, 섬망, 망상, 구음장애, 운동이상증, 근육긴장이상, 다행감, 추체외로 증후군, 환각, 운동감소증, 리비도증가, 조증 반응, 신경통, 신경병증, 편집 사고, 안절부절증, 자살 시도, 지연성 운동장애가 보고되었다. ⑥ 호흡기계 : 드물게 기관지경련이 보고되었다. 또한 폐렴이 관찰되었다. ⑦ 비뇨기계 : 때때로 발기부전, 다뇨, 전립선 장애가 보고되었다. 또한, 사정 이상, 방광염, 성교통, 배뇨통, 여성형 유방, 폐경, 발기시 통증, 난관염, 요실금, 요저류, 질염이 관찰되었다. ⑧ 내분비계 : 고혈당증, 저혈당증, 체중감소, 부적절한 항이뇨 호르몬 증상이 관찰되었다. ⑨ 대사 및 영양 : 때때로 부종, 말초 부종이 관찰되었다. 또한 당뇨가 관찰되었다. ⑩ 혈액 및 림프계 : 때때로 반상출혈이 보고되었다. 또한, 빈혈, 백혈구증가증, 백혈구감소증, 림프절병증, 범혈구감소증, 혈소판감소증이 관찰되었다. 부프로피온과 와파린을 병용투여하였을 때, 때때로 출혈 또는 혈전 합병증과 관련이 있는 PT(프로트롬빈시간) 그리고/또는 INR(국제 정상화 비율)의 변화가 관찰되었다. ⑪ 피부 : 드물게 반점구진성 발진이 보고되었다. 또한, 탈모증, 혈관부종, 탈락피부염, 다모증이 보고되었다. ⑫ 감각기계 : 때때로 동공조절 이상, 안구건조가 보고되었다. 또한 난청, 복시, 안압 상승, 동공산대가 관찰되었다. (4) 국내 시판 후 보고된 이상반응 – 1) 국내에서 우울증에 대한 재심사를 위하여 6년 동안 1,978명을 대상으로 실시한 시판 후 조사결과 유해사례의 발현율은 인과관계에 상관없이 14.56%(288명/1,978명, 460건)이었다. 주 유해사례는 불면 2.88%(57명), 두통 2.28%(45명), 어지러움 2.07%(41명), 구역 1.87%(37명), 구갈 1.52%(30명), 떨림 1.11%(22명) 등 이었다. 이 중 약물과의 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응 발현율은 13.70%(271명/1,978명, 439건)이었다. 주된 약물 유해반응으로는 불면 2.78%(55명), 두통 2.22%(44명), 어지러움 2.02%(40명), 구역 1.72%(34명), 구갈 1.42%(28명), 떨림 1.11%(22명), 불안 0.76%(15명), 무력증 0.71%(14명), 식욕부진 0.66%(13명), 복통 0.66%(13명), 소화불량 0.51%(10명), 변비 0.46%(9명), 꿈 이상 0.35%(7명), 두근거림 0.35%(7명), 신경과민 0.30%(6명), 졸림 0.25%(5명), 섬망 0.25%(5명), 근육경직 0.25%(5명), 우울증 0.20%(4명), 환각 0.20%(4명), 혼란 0.20%(4명), 설사 0.20%(4명), 발기부전 0.20%(4명), 불쾌감 0.15%(3명), 초조 0.15%(3명), 구토 0.15%(3명), 흉통 0.20%(4명), 호흡곤란 0.20%(4명), 인두염 0.15%(3명), 시각장애 0.15%(3명), 체중감소 0.15%(3명) 등 이었다. 중대한 유해사례의 발현율은 인과관계에 상관없이 0.61%(12명/1978명, 14건)이었으며, 정신분열반응 0.10%(2명), 우울증 0.10%(2명), 파킨슨증 0.10%(2명), 이인증 0.05%(1명), 췌장염 0.05%(1명), 두개내 손상의 후유증 0.05%(1명), 호흡곤란 0.05%(1명), 골절 0.05%(1명), 전립선 이상 0.05%(1명)이었다. 예상하지 못한 유해사례의 발현율은 인과관계에 상관없이 0.81%(16명/1967명, 18건)이었으며 졸림 0.25%(5명), 정신분열반응 0.10%(2명), 골절 0.1%(2명), 의사소통장애 0.1%(1명), 두개내 손상의 후유증 0.1%(1명), 가래 증가 0.1%(1명), 객혈 0.1%(1명), 수면 무호흡 0.1%(1명), 피부질환 0.1%(1명), 피부염 0.1%(1명), 소변흐름감소 0.1%(1명), 뇌출혈 0.1%(1명)로 조사되었다. 2) 국내에서 금연시 니코틴 의존을 치료하기 위한 단기간의 보조요법에 대한 재심사를 위하여 6년 동안 179명을 대상으로 실시한 시판 후 조사결과 유해사례의 발현율은 인과관계에 상관없이 10.61%(19명/179명, 23건)이었고, 이 중 약물과의 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응 발현율은 10.06%(18명/179명, 22건)이었다. 약물 유해반응으로는 구역 3.35%(6명), 불면 1.12%(2명), 구갈 1.12%(2명), 소화불량 1.12%(2명), 어지러움 1.12%(2명), 환각 0.56%(1명), 양극성 장애 0.56%(1명), 복통 0.56%(1명), 변비 0.56%(1명), 혼란 0.56%(1명), 두통 0.56%(1명), 흉통 0.56%(1명), 근육경직 0.56%(1명)이었다. 중대한 유해사례로 양극성 장애 0.56%(1명)가 보고되었으며, 예상하지 못한 유해사례는 보고되지 않았다. 3) 국내 시판 후 조사기간 동안 자발적으로 보고된 중대한 유해사례로 발작 9건, 혼수 2건, 운동이상, 마비, 아나필락시성 쇽, 구토, 발진, 당뇨, 호흡곤란이 각 1건씩 보고되었으며, 예상하지 못한 유해사례로 월경과다가 1건 보고되었다. 이는 불확실한 규모의 인구집단으로부터 보고되었으므로, 그 빈도 및 이 약의 인과관계를 추정하기가 어렵다. 또한, 국내 시판 후 조사기간 동안 이 약을 투여받은 340명의 환자 중 중대한 유해사례로 양극성장애 2건, 폐렴 1건이 보고되었고, 예상하지 못한 유해사례로 알코올중독, 졸림, 피부질환이 각 1건씩 보고되었다.
5. **일반적 주의** - 1) 간독성에 대한 잠재적 위험 : 장기간동안 많은 용량의 부프로피온을 투약한 랫드에서 간의 과증식성 결절과 간세포 비대의 발생이 증가하였다. 장기간동안 많은 용량의 부프로피온을 투약한 개의 간에서 다양한 조직학적 변화가 관찰되었고, 실험실적 수치를 통해 경증 간세포 손상을 확인하였다. 2) 초조 및 불면 : 환자들은 [표 4]에서와 같이 초조, 불안, 불면을 경험하였다. 임상시험에서 이들 증상은 때때로 진정제/수면제의 투여를 필요할 정도로 두드러졌다. 300과 400mg/day군 환자의 각 1%와 2.6%에서, 위약군의 0.8%에서 이 약 투여 중단이 필요할 정도로 증상이 중증이었다.

[표 4] 위약 대조 임상시험에서 초조, 불안, 불면의 발생률

이상반응	이 약 300mg/day (n=376)	이 약 400mg/day (n=114)	위약 (n=385)
초조	3%	9%	2%
불안	5%	6%	3%
불면	11%	16%	6%

3) 정신병, 혼돈, 다른 신경정신계 증상 : 부프로피온 일반정 또는 이 약을 투여한 우울증 환자에서 망상, 환각, 정신병, 집중력 장애, 편집증, 혼돈과 같은 여러 가지 신경정신계 증상 및 증후가 나타났고 일부에서는 이 약의 용량 감소 및/또는 중단에 의해 증상이 경감되었다. 4) 정신병 및/또는 조증/양극성 장애의 활성화 ① 신경정신계 증상이 보고되었다. 특히 정신병 및 조증의 증상이 주로 정신질환의 병력이 있는 환자에서 관찰되었다. 또한 다른 민감한 환자에서 잠복되어 있는 정신질환을 유발할 수 있다. 주요 우울삽화는 양극성 장애의 최초 징후일 수 있다. ② 대조 임상시험에서 증명되지는 않았으나 양극성 장애 위험을 가진 환자에서 우울증 삽화기간에 항우울제를 단독 사용 시 조증 또는 혼재 삽화를 촉진할 가능성이 있다. 양극성 장애 환자에게 신경안정제와 부프로피온을 병용투여한 제한된 임상자료에서는 조증으로의 전환 비율이 낮게 나타났다. 따라서 항우울제 최초 투여 전 자살, 양극성 장애 또는 우울증의 가족력을 포함한 자세한 정신과적 병력에 대해 확인하여 양극성 장애의 위험이 있는지 선별하여야 한다. 5) 식욕과 체중 변화 : 위약대조 시험에서 [표 5]에서와 같이 환자들은 체중증가 또는 체중감소를 경험하였다. 부프로피온 일반정 시험에서, 삼환계 항우울제를 투여한 환자의 35%에서 체중이 증가한 반면, 부프로피온 일반정을 투여한 환자의 9%에서 체중이 증가하였다. 체중감소가 우울증 환자에서 나타나는 우울증의 주된 징후라면 이 약을 투여할 경우 식욕 감소 및/또는 체중감소의 가능성을 고려해야 한다.

[표 5] 위약 대조시험에서 체중증가 및 체중감소

이상반응	이 약 300mg/day (n=339)	이 약 400mg/day (n=112)	위약 (n=347)
체중증가 〉 5 lbs(2.27kg)	3%	2%	4%
체중감소 〉 5 lbs(2.27kg)	14%	19%	6%

6) 우울증 : 우울감은 니코틴 투여 중단에 의한 증상일 수 있다. 드물게 자살 성향을 포함한 우울증이 금연을 시도중인 환자에서 보고되었다. 이러한 증상은 이 약 투여기간 동안에도 보고되었으며 일반적으로 투여 초기단계에서 발생하였다. 7) 자살 : ① 자살 기도 가능성은 우울증의 특징이고 유의하게 회복될 때까지 지속될 수 있다. 따라서 이 약을 처방할 때에는 환자의 증상을 조절할 수 있는 최소량을 처방해야 한다. ② 주요우울증을 가진 환자(성인, 소아)는 항우울제의 투여여부와 관계없이, 질환의 뚜렷한 호전이 있을 때까지 우울증상의 악화 및/또는 자살 충동과 행동(자살 성향), 비정상적인 행동 변화의 발현을 경험할 수 있다. ③ 자살은 우울증 및 어떤 다른 정신과적 질환의 알려진 위험요소이며, 이러한 질환들은 그 자체가 자살의 가장 강력한 예측인자이다. 그러나, 항우울제가 치료 초기 단계 동안 어떠한 환자들에 있어서는 우울증상의 악화 및 자살성향의 발현을 유도할 수도 있다는 우려가 장기간 지속되어 왔다. 항우울제(SSRI 및 기타)의 위약 대조, 단기간 임상시험의 통합 분석은 이러한 약물들이 주요 우울증 및 다른 정신과적 질환을 가진 소아, 청소년 및 젊은 성인(18-24세)에서 자살 생각 및 행동(자살 성향)의 위험도를 증가시킨다는 것을 나타내었다. 단기간의 연구에서는 25세 이상의 성인에서 위약과 비교하였을 때 항우울제가 자살 성향 위험 증가를 나타내지 않았다. 65세 이상의 성인에서는 위약에 비해 항우울제에서 이러한 위험이 감소하였다. ④ 주요우울증, 강박장애 또는 다른 정신과적 질환을 가진 소아 및 청소년을 대상으로 한 위약 대조 임상시험의 통합 분석은 4,400명 이상 환자에서의 9개 항우울제에 관한 총 24건의 단기간 임상시험을 포함하였다. 주요우울증 및 다른 정신과적 질환을 가진 성인을 대상으로 한 위약 대조 임상시험 통합분석은 77,000명 이상 환자에서의 11개 항우울제에 관한 총 295건의 단기간(시험기간의 중앙값 : 2개월) 임상시험을 포함하였다. 약물간에 자살성향의 위험도에 있어서는 상당한 차이가 있었으나, 연구된 대부분의 모든 약물에서 젊은 성인에서의 자살성향 증가 경향이 있었다. 다른 적응증들간에 자살성향의 절대적 위험도에 있어서 차이가 있었으며, 주요우울증에서 가장 발생수가 높았다. 그러나, 위험도의 차이(항우울제 vs 위약)는 연령층 내에서, 그리고 적응증 간에 상대적으로 안정하였다. 이러한 위험도의 차이(치료받은 환자 1,000명 당 자살성향 발생수에 있어서 항우울제-위약간의 차이)를 아래 표 1.에 나타내었다.

표 1.

연령대	치료받은 환자 1,000명 당 자살성향 발생수에 있어서 항우울제-위약간의 차이
	위약에 비해 증가 수
<18	14예 많음
18-24	5예 많음
	위약에 비해 감소 수
25-64	1예 적음
≥65	6예 적음

⑤ 어떠한 소아 임상시험에서도 자살은 발생하지 않았다. 성인에서의 임상시험에서는 자살이 발생하였으나, 그 수는 자살에 대한 약물의 영향에 대해 어떤 결론을 내릴 만큼 충분하지 않았다. 자살성향의 위험이 약물의 장기간(즉, 여러달 이상) 사용에까지 확장될 수 있는 지에 대해서는 알려져 있지 않다. 그러나, 우울증을 가진 성인을 대상으로 한 위약 대조의 지속적인 임상시험으로부터 항우울제의 사용이 우울증의 재발을 지연시킬 수 있다는 충분한 근거가 있다. ⑥ 주요 우울증 및 다른 정신과적 질환을 가진 성인을 대상으로 한 항우울제의 위약 대조 임상시험 메타분석 결과 25세 미만 환자에서 항우울제와 관련된 자살 생각 및 행동의 위험이 위약에 비해 증가하는 것으로 나타났다. ⑦ 성인이나 수개월 이상의 장기투여 환자에서도 자살성향의 증가가 있는지 알 수 없으며 처음 몇 주 또는 그 이상의 치료기간 동안 증상이 개선되지 않을 수 있으므로, 항우울제를 사용 중인 환자는 특히 투여 초기 수개월 동안 또는 용량의 변경(증량 혹은 감량)을 할 때 임상적 악화(새로운 증상의 발생 포함) 및 자살성향, 자해, 적개심 등의 발현에 대하여 환자를 주의 깊게 모니터링 하여야 한다. 자살의 위험성이 회복의 초기단계에서 증가할 수 있다는 것은 모든 항우울제 치료법의 일반적인 임상 경험이다. ⑧ 항우울제 사용 환자에서 불안, 초조, 공황발작, 불면, 흥분, 적대감, 공격성, 충동성, 정좌불능증, 경조증, 조증이 나타날 수 있는데, 이러한 증상과 우울증의 악화 및 자살 충동 발현의 연관성은 확실하지 않으나 자살성향 발현의 전구증상일 수 있으므로 주의한다. 그리고 가족 및 보호자에게 이러한 증상이나 자살성향에 대해 매일 모니터링하여 증상 발현시 즉시 의사에게 알리도록 지도한다. 특히 자살 충동 또는 자살 행동의 기왕력이 있는 젊은 성인 환자와 투여 개시 전에 자살 성향이 유의하게 나타났던 환자들은 자살 충동 또는 자살 시도의 위험성이 더 크므로 투여기간 동안 주의 깊게 모니터링 하여야 한다. 일부 신경정신계 증상들의 발현은 원질환의 상태 또는 약물요법과 관련될 수 있다는 것이 인지되어야 한다. ⑨ 우울증상의 계속적인 악화, 자살성향의 발현 또는 우울증의 악화 및 자살성향의 전구증상일 가능성이 있는 증상(중증이거나 갑작스러운 증상, 환자에게 원래 나타난 것이 아닌 증상)이 나타나면 이 약의 투여중단을 포함한 투여 계획의 변경을 고려해야 한다. ⑩ 금연치료 시 신경정신과적 증상 및 자살 위험: 흡연 중단 시 이 약 투여와 관계없이 니코틴 금단 증상(우울 또는 초조 포함) 또는 기존 정신과적 질환이 악화될 수 있음을 환자에게 주지시켜야 한다. 금연을 위해 이 약을 복용하는 동안 몇몇 환자들은 기분 변화(우울증 및 조증을 포함), 정신병, 환각, 편집증, 망상, 살인사고, 공격, 불안, 공황, 자살 관념과 마찬가지로 자살 시도, 자살을 경험하였다. 만약 환자에게 전형적이지 않은 초조, 적개심, 우울한 기분 또는 생각 및 행동의 변화가 나타나거나 자살 관념 또는 행동이 나타나는 경우 증상 발현 즉시 의사에게 알리도록 해야 한다. 8) 알러지 반응 : 가려움증, 두드러기, 혈관부종, 치료를 필요로 하는 호흡곤란과 같은 특징이 있는 아나필락시스 유사/아나필락시스 반응이 부프로피온을 투여한 임상시험에서 보고되었고 부프로피온과 관련 있는 다형홍반, 스티븐스-존스 증후군, 아나필락시스 쇽이 시판 후 조사에서 드물게 보고되었다. 투여기간 동안 알러지 또는 아나필락시스 유사/아나필락시스 반응(예. 피부발진, 가려움증, 두드러기, 흉통, 부종, 호흡이 짧아짐)이 있다면 투여를 중단하고 의사에게 상의해야 한다. 관절통, 근육통, 발열이 발진 및 지연형 과민반응을 시사하는 다른 증상과 함께 이 약과 관련하여 보고된 바 있고 이는 혈청질환과 비슷할 수 있다. 9) 심혈관계에 대한 영향 : ① 임상 시험에서, 몇몇 중증 사례에서는 응급치료를 필요로 했던 고혈압이 이 약 단독 및 니코틴 대체요법과 병용했던 환자에서 보고되었으며 이미 고혈압을 동반하였다는 증거가 있는/없는 환자에서 모두 관찰되었다. 금연 목적으로 이 약, 니코틴 패치요법, 니코틴 패치요법과 이 약의 병용요법, 위약을 비교한 임상시험에서 병용요법군 환자에서 투약 후의 고혈압의 발생률이 더 높았다. 이에 비해 이 시험에서 이 약과 니코틴 패치요법을 병용한 환자의 6.1%에서 고혈압을 경험하였고 이는 이 약, 니코틴 패치요법, 위약군의 환자는 각각 2.5%, 1.6%, 3.1%가 경험하였다. 이들 환자의 대부분에서 이미 고혈압을 앓고 있었음이 증명되었다. 이 약과 니코틴 패치요법을 병용한 환자 중 3명(1.2%)에서와 니코틴 패치요법을 실시한 환자 1명(0.4%)에서 고혈압으로 인해 투약을 중단하였으나 이 약 또는 위약군에서는 투약을 중단한 환자는 없었다. ② 치료되지 않는 1단계 고혈압을 앓고 있는 비-우울증 환자(흡연자 및 비흡연자 모두 포함)에 대한 연구에서 부프로피온은 혈압에 대하여 통계적으로 유의한 영향을 나타내지 않았다. 또한 안정된 심혈관질환 환자에 있어서의 금연에 대한 연구에서 이 약의 내약성은 양호하였다. 그러나 혈압 증가(때때로 중증)와 관련된 자발적 보고들이 있었다. 따라서 부프로피온과 니코틴 대체요법을 병용하는 환자의 경우 혈압 증가가 나타날 수 있으므로 혈압 모니터링이 권장된다. ③ 삼환계 항우울제 투여시 기립성 저혈압을 경험했던 우울증 환자에서 이 약의 내약성은 우수하였고 안정형 울혈성 심부전증을 앓고 있는 우울증 입원 환자 36명에서도 일반적으로 내약성이 우수하였다. 그러나 이 약을 울혈성 심부전증 환자에게 투여했을 때 누운 상태 혈압 증가와 관련 있었으며, 그 결과 두 명의 환자에서는 동반되어 있던 고혈압이 악화되어 투약을 중단하였다. 10) 의사는 다음 사항을 환자들과 상의하도록 권고된다 : ① 초기 투약 기간 동안 용량을 150mg/day 이상으로 증가시킬 경우, 환자들에게 이 약을 2회 분할하여 투여하고 발작 위험률을 최소화하기 위해 투여간격을 최소 8시간으로 하도록 복약지도한다. ② 투약 기간 중에 환자가 발작을 경험하면 이 약 투여를 중단하고 재투여하지 않도록 환자에게 주지시켜야 한다. ③ 다른 중추신경계 작용 약물과 마찬가지로, 이 약은 판단 또는 운동 및 인식기능을 요구하는 업무의 수행 능력을 손상시킬 수 있음을 주지시켜야 한다. ④ 환자들에게 알코올 또는 벤조디아제핀류를 포함한 진정제의 과용 또는 갑작스런 중단이 발작 역치를 변화시킬 수 있음을 주지시켜야 한다. 몇몇 환자들에서 이 약 투여 중 더 낮은 알코올 내성이 보고된 바 있다. 알코올 섭취량을 최소로 하거나 금주하도록 환자에게 조언해야 한다. ⑤ 환자가 만약 다른 처방 의약품 또는 OTC 의약품을 복용하거나 복용할 계획이라면 반드시 의사에게 알리도록 환자에게 주지시켜야 하고 이 약과 다른 약은 각각의 대사에 서로 영향을 줄 수 있으므로 주의해야 한다. ⑥ 이 약 투여 중에 임신했거나 임신 계획이 있다면 의사에게 알리도록 환자에게 조언해야 한다. ⑦ 환자들이 약물 방출률이 변하지 않도록 이 약을 한번에 삼키도록 하고, 씹거나 분할하거나 으깨지 않도록 한다. 씹거나 분할시 발작을 포함한 이상반응의 위험이 증가할 수 있다. 11) 운전 또는 기계조작 능력: 다른 중추신경계 작용약물과 같이 부프로피온은 판단 또는 운동 및 인지능력을 요구하는 업무수행 능력에 영향을 줄 수 있다. 그러므로 이 약이 이러한 업무 수행에 유해한 영향을 미치지 않음이 명확히 입증될 때까지 운전 또는 기계 조작시에 주의해야 한다. 12) 부적절한 투여 경로 : 이 약은 경구로만 투여한다. 이 약을 으깨서 흡입하거나 용해해서 주사하는 경우가 보고되었으며, 이러한 경우 급격한 방출, 급속한 흡수 및 과량투여의 가능성을 유발할 수 있다. 이 약을 비강 또는 비경구적 주사로 투여 시, 발작 및/또는 사망이 보고되었다.
6. **상호작용** - 1) 이 약과 다른 약을 병용 투여했을 때 이 약의 대사 또는 반대로 이 약이 다른 약의 대사에 미치는 영향에 대해 연구한 자료는 거의 없다. 2) 부프로피온은 광범위하게 대사되므로 다른 약과 병용 투여했을 때 이 약의 임상적 활성에 영향을 줄 수 있다. 부프로피온은 CYP2B6에 의해 히드록시부프로피온으로 주로 대사되었다. 그러므로 CYP2B6 동종효소에 영향을 주는 약물(orphenadrine, cyclophosphamide, ifosfamide, ticlopidine, clopidogrel)과 이 약과는 약물상호작용의 가능성이 있으므로 이러한 약물과의 병용 투여시에는 주의하여야 한다. 부프로피온의 대사체인 트레오히드로부프로피온은 CYP450 동종효소에 의한 대사물인 것 같지 않다. 병용 투여된 시메티딘이 부프로피온과 부프로피온의 활성 대사체의 약물동태에 미치는 영향을 24명의 건강한 남성 지원자를 대상으로 시험하였다. 이 약 150mg 2정을 시메티딘 800mg과 병용하여/병용하지 않고 경구투여 했을 때 부프로피온과 히드록시부프로피온의 약물동태는 영향을 받지 않았다. 그러나, 트레오히드로부프로피온과 에리스로히드로부프로피온의 결합된 모이어티의 AUC와 C_{max}가 각각 16%, 32% 증가하였다. 3) 체계적으로 연구되지는 않았으나, 이 약은 광범위하게 대사되므로 대사를 유도하는 약물(예, carbamazepine, phenobarbital, phenytoine, ritonavir, efavirenz)이나, 대사를 저해하는 약물(예, valproate)과의 병용투여는 이 약의 임상적 활성에 영향을 줄 수 있다. 4) 동물실험을 통해서 이 약이 인체에서 약물 대사 효소 유도체가 될 수 있음을 알 수 있었다. 한 시험에서 건강한 남성 지원자 8명에게 부프로피온 100mg을 1일 3회, 14일간 투여했을 때 이 약의 대사의 자가 유도의 증거는 없었으나 병용 투여한 약물의 혈중 농도를 임상적으로 중요하게 변화시킬 수 있는 잠재성이 있을 수 있다. 5) 이 약의 투여여부와 관계없이 금연으로 인한 생리학적 변화가 병용투여하는 일부 약물의 약물동태를 변화시킬 수 있다. 6) CYP2D6에 의해 대사되는 약물: 대부분의 항우울제(SSRI (Selective Serotonine Reuptake Inhibitor), 많은 삼환계 항우울제), 베타차단제, 항부정맥제, 항정신질환제 등의 많은 약물은 CYP2D6 동종효소에 의해 대사된다. 비록 부프로피온이 이 동종효소에 의해 대사되지 않지만, in vitro에서 부프로피온과 히드록시부프로피온이 CYP2D6 동종효소의 저해제임이 확인되었다. 사람에서의 약물동력학 실험에서 부프로피온의 투여는 desipramine의 혈장 농도를 증가시켰다. CYP2D6 동종효소에 의한 대사가 광범위하게 이루어지는 남자 피험자 15명(19~35세)를 대상으로 한 시험에서 부프로피온 150mg을 1일 2회 투여한 다음 desipramine 50mg을 단회 투여했을 때 desipramine의 C_{max}, AUC, $t_{1/2}$은 각각 평균 2배, 5배, 2배 증가하였다. 이 영향은 부프로피온 최종 투여 후 적어도 7일간 지속되었다. 부프로피온과 CYP2D6에 의해 대사되는 다른 약과의 병용투여는 공식적으로 연구된 바 없다. 그러므로 일부 SSRI계 및 삼환계 항우울제(예. Nortriptyline, imipramine, desipramine, paroxetine, fluoxetine, sertraline), 항정신질환제(예. Haloperidol, risperidone, thioridazine), 베타 차단제(예. Metoprolol), Type 1C 항부정맥약(예. Flecainide, Propafenone) 등과 같이 CYP2D6 동종효소에 의해 대사되는 약을 부프로피온과 병용 투여할 때에는 주의해야 하고, 병용투여 약물의 용량범위 중 하한용량으로 시작 해야 한다. 만약 CYP2D6에 의해 대사되는 약물을 이미 투여 중인 환자에게 이 약을 추가로 투여할 때에는 투여 중인 약물(특히 치료지수가 좁은 병용약물인 경우)의 용량 감소를 고려해야 한다. 효과를 나타내기 위해 CYP2D6에 의한 대사 활성이 필요한 약물(예. Tamoxifen)은 부프로피온과 같은 CYP2D6 저해제와 병용 투여 시 효능이 감소될 수 있다. Citalopram은 CYP2D6에 의해 주로 대사되지는 않지만 한 연구에서 이 약은 citalopram의 C_{max} 및 AUC를 각각 30%, 40%까지 증가시켰다. 7) MAO억제제 : 동물실험에서 MAO 억제제인 phenelzine에 의해 이 약의 급성 독성이 증가함을 증명되었다. 8) 레보도파와 아만타딘 : 레보도파 또는 아만타딘 중 한 약물과 부프로피온을 병용 투여한 환자에서 신경정신계 이상반응의 발생률이 더 높았음을 제한된 임상시험을 통해서 알 수 있었다. 레보도파 또는 아만타딘을 복용중인 환자에게 이 약을 병용 투여할 때에는 주의해야 하고, 초회량을 작게 하고 용량을 단계적으로 증가해야 한다. 9) 발작 역치를 낮추는 약물 : 이 약과 발작 역치를 낮추는 약물(예. 항정신질환제, 다른 항우울제, 테오필린, 전신작용 스테로이드제 등)을 병용 투여할 때에는 매우 주의하여야 한다. 초회량을 작게 하고 용량을 단계적으로 증가해야 한다. 10) 니코틴패치요법 : 니코틴 패치와의 병용요법을 시작하기 전에 의사는 니코틴 패치에 관한 처방정보를 참고해야 한다. 이 약과 니코틴패치요법을 병용시 더 높은 고혈압 발생율이 보고된 바 있다. 부프로피온과 니코틴패치요법을 병용하는 경우 약물 투여와 관련하여 혈압이 상승될 수 있으므로 혈압 모니터링이 권장된다. 11) 알코올 : 임상자료에서 부프로피온과 알코올 사이의 약물동력학적 상호작용이 확인되지 않았지만 시판 후 조사에서, 이 약에 의한 치료 중 알코올을 섭취한 환자에서 신경정신계 이상반응이나 알코올 내성 감소가 드물게 보고되었다. 이 약으로 치료하는 기간 동안 알코올의 섭취는 최소로 하거나 피해야 한다. 12) 분명한 증거는 없지만, 부프로피온과 생약인 St John's Wort(hypericum perforatum) 사이에서 상호작용이 나타날 가능성이 있고 이상반응이 증가 할 수 있다. 13) 12명의 피험자에서 부프로피온의 반복 경구투여는 라모트리진 단회 투여시의 약물동력학에 통계적으로 유의한 영향을 주지 않았으며 다만 라모트리진 글루쿠로나이드의 AUC를 약간 증가시켰다. 14) 음식물과 이 약을 함께 섭취할 경우 부프로피온의 전신 노출이 증가할 수 있다는 보고가 있다. 15) 건강한 지원자를 대상으로 한 일련의 임상시험에서 리토나비어(100mg 1일 2회 투여 또는 600mg 1일 2회 투여) 또는 리토나비어 100mg과 로피나비어 400mg 1일 2회 병용투여시 부프로피온 및 그 주요 대사체의 노출이 용량 의존적으로 약 20%에서 80%까지 감소되었다. 유사하게, 에파비렌즈 600mg을 2주간 1일 1회 투여시 부프로피온의 노출이 약 55%까지 감소되었다. 리토나비어, 리토나비어/로피나비어 및 에파비렌즈의 이러한 영향은 부프로피온의 대사 유도에 의한 것으로 생각된다. 부프로피온과 이러한 약물들 중 일부를 투여받은 환자들은 부프로피온의 용량 증가가 필요할 수 있으나 부프로피온의 최대 권장 용량을 초과해서는 안된다. 16) 실험실 분석과 관련된 상호작용 : 이 약은 일부 신속 뇨검사에서 사용된 분석법과 간섭이 보고된 적이 있으며, 특히 암페타민에 위양성 결과를 유발할 수 있다. 양성을 확정하기 위해서 좀 더 특수한 대체 화학 분석법을 사용하여야 한다.
7. **약물 남용과 의존성** - 1) 사람 : 정상 지원자, 다양한 약물 남용의 경력이 있는 피험자와 우울증 환자를 대상으로 한 대조 임상 시험에서 운동 활성과 초조/흥분의 얼마간의 증가가 나타났다. 약물 남용의 경험이 있는 피험자군에게 부프로피온을 400mg까지 단회 투여 후, 중독연구기관 목록(Addiction Research Center Inventory, ARCI)의 Morphine- Benzedrine Subscale로 평가시 위약군에 비해 경도의 암페타민 유사 작용이 보고되었고, ARCI Liking Scale로 평가시 위약과 암페타민 중간 점수이었다. 그러나, 임상시험 결과에서 확실히 이 약의 남용 가능성이 예측 된다고 알려지지는 않았다. 그럼에도 불구하고, 단회 투여에 대한 임상에서 1일 권장량의 분할 투여는 암페타민이나 자극제 남용을 특별히 증강시키지 않는 것으로 나타났다. 그러나, 발작의 위험성으로 인해 시험되지 않은 고용량은 자극제를 남용하는 사람들에게 어느 정도 흥미가 있을 수 있다. 2) 동물 : 설치류와 영장류에 대한 시험에서, 정신자극제에서 나타나는 약리학적 작용을 부프로피온이 일부 갖고 있음을 보여주었다. 설치류에서, 증가된 운동성과 경증의 상동 행동 반응의 유발 및 몇 가지 계획된 비교 행동 체계에서의 반응률 증가 등이 나타났다. 정신작용 약물의 양성 자극 촉진 영향을 평가하기 위한 영장류 모델에서, 부프로피온을 정맥내 자가 투여하였다. 랫드에서, 부프로피온은 정신작용 약물의 자각 효과를 판별하기 위해 사용되는 판별 체계에서 암페타민 유사 및 코카인 유사 특이 자극적 효과를 나타내었다.
8. **임부에 대한 투여** - 1) 이 약을 임부에게 사용했을 때의 안전성은 확립되지 않았다. 임신한 여성은 약물치료 없이 금연하도록 해야 한다. 2) 사람의 수태능에 대한 자료는 없다. 랫드에 대한 생식독성시험에서 수태장애에 대한 증거는 나타나지 않았다('14. 기타'항 참조). 3) 임신 초기 3개월에서 이 약의 노출 후 임부에 대한 일부 역학연구에서, 선천성 심혈관계 기형의 위험이 증가되는 것으로 보고되었다. 이러한 발견이 일관성은 없었으나, 의사는 임산부 또는 임신을 계획하고 있는 여성에게 투여시 대체치료법과 비교 검토하여, 기대되는 유익성이 잠재된 위험성을 상회할 때에만 이 약을 투여해야 한다. 4)국제 임신 등록(Pregnancy Registry)에서 임신 초기 3개월에서 이 약의 태아 노출 시 선천성 심혈관계 기형의 비율이 1.3%(9/675)로 전향적으로 관찰되었다. 5)진료소 기록자료 후향 연구(7,005명의 영아)에서 임신 초기 3개월에서 이 약의 노출(1,213명의 영아)과 관련된 선천성 기형(2.3%) 또는 심혈관계 기형(1.1%)은 초기 3개월에 다른 항우울제 투여(4,743명의 영아 선천성기형 2.3%, 심혈관계 기형 1.1%) 또는 초기 3개월 이후의 이 약의 투여(1,049명의 영아 선천성기형 2.2%, 심혈관계 기형 1.0%)와 비교할 때 더 큰 비율로 관찰되지는 않았다. 6)증례-대조군 후향 분석(National Birth Defects Prevention Study)에서, 12,382례 영아 및 5,869 대조 영아가 포함되었다. 임신 초기 이 약의 사용(자가보고)과 영아의 좌심유출로기형의 통계적으로 유의한 연관성이 관찰되었다(n=10; 조정된 OR=2.6; 95% CI 1.2, 5.7). 하지만, 임신시 이 약의 사용과 어떠한 종류의 심장 기형 또는 심장 복합 기형의 모든 분류와의 연관성은 관찰되지 않았다. 7)추가 증례-대조군 분석(Slone Epidemiology Center Birth Defects Study)에서, 7,913례의 영아 심장 기형 및 8,611 대조 영아가 포함되었다. 임신시 이 약의 사용으로 인한 영아 좌심유출로기형의 통계적으로 유의한 증가는 발견되지 않았다(n=2; 조정된 OR=0.4; 95% CI 0.1, 1.6). 하지만 임신 초기 3개월 동안 이 약의 단독 사용과 영아 심실 중격 결손의 통계적으로 유의한 연관성이 관찰되었다(n=17; 조정된 OR=2.5; 95% CI 1.3, 5.0).
9. **수유부에 대한 투여** - 부프로피온과 그 대사체는 모유 중으로 이행하므로 이 약을 투여하는 중에는 수유하지 않도록 한다. 환자에 대한 약물 복용의 중요성을 고려하여, 수유 중단 혹은 약물 중단을 결정하여야 한다.
10. **소아 및 청소년에 대한 투여** - 1) 18세 미만의 소아 및 청소년 환자에서 이 약의 사용은 허가 받지 않았다. 18세 미만의 소아 및 청소년 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다. 2) 금연 보조제 임상시험에서 부프로피온 일반정을 104명의 소아 환자(6~16세)에게 투여하였다. 일반적으로 내약성이 우수하였지만 제한된 노출량으로 소아 환자에서 부프로피온의 안전성을 평가하기에는 불충분하다.
11. **고령자에 대한 투여** - 1) 부프로피온 서방정의 임상시험(항우울제 및 금연 보조제 임상)에 참가했던 약 6,000명의 환자 중에서 275명이 65세 이상이었고 47명이 75세 이상이었다. 또한, 65세 이상의 노인 수백명이 부프로피온 일반정을 투여한 임상시험(항우울제 시험)에 참가하였다. 안전성 또는 유효성에서 고령자와 젊은 환자 사이에 전반적인 차이는 없었고, 보고된 다른 임상경험에서도 고령자와 젊은 환자 사이의 반응 및 내약성의 차이가 확인되지 않았으나 일부 고령자에서 부프로피온에 대한 민감성이 더 크게 나타났음을 배제할 수는 없다. 2) 단회투여 약물동태 시험에서 고령의 피험자에서의 부프로피온과 그 대사체의 약물동태는 젊은 피험자에서와 비슷하였으나, 단회 및 반복 투여한 다른 약물동태 시험에서는 부프로피온과 그 대사체가 고령자에서 축적될 위험성이 더 높음을 시사하였다. 3) 부프로피온은 간에서 광범위하게 활성대사체로 대사된 다음, 신장에서 더 대사된 후 배설된다. 이 약물에 대한 독성 반응의 위험성은 신기능이 손상된 환자에서 더 클 수 있다. 고령의 환자는 신기능이 감소되어 있을 가능성이 더 높으므로 투여횟수 및 투여량의 감소가 요구될 수 있다. 따라서 용량 설정시에 주의해야 하고 신기능 모니터링이 유용할 수도 있다.
12. **과량투여** - 1) 사람에서의 과량투여 경험 : 일반적으로 보고된 이상반응(4. 이상반응항 참조) 이외에 졸음, 의식소실, 전도장애(QRS연장을 포함한) 또는 부정맥과 같은 ECG변화가 나타났다. 부프로피온으로 30g 이상까지 과량투여한 사례가 보고되었다. 이 중 약 1/3 사례에서 발작이 보고되었다. 부프로피온 단독으로 과량 복용시 보고된 다른 중대한 이상반응으로는 환각, 의식소실, 동성빈맥 및 전도장애(QRS연장 포함) 또는 부정맥과 같은 ECG변화가 포함되었다. 부프로피온을 다른 약물들과 함께 과량 복용했을 때 발열, 근경직, 횡문근융해, 저혈압, 지각마비, 혼수, 호흡기계 부전 등이 보고되었다. 대부분 환자가 후유증 없이 회복되었지만 부프로피온 단독 과량투여와 관련된 사망이 매우 과량을 투여한 환자에서 드물게 보고되었다. 이 환자들에서 사망 전에 다양한 조절되지 않는 발작, 서맥, 심부전, 심장 정지 등이 보고되었다. 2) 과량투여시의 처치 : 과량투여시 입원이 권장된다. 적절한 기도 확보, 산소공급, 환기를 실시하고, 심장 박동, ECG, 활력징후들을 모니터링 한다. 일반적인 보조적이고 대증적인 방법이 권장된다. 과량 투여 후 처음 48시간 동안은 EEG 모니터링 역시 권장되며, 구토 유도는 권장되지 않는다. 활성탄 투여가 권장된다. 강제적 배뇨, 투석, 혈액관류 또는 교환 수혈을 부프로피온 과량투여시의 처치법으로 실시한 경험은 없다. 부프로피온에 대한 특별한 해독제로 알려진 것은 없다. 과량투여시의 처치에서, 다양한 약물 연관성을 고려하여야 한다. 추가적인 처치는 임상의의 판단에 따라 행해져야 한다. 3) 이 약의 발작 위험은 용량과 관련이 있으므로 과량투여가 의심되면 입원을 고려해야 한다. 동물실험에 기초했을 때 벤조디아제핀을 정맥 투여하거나 다른 보조적인 방법으로 적절히 발작을 치료하는 것이 권장된다.
13. **보관 및 취급상의 주의사항** - 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관할 것 2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의할 것
14. **기타** - 1) 발암성 : 랫드와 마우스에서 각각 최대 300, 150mg/kg/day의 경구용량으로 생존기간 발암성 시험이 실시되었다. 이 용량은 mg/m^2 를 기준으로 했을 때, 사람의 최고 권장용량(MRHD)의 각각 약 7배와 2배이다. 수컷 랫드와 암수 마우스의 반복투여 시험에서 이 약 및 대사체의 전신 노출량(AUC에 근거)은 사람에게 최대 권장용량을 투여했을 때보다 더 낮았다. 암컷 랫드에서 부프로피온의 노출량은 사람에서의 약 4배, 대사체는 사람에서보다 더 낮았다. 랫드에게 100~300mg/kg/day(mg/m^2 기준으로 MRHD의 약 2~7배)의 용량을 투여했을 때, 간의 결절 증식성 병변이 증가하였으며, 이차적으로 간 효소가 유도될 수 있다. 더 낮은 용량은 시험되지 않았다. 이와 같은 병변이 간 신생물의 전구체인지에 대해서는 아직 밝혀지지 않았다. 마우스 시험에서는 유사한 간 병변이 관찰되지 않았으며, 간 및 다른 기관에서 악성 종양의 증가 또한 관찰되지 않았다. 2) 변이원성, 유전독성 : 유전독성 시험결과 부프로피온은 in vitro에서 박테리아 또는 포유류 세포에서 유전자 변이를 일으키지 않았으며, in vitro 에서 염색체 손상 또는 in vivo에서 DNA 손상을 유발하지 않았다. 부프로피온은 Ames 박테리아의 변이원성 시험에서 5종 중 2종에서 양성 반응(대조 돌연변이율의 2-3배)을 나타냈고, 랫드의 골수를 이용한 in vivo 세포 유전시험에서 염색체 이상 증가가 1/3에서 관찰되었다. 3) 생식독성 – ① 수태능 : 최대 300mg/kg/day를 랫드에게 경구 투여한 수태능 실험에서, 수태장애에 대한 증거는 나타나지 않았다. ② 임신 : 기형발생 : 기관발생기 동안 랫드와 토끼에 부프로피온을 각각 450 및 150mg/kg/day(mg/m^2 기준으로 MRHD의 약 11 및 7배)까지 경구투여하였다. 어느 종에서도 기형발생의 명백한 증거는 관찰되지 않았으나, 토끼에서 시험에 사용된 가장 낮은 용량(25mg/kg/day, mg/m^2 기준으로 MRHD과 대략 동등) 이상에서 태자 기형과 골격변이가 관찰되었다. 태자 무게 감소는 50mg/kg 이상에서 나타났다. 부프로피온을 랫드에게 교미전 및 임신과 수유기까지 300mg/kg/day(mg/m^2 기준으로 MRHD의 약 7배) 까지 경구투여 하였을 때 차산자 발생에 명백한 해로운 영향이 없었다.

【저장방법】 차광기밀용기, 25℃이하 보관

【포장단위】 28정(14정/PTP×2)

【제조의뢰자】 유니메드제약(주)- 충남 아산시 실옥로 110-27

【제조자】 콜마파마(주) – 충북 제천시 바이오밸리 2로 93

첨부문서 작성년월일 : 2017. 09. 01

※ 이 의약품은 엄격한 품질관리를 필한 제품입니다. 만약 구입시 사용기한이 경과되었거나 변질·변패 또는 오손된 제품은 약국·병의원 등의 개설자에 한하여 교환하여 드립니다.

※ 본 첨부문서 작성일자 이후 변경된 내용은 아래의 유니메드제약 홈페이지 또는 고객상담실을 통해 확인하실 수 있습니다.

홈페이지 (www.unimed.co.kr) ☎ 고객상담실 : 080-500-5100

UNIMED 유니메드제약

서울특별시 송파구 삼전로 69 (잠실동) 유니메드빌딩