불면증 치료제

전문·향정신성의약품

분류번호 112

스립®정 5mg / 10mg

(졸피뎀타르타르산염)

KOREA PHARMACEUTICAL INFORMATION CENTER

【원료약품 및 그 분량】 이 약 1정 중

스립정5mg(졸피뎀타르타르산염)

주성분 : 졸피뎀타르타르산염(KP)……5.0mg
[첨가제]타르색소 : 적색40호 알루미늄레이크, 청색2호 알루미늄레이크
동물유래성분 : 유당수화물(소, 우유), 스테아르산마그네슘(소, 우지)
부형제 : 미결정셀룰로오스
붕해제 : 전분글리콜산나트륨
결합제 : 히프로멜로오스2910
활택제 : 콜로이드성이산화규소
코팅제 : 오파드라이퍼플 (85F600012)

스립정10mg(졸피뎀타르타르산염)

주성분 : 졸피뎀타르타르산염(KP)……10.0mg
동물유래성분 : 유당수화물(소, 우유), 스테아르산마그네슘(소, 우지)
부형제 : 미결정셀룰로오스
붕해제 : 전분글리콜산나트륨
결합제 : 히프로멜로오스2910
활택제 : 콜로이드성이산화규소
코팅제 : 오파드라이화이트 (85F18422)

【성상】

스립정5mg(졸피뎀타르타르산염) : 보라색의 원형 필름코팅정
스립정10mg(졸피뎀타르타르산염) : 흰색의 장방형 필름코팅정

【효능 • 효과】 불면증

【용법 • 용량】

이 약은 작용발현이 빠르므로, 취침 바로 직전에 경구투여한다. 성인의 1일 권장량은 10mg이다. 가장 낮은 효과적인 용량을 사용하여야 하며, 권장량 10mg을 초과하여서는 안 된다. 노인 또는 쇠약한 환자들의 경우, 이 약의 효과에 민감할 수 있기 때문에, 권장량을 5mg으로 하며 1일 10mg을 초과하지 않는다. 간 손상으로 이 약의 대사 및 배설이 감소될 수 있으므로, 노인 환자들에서처럼 특별한 주의와 함께 용량을 5mg에서 시작하도록 한다. 65세 미만의 성인의 경우, 약물의 순응도가 좋으면서 임상적 반응이 불충분한 경우 용량을 10mg까지 증량할 수 있다. 이 약을 복용한 다음날 운전 또는 완전히 각성된 상태에서 이루어져야 하는 다른 행동에 장애를 일으킬 수 있으므로, 취침 직전에 1회 복용하되 약물 복용 후 기상 전까지 최소 7-8시간의 간격을 두도록 한다. 치료기간은 보통 수 일에서 2주, 최대한 4주까지 다양하며, 용량은 임상적으로 적절한 경우 점진적으로 감량해가도록 한다. 다른 수면제들과 마찬가지로, 장기간 사용은 권장되지 않으며, 1회 치료 기간은 4주를 넘지 않도록 한다. 어린이에게는 이 약을 투여하지 않도록 한다.

【사용상의 주의사항】

1. **경고 - 1) 수면 장애는 신체적 및/또는 정신적 장애를 나타내는 소견일 수 있으므로 환자를 주의깊게 평가한 다음 불면증의 증상적 치료를 시작한다. 7-10일 동안 치료한 후 불면증이 완화되지 않을 경우 평가되어야 할 특발성 정신적 및/또는 의학적 질병이 있음을 의미할 수 있다. 불면증의 악화 또는 새로운 사고 또는 행동 이상의 발현은 미확인된 정신적 또는 신체적 장애의 결과일 수 있다. 이러한 소견들은 이 약을 포함하여 진정제/수면제로 치료하는 동안 나타났었다. 2) 이 약물의 중요한 몇몇 이상반응들은 용량과 관련한 것으로 여겨지므로 특히, 고령자에서 최소한의 유효용량을 사용하는 것이 중요하다. 3) 다양한 비정상적인 사고 및 행동 변화들이 진정제/수면제 사용과 관련하여 발생하는 것이 보고되었다. 이러한 변화들 중 몇몇은 억제 감소(예, 비정상적인 공격성 및 외향성)로 특징지워질 수 있으며 알코올 및 기타 중추신경계 억제제에 의한 효과와 유사하다. 그 외 보고된 행동 변화들에는 괴기한 행동, 초조, 환각, 이인증(depersonalization)이 있었다. 수면 운전(즉, 수면진정제 복용 후 완전히 깨지 않은 상태에서 운전하며 환자는 이를 기억하지 못함)과 같은 복합 행동이 보고되었다. 이러한 이상반응은 수면진정제를 처음 복용한 환자 뿐 아니라 복용을 한 경험이 있는 환자에서도 나타났다. 비록 치료 농도에서 이 약을 단독으로 투여하였을 때도 수면운전과 같은 행동이 나타날 수 있지만, 알코올이나 다른 중추신경 억제제와 함께 복용했을 때나 권장용량을 초과하여 복용하였을 때 이러한 행동이 나타날 위험이 증가한다. 환자와 환자 주변에 위험을 줄 수 있으므로 수면 운전이 보고된 환자에게서는 이 약의 투여를 중단할 것이 심각하게 고려되어야 한다. 수면 진정제 복용 후 완전히 깨지 않은 환자의 다른 복합 행동 (음식준비, 음식먹기, 전화하기, 성관계)이 보고되었다. 수면 운전과 같이 환자들은 이러한 행동을 대체로 기억하지 못한다. 4) 기억상실증 및 기타 신경-정신 증상들이 예측할 수 없게 발생할 수 있다. 성인 대상의 역학연구에서 이 약 복용 시 주요 우울증 등의 정신과적 질환의 진단된 병력 유무와 무관하게 자살행동이 증가함이 보고된 바 있다. 이 약과 자살행동 간 인과관계는 알려지지 않았다. 주로 우울증 환자에서, 자살 충동을 포함하여 우울증 악화가 진정제/수면제 사용과 관련하여 보고되었다. 5) 위에 언급된 이상 행동들의 특정례가 약물 유발성이거나, 본래 자발적이거나, 또는 기본적인 정신적 또는 신체적 장애 결과인지는 거의 확실하게 결정될 수 없다. 그럼에도 불구하고, 새로운 행동 징후 또는 관련한 증상의 발현은 주의깊고 즉각적인 평가를 요구한다. 6) 진정제/수면제의 즉각적인 용량 감소 또는 갑작스런 중단 이후 다른 중추신경계 억제 약물의 중단과 관련한 것과 유사한 징후와 증상이 보고되었다. 7) 다른 진정제/수면제들과 마찬가지로, 이 약은 중추신경계 억제 효과가 있다. 빠른 작용 발현으로 인하여, 이 약은 취침 바로 전에 투여한다. 이 약 투여 후 철저한 정신적 경계 또는 기계를 작동시키거나 운전을 하는 등의 기계 조작을 요하는 위험한 일을 하지 않도록 주의하여야 하며, 이 약 복용 후 낮 시간에 일어날 수 있는 이러한 활동을 실행하는데 잠재적인 손상을 주의하여야 한다. 8) 이 약은 알코올과 함께 복용할 때 상가적인 효과를 나타내므로 함께 복용하지 않도록 한다. 또한, 다른 중추신경계 억제 약물과의 복합 효과 가능성에 대하여 주의한다. 이 약과 이런 약물들과 병용할 때 상가적인 효과의 가능성으로 인하여 용량 조절이 필요할 수 있다. 9) 중증의 아낙필락시스 반응 : 수면 진정제를 처음 복용한 환자에서나 지속적으로 복용하는 환자에서 혀, 성대문, 후두의 혈관 부종(angioedema)이 드물게 보고되었다. 일부 환자에게서는 아낙필락시스 반응을 암시하는 호흡곤란과 인후폐쇄(throat closing), 구역, 구토와 같은 증상이 보고되었다. 일부 환자는 응급 치료가 필요하였다. 혀, 성대문, 후두, 호흡기관 폐쇄를 포함한 혈관부종이 발생할 수 있으며 환자생명에 치명적일 수 있다. 이 약 복용 후 혈관부종이 발생한 환자에게 이 약을 재투여해서는 안 된다. 10) 간장애 : 이 약은 뇌병증의 위험이 있으므로, 중증의 간장애 환자에게 사용하여서는 안 된다.**
2. **다음 환자에는 투여하지 말 것** - 1) 이 약 또는 이 약에 함유된 성분에 대해 과민증이 있는 환자 2) 18세 미만의 소아 3) 폐색성 수면무호흡증후군 환자 4) 중증근무력증 환자(myasthenia gravis) 5) 중증의 간부전 환자 6) 급성 또는 중증의 호흡부전 환자 7) 정신병 환자 8) 이 약은 유당수화물을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다.
3. **다음 환자에는 신중히 투여할 것** - 1) 다음 환자에는 투여하지 않는 것이 원칙이지만 특별히 필요한 경우에는 신중히 투여한다. : 폐성심, 만성폐쇄성 폐질환, 기관지 천식 및 뇌혈관장애의 급성기 등에서 호흡 기능이 저하된 경우 2) 고령자 및/또는 쇠약한 환자에서의 사용: 진정제/수면제에 대한 특별한 민감성 또는 반복 노출에 따른 손상된 운동 및/또는 인식 행위는 고령자 및 쇠약자의 치료에 있어서 중요하다. 따라서 이러한 환자에서 일어날 수 있는 부작용을 감소하기 위해 이 약의 권장용량은 5mg이며, 1일 10mg을 초과하지 않도록 한다. 이러한 환자는 긴밀히 모니터링되어야 한다. 3) 만성 폐쇄성 폐질환(COPD) 등 호흡기능이 저하된 경우: 정상인 또는 경등도 내지 중등도의 만성 폐쇄성 폐질환(COPD) 환자에 대하여 이 약의 수면 용량에서 호흡 억제 효과를 나타내지 않은 시험에도 불구하고 경등도 내지 중등도의 수면 무호흡 환자에서 졸피뎀타르타르산염 속방성제제 10mg 투여 시 위약군에 비하여 최저 산소 포화 감소 및 80% 및 90% 미만의 산소 탈포화 시간의 증가와 함께 전체 각성 지표(Total Arousal Index)의 감소가 관찰되었다. 그러나 호흡기능이 약화된 환자에 이 약을 처방할 경우 진정제/수면제는 호흡을 억제할 수 있으므로 조심하여 관찰한다. 호흡 부전증의 시판후 보고가 있었으며 대부분이 기존에 호흡 손상이 있는 환자와 관련되었다. 4) 신장애 환자: 이 약을 반복적으로 투여한 말기 신부전 환자에 대한 자료는 약동학 변수에 있어서 약물의 축적 또는 변화를 입증하지 못하였다. 신 손상 환자에서 용량 조절은 요구되지 않지만, 긴밀히 모니터링되어야 한다. 5) 간장애 환자: 간 손상 환자에서의 연구에서 배설의 지연이 나타났다. 따라서, 간 기능이 약한 환자에서 치료는 5mg으로 시작하며 긴밀히 모니터링하여야 한다. 65세 미만의 성인의 경우, 약물의 순응도가 좋으면서 임상적 반응이 불충분한 경우 용량을 10mg까지 증량할 수 있다. 6) 우울증 환자들에 대한 사용 : 다른 진정/수면제들과 마찬가지로, 우울 증상이 있는 환자들에게 사용시에는 주의를 하여야 한다. 이런 환자들은 자살 경향을 가지고 있으며, 의도적으로 과량을 복용할 수 있으므로, 효과를 나타낼 수 있는 최소량이 공급되도록 해야 한다. 기존에 잠재해있던 우울증이 이 약을 사용하는 중에 드러날 수 있다. 불면증은 우울증의 한 증상일 수 있으므로, 불면증이 지속될 경우 환자의 질환에 대해 다시 진단하여야 한다. 7) 정신병 병력이 있는 환자, 약물 또는 알코올 남용의 경험이 있는 환자들에 대한 사용 : 정신병 병력이 있는 환자, 약물 또는 알코올 중독 또는 남용 병력이 있는 환자는 습관성 및 의존성 위험이 높다. 이러한 환자들에게 이 약 또는 다른 수면제를 투여할 경우, 습관성 또는 정신적 의존성의 위험이 있으므로 주의 깊은 감시가 있어야 한다.
4. **이상반응** - 이상반응의 발생빈도는 '매우 흔하게' (≥10%), '흔하게' (≥1%, <10%), '때때로' (≥0.1%, <1%), '드물게' (≥0.01%, <0.1%), '매우 드물게' (<0.01%)로 나타냈고, 확보가능한 자료에서 발생빈도를 파악하기 어려운 경우는 '빈도불분명'으로 나타냈다. 이 약 사용과 관련한 이상반응, 특히 몇몇 중추신경계 및 위장관 관련 이상반응들은 용량-의존적이라는 증거가 있다. 이론적으로는 취침 직전에 투여함으로서 이상반응을 줄일 수 있다. 이러한 이상반응들은 대부분 노인 환자들에게서 나타난다. 1) 신경계 이상반응 - ○흔하게: 졸음, 두통, 현기증, 불면증 악화, 선행성 건망증(건망증 증상은 부적절한 행동과 연관될 수 있다.)과 같은 인지장애 ○때때로: 감각이상, 떨림 ○빈도불분명: 의식 상태 저하 (depressed level of consciousness), 집중장애, 언어장애, 떨림 ◎이중 '떨림'은 국내 의약품 유해사례보고자료(1989-2013 상반기)를 분석한 결과, 유해사례가 보고된 다른 의약품에서 발생한 유해사례에 비해 통계적으로 유의하게 많이 보고되었다. 2) 정신병적 이상반응 - ○흔하게: 환각, 초조, 악몽 ○때때로: 혼동, 과민 ○빈도불분명: 안절부절, 공격성, 망상, 분노, 비정상적인 행동, 몽유병, 의존성 (금단증상 또는 치료중단 후의 반동성 효과), 성욕장애, 우울, 다행감 ◎대부분의 정신병적 이상반응은 역설적 반응과 연관이 있다. 3) 전신 이상반응 - ○흔하게: 피로 ○빈도불분명: 보행장애, 약물 내성, 넘어짐(fall)(주로 노인환자에서, 처방에 권장된 방법으로 복용하지 않은 경우)(5. 일반적 주의 항 참조) 4) 안질환 - ○때때로: 복시증, 시각혼탁 ○매우 드물게: 시각장애 5) 호흡기계 이상반응 - ○빈도불분명: 호흡억제 6) 위장관계 이상반응 - ○흔하게: 설사, 오심, 구토, 복통 7) 근골격계 및 결합조직 이상반응 - ○흔하게: 요통 ○때때로: 관절통, 근육통, 근경련, 경부통 ○빈도불분명: 근무력 8) 피부 및 피하조직 이상반응 - ○빈도불분명: 발진, 혈관신경부종, 가려움, 두드러기, 다한증 9) 면역계 이상반응 - ○빈도불분명: 혈관신경증성 부종 10) 간담도 이상반응 - ○빈도불분명: 간효소 상승, 간세포 · 담즙정체성 또는 혼합성 간손상 11) 감염 - ○흔하게: 상기도감염, 하기도감염 12) 대사 및 영양장애 - ○때때로: 식욕 이상
5. **일반적 주의** - 1) 수면제를 처방하기 전에, 불면증을 야기할 수 있는 원인이 있는지 그리고 치료가 필요한 다른 요인이 진행 중인지를 살펴, 불면증의 원인을 찾도록 한다. 2) 만약 7-14일 동안의 약물 치료에도 불면증이 경감되지 않는다면, 불면증 이외에 다른 일차적 정신 또는 신체적 질환이 있는지 의심해보아야 한다. 3) 이 약과 같은 수면제는 정신질환의 1차 치료제로 권장되지 않는다. 4) 내성 : 작용시간이 짧은 벤조디아제핀계 약물 및 벤조디아제핀 유사 약물 등과 같은 진정제 또는 수면제들을 몇 주간 반복 사용한 경우 수면 효과가 경감될 수도 있다. 5) 의존성 : 벤조디아제핀계 약물 또는 벤조디아제핀 유사 약물 등과 같은 진정제 또는 수면제들의 경우, 신체적 · 정신적 의존성을 야기할 수 있다. 이 약을 권장 용법, 용량으로 사용할 때 의존성의 위험을 최소화할 수 있으며, 이러한 위험도는 용량 및 치료 기간에 따라 증가한다. ; 그리고 이러한 경향은 정신병 병력이 있는 환자, 알코올 또는 약물 남용의 경험이 있는 환자들에게서 더 크게 나타난다. 일단 신체적 의존성이 나타났을 때, 약물을 갑자기 중단하면 금단증상들이 나타날 수 있다. 금단 증상에는 두통, 근육통, 극도의 불안, 긴장, 초조, 혼동, 흥분성 등이 포함 될 수 있다. 심한 경우 다음의 증상들이 나타날 수도 있다. : 비현실감, 이인증, 청각과민, 사지의 저림 및 무감각, 빛, 소음, 신체적 접촉에 대한 과민성, 환각 또는 간질성 발작 6) 반동성 불면증 : 수면제 치료의 중단으로 보다 심한 형태의 일시적인 불면증이 재발할 수 있다. 이러한 증상에는 기분변조, 불안, 초조를 포함한 다른 반응들이 함께 나타날 수 있다. 환자들의 불안을 최소화하기 위해서, 약물 사용 중단시에 이러한 반동성 증상이 나타날 수 있다는 것에 대해 환자들에게 숙지시키는 것이 중요하다. 약물 투여를 갑자기 중단하였을 때 이러한 금단 증상 또는 반동성 증상의 위험이 더 증가하므로, 임상적으로 적절한 경우에 용량을 점진적으로 감량하는 것이 권장된다. 작용 시간이 짧은 벤조디아제핀계 약물 및 벤조디아제핀 유사 약물들의 경우, 이러한 금단 증상들이 약물 복용 중간에 발현될 수도 있다. 7) 건망증 : 벤조디아제핀계 약물 및 벤조디아제핀 유사 약물 등과 같은 진정제 또는 수면제들은 선행성 건망증을 야기할 수도 있으며, 고용량일수록 그 위험이 증가된다. 건망증으로 인해 부적절한 행동을 할 수도 있다. 이러한 현상은 대부분 약물 투여 몇 시간후에 나타나므로, 이러한 위험을 감소시키기 위해서는 약물 복용 후 7-8시간 동안 수면이 방해받지 않도록 해야한다. 8) 기타 정신병적 그리고 "역설적" 반응들 : 벤조디아제핀계 약물 및 벤조디아제핀 유사 약물들을 사용할 때, 초조, 불면증 악화, 동요, 흥분성, 공격성, 망상, 격노, 악몽, 환각, 비정상적인 행동, 몽유병, 다른 부적절한 행위적 효과들과 같은 반응들이 나타나는 것으로 알려져 있다. 이러한 반응들이 나타나면 약물 투여를 중단해야 한다. 이러한 반응들은 노인들에게서 더 자주 발생한다. 9) 수면운전과 기타 복합 행동 : 수면진정제 복용 후 완전히 깨지 않은 채로 침대에서 일어나 운전을 하는 사례가 보고되었으며, 그러한 행동에 대해서는 주로 기억을 하지 못했다. 수면운전은 위험할 수 있으므로 발생 즉시 의사에게 알려야한다. 이러한 행동은 알코올이나 다른 중추신경억제제와 병용 시 발생할 가능성이 증가될 수 있다.(경고항 참조) 수면 진정제 복용 후 완전히 깨지 않은 환자에서의 음식준비나 먹기, 전화하기, 성관계와 같은 다른 복합 행동이 보고되었다. 수면 운전과 같이 환자들은 이러한 행동을 대체로 기억하지 못한다. 10) 정신운동부전 : 손상된 운전 능력을 포함하여 정신운동 부전의 위험이 증가되는 경우는 다음과 같다: 각성상태의 정신을 필요로 하는 작업을 수행하기 전 7-8시간 안으로 투여한 경우, 권장량보다 높은 용량을 투여한 경우, 다른 중추신경계 억제제, 알코올, 혈중 졸피뎀 농도를 높이는 다른 약물과 함께 투여한 경우 11) 심한 부상 : 이 약의 약리학적 특성 때문에, 이 약은 졸음 및 의식 수준의 감소를 유발할 수 있으며, 이는 넘어짐 및 심한 부상으로 이어질 수 있다. 12) 음식물의 영향 : 이 약은 음식물과 함께 또는 식후 바로 투여 시 효과가 늦어질 수 있다. 13) 실험실적 검사: 권장할 만한 특정 실험실적 검사는 없다. 14) 기계 조작 및 운전에 대한 영향 : 비록 이 약 복용 후 낮 시간에 시뮬레이트된 차를 운전하는 시험에서 약물에 의한 영향이 없는 것으로 나타났으나, 운전자 및 기계를 조작하는 자는 다른 수면제와 마찬가지로 약물 복용 후 오전 중에 졸음, 반응시간의 연장, 현기증, 졸림, 시야흐림, 복시, 주의력 감소와 손상된 운전능력의 위험이 있음을 주지하여야 한다. 이러한 위험을 최소화하기 위해 약물 복용 후 7-8시간의 수면이 권장된다. 또한, 알코올 및 다른 중추 신경계 억제제와 졸피뎀의 병용투여는 이러한 영향의 위험을 증가시킨다. 환자는 이 약을 투여 시 알코올 또는 다른 정신 활성 물질을 복용하지 않아야 함을 주지하여야 한다.
6. **상호작용** - 1) 중추신경계 활성 약물 : 건강한 지원자에서의 몇몇 중추신경계 약물과의 단회-용량 상호작용시험에서 졸피뎀타르타르산염의 속방성제제와의 상호작용이 평가되었다. 할로페리돌과 졸피뎀타르타르산염의 시험에서 졸피뎀의 약동학 또는 약력학에 대한 할로페리돌의 영향은 없음이 나타났다. 졸피뎀타르타르산염과 이미프라민과의 병용투여는 이미프라민의 최고치에서의 20% 감소 이외에 약동학적 상호작용은 없었으나 각성 감소라는 부가적인 효과가 있었다. 유사하게, 클로르프로마진과의 병용투여에서 약동학적 상호작용은 없었으나 부가적인 효과로서 각성 및 정신운동실행의 감소가 있었다. 단회-용량 투여후 약물 상호작용의 결여는 만성투여후의 결여를 예측하지는 않는다. 알코올과 졸피뎀타르타르산염과의 정신운동 실행에 대한 상가적인 효과는 입증되었다. 알코올과의 병용에 의해 이 약의 진정작용이 증가할 수 있으므로 병용하지 않는다. 이것은 운전 및 기계조작 능력에 영향을 미친다. 남성 지원자에서의 안정상태에서 졸피뎀타르타르산염 10mg과 플루옥세틴 20mg과의 단회-용량 상호작용 시험은 임상적으로 유의한 약동학적 또는 약력학적 상호작용을 입증하지 못하였다. 안정 상태에서 졸피뎀타르타르산염과 플루옥세틴의 반복 용량에 대하여 건강한 여성에서 평가되었을 때 졸피뎀의 반감기가 유의하게 17% 증가하였다. 정신운동 실행에 대한 상가적인 효과의 증거는 없었다. 설트랄린 50mg 투여(17일 연속 1일 용량, 건강한 여성 지원자에 오전 7시 투여)와 함께 졸피뎀타르타르산염 10mg을 5일 연속 저녁에 투여한 후 졸피뎀의 C_{max}는 유의하게 높았으며(43%) T_{max}는 유의하게 감소하였다(53%). 설트랄린 및 N-desmethylsertraline의 약동학은 졸피뎀에 의한 영향을 받지 않았다. 다른 중추신경계 활성 약물과 병용한 이 약의 전반적 평가는 제한적이었기 때문에 이 약과 사용되는 중추신경계 활성 약물의 약리를 주의깊게 고려하여야 한다. 중추신경계 억제 효과가 있는 다음 약물은 이 약의 중추신경계 억제 효과를 상승시킬 수 있으므로 신중히 투여한다: 항정신병약, 수면제, 항불안/진정제, 마약성 진통제, 항우울약, 항간질약, 마취제 및 진정작용이 있는 항히스타민제. 이 약과 이러한 약물의 병용투여는 손상된 운전 능력을 포함하여 졸음, 정신운동 부전을 증가시킬 수 있다. 마약성 진통제의 경우, 도취감이 증가하여 정신적 의존성이 증가될 수 있다. 2) 시토크롬 P450을 통하여 약물 대사에 영향을 주는 약물 : 시토크롬 P450를 억제하는 약물들과 병용 시, 졸피뎀과 같은 수면제들의 작용이 증가할 수 있다. 10명의 건강한 지원자에서 이트라코나졸(200mg 1일 1회 4일 투여) 마지막 투여 후 5시간째에 졸피뎀타르타르산염의 속방성제제 10mg의 단회 투여 후 이 두 약물 사이의 무작위, 이중맹검, 교차 상호작용시험에서 졸피뎀의 $AUC_{0→∞}$ 가 34% 증가하였다. 주관적인 졸음, 자세 동요, 또는 정신운동 실행에 대한 졸피뎀의 유의한 약력학적 효과는 없었다. 리팜피신 및 세인트존스워트(St John's Wort)와 같은 CYP3A4 유도인자와 병용투여 할 경우, 이 약의 약력학적 효과가 감소할 수 있다. 세인트존스워트는 이 약과 약동학적 상호작용을 보였다. 이 약을 세인트존스워트와 병용투여 시, 이 약의 평균 C_{max} 및 AUC 가 단독투여 시 보다 각각 33.7%, 30.0% 감소하였다. 세인트존스워트와 병용투여 시 이 약의 혈중 농도가 감소 할 수 있으므로, 병용투여는 권장되지 않는다. 8명의 건강한 여성지원자에서 리팜핀(600mg, 5일 연속 투여)의 마지막 투여 후 17시간째에 졸피뎀타르타르산염의 속방성제제 20mg의 단회 투여 후 이 두 약물 사이의 무작위, 위약대조, 교차 상호작용시험에서 졸피뎀의 약력학적 효과에서의 유의한 감소와 함께 AUC(-73%), C_{max}(-58%), $T_{1/2}$(-36%)의 유의한 감소를 나타내었다. CYP3A4 저해제인 케토코나졸(200mg 1일 2회)과 병용투여 할 경우, 위약에 비해 이 약의 소실반감기가 연장되었고, 총 AUC가 증가하였으며, 겉보기 경구 청소율(apparent oral clearance)이 감소하였다. 이 약을 케토코나졸과 병용투여 할 경우, 일상적인 용량조절은 필요하지 않지만, 병용투여함으로써 이 약의 진정효과가 증가될 수 있다는 사실은 환자에게 설명해주어야 한다. 플루복사민의 병용투여는 이 약의 혈중 농도를 증가시킬 수 있으므로 병용투여는 권고되지 않는다. 시프로플록사신의 병용투여는 이 약의 혈중 농도를 증가시킬 수 있으므로 병용투여는 권고되지 않는다. 3) 기타 약물 : 졸피뎀타르타르산염과 시메티딘 및 졸피뎀타르타르산염과 라니티딘의 병용 연구에서 졸피뎀의 약동학 또는 약력학에 대한 약물들의 효과는 없었다. 졸피뎀은 디곡신의 동력학에 영향을 미치지 않았으며 정상인에서 와파린과 투여 시 프로트롬빈 시간에 영향을 주지 않았다. 졸피뎀의 진정/수면 효과는 플루마제닐에 의해 반전되었다; 그러나, 졸피뎀의 약동학에서의 유의한 변화는 없었다. 4) 약물/실험실적 검사와의 상호작용 : 졸피뎀은 일반적으로 실시되는 임상 실험실 검사를 방해하지 않는 것으로 알려져 있다. 또한 임상자료에서 졸피뎀은 벤조디아제핀류, 아편제제, 바르비튜르산염류, 코카인, 칸나비노이드, 암페타민과 교차 반응하지 않음을 보여주고 있다.
7. **임부 및 수유부에 대한 투여** - 1) 비록 동물실험에서 어떠한 최기형성 또는 태아 독성 효과도 관찰되지 않았으나 임부에 대한 안전성이 확립된 것은 아니다. 다른 약물들과 마찬가지로 이 약은 임신 중, 특히 임신 초 3개월간은 투여를 피하도록 해야 한다. 2) 가임여성이 임신을 하고자 하거나 임신이 의심되는 경우, 이 약물 사용 중단을 위해 의사와 상의해야 한다. 3) 의학적 이유로, 임신 말기동안이나 출산동안에 이 약물을 투여해야하는 경우, 이 약물의 약리학적 작용으로, 저온증, 근육긴장저하, 중등도의 호흡저하와 같은 신생아에 대한 영향이 나타날 수 있다. 임신 말기에 이 약을 다른 중추신경계 억제제와 함께 투여한 사례에서 중증의 신생아 호흡 저하가 보고되었다. 4) 벤조디아제핀계 약물 및 벤조디아제핀 유사 작용 약물들을 임신 후반기 동안에 만성적으로 복용한 임부로부터 태어난 신생아의 경우, 신체적 의존성을 나타낼 수도 있으며, 출생 후에 금단 증상을 일으킬 수 있는 위험성도 있다. 5) 수유부에게서 이 약 소량이 모유에서 발견되었다. 그러므로 수유부에게는 이 약을 사용하지 않도록 한다.
8. **소아에 대한 투여** - 18세 미만의 소아 환자에서의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다. 주의력결핍과다활동장애(ADHD)와 연관된 불면증 소아환자 (6~17세)를 대상으로 실시한 8주간의 임상시험에서, 위약군에 비해 이 약 투여군에서 가장 흔하게 나타난 이상반응은 현기증 (23.5% vs. 1.5%), 두통 (12.5% vs. 9.2%)과 환각 (7.4% vs. 0%)을 포함한 정신 신경계 이상반응이었다.
9. **고령자에 대한 투여** - 60세 이상의 노인에 대하여 이 약의 임상시험이 실시되었다 (미국: 154명, 미국 외 국가: 897명). 미국에서 10mg 이하의 용량으로 이 약 또는 위약을 투여한 시험에서 발현율이 위약군에 비해 2배 이상이고, 3% 이상인 이상반응은 현기증(3%), 졸음(5%), 설사(3%)였다. 미국 외 국가에서 실시된 임상에서 총 1959명의 환자를 대상으로 실시한 임상시험에서 30명(1.5%)의 환자에서 '쓰러짐(fall)'이 보고되었고, 이중 28명(93%)이 70세 이상의 노인 환자였다. 쓰러짐을 경험한 28명의 노인환자 중 23명(82%)은 이 약을 10mg 이상으로 투여 받은 환자였다. 미국 외 국가에서 실시된 임상에서 총 1959명의 환자를 대상으로 실시한 임상시험에서 24명(1.2%)의 환자에서 '혼동'이 보고되었고, 이중 18명(75%)이 70세 이상의 노인 환자였다. 혼동을 경험한 18명의 노인환자 중 14명(78%)은 이 약을 10mg 이상으로 투여 받은 환자였다.
10. **과량투여** - 1) 징후 및 증상 : 졸피뎀타르타르산염의 속방성제제를 단독으로 과량 투여된 시판 후 보고서에서 의식 손상이 졸림에서 혼수의 범위에 있었다. 각각의 심혈관계 및 호흡기계 약화가 1례 있었다. 다양한 중추신경계 억제제 (알코올 포함)를 이약과 함께 과량투여 시 치명적인 결과를 포함한 보다 심각한 증상이 나타날 수 있다. 2) 권장 처치법 : 일반적인 대증적 및 보조적 대책이 적절한 경우에 즉각적인 위세척과 함께 사용되어야 한다. 만약 위를 비우는 것이 아무런 이득이 없는 경우, 활성탄으로 흡수를 감소시키도록 한다. 정맥용 수액이 필요하다면 투여되어야 한다. 플루마제닐이 유용할 수 있다. 약물 과량투여의 모든 경우에서 호흡, 맥박, 혈압, 기타 적절한 징후를 모니터링하고 보조적인 대책을 취하여야 한다. 저혈압 및 중추신경계 억제를 모니터링하고 적절한 의료 처치를 한다. 흥분이 발생하더라도 진정제는 이 약의 과량 투여후 중단하여야 한다. 이 약은 투석되지 않는다.
11. **보관 및 취급상의 주의사항** - 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다. 2) 의약품을 원래 용기에서 꺼내어 다른 용기에 보관하는 것은 의약품 오용에 의한 사고 발생이나 의약품 품질 저하의 원인이 될 수 있으므로 원래의 용기에 넣고 꼭 닫아 보관한다.
12. **전문가를 위한 추가 정보** - 1) 약리작용 : 졸피뎀타르타르산염의 활성성분인 졸피뎀은, 벤조디아제핀, 바르비튜르 및 알려진 최면효과를 가진 다른 약물들과는 관련 없는 화학구조를 가진 수면제이다. 졸피뎀은 GABA-BZ 수용체 복합체와 반응하여 벤조디아제핀류의 약리학적 특성들 중 일부를 공유한다. 하지만 비선택적으로 모든 BZ 수용체들에 결합하는 벤조디아제핀류와는 다르게, 졸피뎀은 in vitro 상에서 $\alpha1/\alpha5$에 높은 결합률을 가지고 BZ1수용체에 우선적으로 결합한다. BZ1수용체에 대한 졸피뎀의 선택적 결합은, 동물시험에서 근이완 및 진경효과의 상대적 부재뿐만 아니라 이 약의 수면 용량 임상시험에서의 깊은 수면단계 (3단계 및 4단계)의 보전을 부분적으로 설명한다고 할 수 있다. 2) 약동학적 정보 : 이 약의 약동학 프로파일의 특징은 건강한 피험자에서의 빠른 위장관 흡수 및 짧은 소실 반감기(T1/2)이다. 45명의 건강한 피험자를 대상으로 이 약 5mg 및 10mg 을 투여한 단회투여, 교차 임상시험에서, C_{max}는 각각 59(29-113), 121(58-272)ng/mL이었고, T_{max}는 두 군 모두 1.6시간이었다. 또한 이 약의 평균 소실 반감기는 각각 2.6(1.4-4.5), 2.5(1.4-3.8)시간이었다. 이 약은 비활성 대사체로 전환되어 신장 배설을 통해 주로 제거된다. 이 약은 5-20mg 용량 범위에서 직선성을 나타낸다. 총 단백 결합은 92.5±0.1% 로 나타났고, 이는 40-790 ng/mL 범위에서 용량에 관계없이 유지되었다. 젊은 성인에서 이 약 20mg을 2주간 밤에 투여하였을 때 축적되지 않았다. 30명의 젊은 남성 피험자를 대상으로 이 약에 대한 음식물의 영향을 평가한 시험에서, 이 약 10mg을 공복상태에서 투여했을 때와 식사 20분 후 투여했을 때의 약동학을 비교하였다. 식사 후 투여하였을 때에 평균 AUC와 C_{max}는 각각 15%, 25% 감소한 반면 평균 T_{max}는 60% 증가하였다 (1.4→2.2시간). 반감기에 미친 영향은 없었다. 이 결과는, 빠른 수면 작용을 위해서 이 약을 식사와 함께 복용하거나 혹은 식사 직후 바로 복용하여서는 안 된다는 점을 시사한다. 3) 임상시험 정보 : 3-1) 일시적 불면증 ○수면 시험실에서 1일째 밤에 일시적 불면증을 경험한 보통의 성인 462명을 대상으로 이 약 두 용량(7.5mg 또는 10mg)을 위약과 비교하는 이중맹검, 평행군, 단회 투여 임상시험이 실시되었다. 이 약을 투여한 두 용량군 모두는 위약군에 비해 수면잠복기, 수면기간, 깨어난 횟수의 객관적 측정 (수면다원검사) 에서 우월성을 입증하였다. 수면 시험실에서 첫 이틀 밤 동안 일시적 불면증을 경험한 보통의 노인 (평균연령 68세) 35명을 대상으로 이 약 4개 용량 (5, 10, 15, 20mg)을 위약과 비교하는 이중맹검, 교차투여, 2일간의 임상시험이 실시되었다. 모든 용량에서 이 약 투여군은 위약군에 비해 두 개의 주요 PSG 파라미터 (수면잠복기 및 효율) 및 모든 네 가지 주관적 결과 측정 (수면기간, 수면잠복기, 깨어난 횟수, 수면의 질)에서 우월성을 입증하였다. 3-2) 만성 불면증 ○이 약은 만성 불면증 (APA Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM-IVTM에서 정의하는 원발성 불면증과 가장 유사) 치료를 위한 두 개의 대조 연구에서 평가되었다. 만성 불면증이 있는 성인 외래환자 75명을 대상으로 이 약 두 용량과 위약을 비교하는 이중맹검, 평행군, 5주 임상시험이 실시되었다. 수면잠복기 및 수면효율에 대한 객관적 측정 (수면다원검사)에서, 이 약 10mg 투여군은 첫 4주간의 수면잠복기와, 2주 및 4주째의 수면 효율에서 위약군에 비해 우월하였다. 깨어난 횟수는 이 약 두 용량 투여군과 위약군 간 유사하였다. 만성 불면증이 있는 성인 외래환자 141명을 대상으로 이 약 두 용량과 위약을 비교하는 이중맹검, 평행군, 4주 임상시험이 실시되었다. 이 약 10mg투여군은 위약군에 비해 4주 내내 수면잠복기에 대한 주관적 측정에서 우월하였고, 첫 1주간 총 수면 시간, 깨어난 횟수 및 수면의 질에 대한 주관적 측정에서도 우월하였다. 이 약을 투여한 임상시험들에서, 수면다원검사로 측정한 수면시간 마지막 1/3 시간 동안의 불면의 증가는 관찰되지 않았다. 3-3) 진정제/수면제의 안전성과 관련된 임상시험정보 - 다음날 잔류효과 : 이 약의 다음날 잔류효과는 일반 피험자가 참여한 7개의 임상시험에서 평가되었다. 성인에서의 3개 시험과 (일시적 불면증에 대한 phase advance model 임상시험 1개 포함) 노인에서의 1개 임상시험에서 DSST (Digit Symbol Substitution Test)로 관찰하였을 때, 위약군과 비교하여 이 약 투여군에서 적지만 통계적으로 유의한 활동 감소가 관찰되었다. 불면증을 가진 비-노인 환자를 대상으로 한 이 약의 임상시험에서, DSST, MSLT (Multiple Sleep Latency Test) 및 각성에 대한 환자의 평가로 평가하였을 때, 다음날 잔류효과는 관찰되지 않았다. - 반동성 증상 : 이 약 투여 중단 후 밤중 수면을 평가한 시험들에서, 권장 용량을 투여하였을 때 반동성 불면증의 객관적 (수면다원검사) 증거는 관찰되지 않았다. 노인들에서 노인 권장 용량인 5mg 이상을 투여하였을 때, 치료 후 첫날 밤 수면 악화의 주관적 사례가 관찰되었다. - 기억장애 : 성인을 대상으로 기억의 객관적 측정을 활용한 대조 임상시험들에서, 이 약의 투여 후 다음날 기억 장애가 일어난 일관적인 증거는 없었다. 하지만 이 약 10mg 및 20mg을 투여한 한 시험에서는, 약물 효과가 최대일 때 (투약 후 90분) 피험자에게 알려준 정보를 다음날 아침에 다시 기억하는 데에 어려움을 겪는 현상이 나타났다 (즉, 이 피험자들은 선행성 건망증을 경험함). 또한, 주로 10mg 이상의 용량을 투여하였을 때, 이 약의 투여와 관련된 선행성 건망증에 대한 이상반응 데이터가 있다. - 수면단계에 대한 영향 : 각 수면단계에서의 수면시간 비율을 측정한 시험들에서, 이 약은 일반적으로 각 수면단계를 유지함이 관찰되었다. 권장용량 투여 시, 3단계 및 4단계(깊은 수면)의 수면시간을 위약군과 비교하였을 때, 일관적이지 않은 사소한 REM (paradoxical) 수면의 변화가 있었을 뿐, 유사하였다. 4) 비임상 독성시험정보 : 발암성, 돌연변이성, 불임성 - 발암성: 이 약을 4, 18, 80mg base/kg 용량으로 2년동안 마우스 및 랫드에게 경구투여하였다. 마우스에서, 이 용량은 mg/m^{2}기준으로 사람 최대 투여 권장량 (MRHD, Maximum Recommended Human Dose)인 10mg/day (졸피뎀 base로 약 8mg/day에 해당)의 각 2.5, 10, 50배에 해당한다. 랫드에서, 이 용량은 mg/m^{2}기준으로 사람 최대 투여 권장량 (MRHD, Maximum Recommended Human Dose)의 각 5, 20, 100배에 해당한다. 마우스에서 발암 가능성의 증거는 관찰되지 않았다. 랫드에서 중간, 고용량 투여 시 신장암 (지방종, 지방육종)이 관찰되었다. - 돌연변이성: in vitro유전독성시험(박테리아를 이용한 복귀돌연변이시험, 마우스 림프종시험, 염색체이상 시험) 및 in vivo유전독성시험 (마우스 소핵시험) 결과, 음성이었다. - 불임성 : 이 약을 랫드에게 4, 20, 100mg base/kg/day 용량으로 교미 전 및 교미 중 경구투여하고, 암컷에게 분만 후 25일까지 지속적으로 투여하였을 때, 가장 고용량군에서 불규칙적인 발정주기와 길어진 성교 전 간격이 관찰되었다. 이러한 현상이 나타나지 않는 용량은 mg/m^{2}기준으로 MRHD의 약 24배였다. 모든 용량의 시험에서 불임은 관찰되지 않았다. 5) 의약품동등성시험 정보 : 가. 시험약 졸피뎀타르타르산염정 10 밀리그램(유니메드제약㈜)와 대조약 스틸녹스정 10 밀리그램(㈜한독)을 2x2 교차 시험으로 각 1정씩 건강한 성인 42명에게 공복 시 단회 경구 투여하여 혈중 졸피뎀을 측정하고, 비교평가항목치 (AUC_t, C_{max})를 로그 변환하여 통계처리 하였을 때, 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log0.8에서 log1.25 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였다.

<졸피뎀>

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC0~8hr (ng·hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
대조약	스틸녹스정10밀리그램 ((주)한독)	487.3±130.5	178.1±52.1	0.50 (0.33~3.00)	2.37±0.61
시험약	졸피뎀타르타르산염정10밀리그램 (유니메드제약(주))	506.6±156.2	193.0±61.3	0.50 (0.17~2.00)	2.66±0.82
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 – log 1.25)		log0.9664–1.0829	log0.9651–1.1882	–	–

(AUC_t, C_{max}, $t_{1/2}$; 평균값 ± 표준편차, T_{max} ; 중앙값(범위), n = 42)

AUC_t : 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 t까지의 혈중농도-시간곡선하면적
C_{max} : 최고혈중농도
T_{max} : 최고혈중농도 도달시간
$t_{1/2}$: 말단 소실 반감기
* 비교평가항목치를 로그변환한 평균치 차의 90%신뢰구간

나. 의약품동등성시험기준 제7조 제2항에 따라, 시험약 졸피뎀타르타르산염정 5밀리그램(유니메드제약㈜)은 대조약 졸피뎀타르타르산염정 10밀리그램(유니메드제약㈜)의 기준 및 시험 방법 조건에 따른 비교용출시험자료를 제출 하였으며, 대조약과 용출양상이 동등하였다. 이에 따라 해당 자료로서 생물학적동등성을 입증하였다. 6) 환자 상담 시 고려사항 - 환자 및 환자의 가족들에게 이 약의 유익성 및 위해성에 대해 알려주십시오. - 환자에게 '환자용 설명서'가 있음을 알려주고, 치료 시작 전 및 재처방 시 읽게 하십시오. - 치료 시작 전에 먼저 '환자용 설명서'를 검토하십시오. - 환자 및 간병인에게 이 약은 처방대로만 복용해야 함을 알려주십시오. ○중추신경 억제 효과 및 다음날 활동의 지장 - 이 약은 다음날 활동의 지장을 줄 수 있으며, 처방 지시사항을 따르지 않는다면 이러한 위험성이 증가될 수 있음을 환자에게 설명하십시오. - 투약 후 운전이나 분명한 정신 상태를 요하는 작업을 하기까지 적어도 8시간 동안의 휴식이 필요함을 환자에게 설명하십시오. - 완전히 잠에서 깨어났다는 느낌이 들어도 활동에 지장을 줄 수 있음을 환자에게 알려주십시오. ○중증의 아나필락시스 반응 및 유사 아나필락시스 반응- 환자에게 아나필락시스 반응 및 유사 아나필락시스 반응이 나타날 수 있음을 알리십시오. - 이러한 반응에 대한 징후 및 증상을 알려주고, 이 증상이 나타났을 경우 즉시 치료를 받아야 함을 환자에게 알리십시오. ○수면운전 및 기타 복합 행동 - 환자와 가족들에게 수면진정제는 비정상적인 생각과 행동변화를 유발시킬 수 있음을 설명하십시오. 이러한 현상에는 수면 운전 및 완전히 깨지 않은 상태에서의 기타 복합 행동 (음식준비 및 먹기, 전화하기, 성관계 등)이 포함됩니다. - 이러한 증상 중 어느 한가지라도 나타날 경우, 즉시 처방의와 상담하도록 환자에게 설명하십시오. ○자살 - 자살에 관한 생각이 들 경우 즉시 처방의와 상담하도록 환자에게 설명하십시오. ○알코올 및 다른 약물 - 환자에게 알코올 섭취량, 현재 복용 중인 전문의약품 또는 일반의약품에 관해 질문하십시오. - 환자에게 저녁이나 취침 전 술을 마셨다면 이 약을 복용하지 말 것을 알리십시오. ○내성, 남용, 의존성 - 자의대로 이 약의 용량을 증가시키면 안되며, 만약 약의 효과가 없다고 생각될 경우 처방의와 상담을 하도록 환자에게 설명하십시오. ○복용 방법 - 이 약은 취침 직전에 복용해야 하고, 일어나 다시 활동하기 전까지 7~8시간의 충분한 수면을 취할 수 있을 경우에만 복용하도록 설명하십시오. - 식사와 함께 혹은 식사 직후에 이 약을 복용하지 않도록 설명하십시오. - 만약 저녁에 술을 마셨다면 그날 밤에는 이 약을 복용하지 말아야 함을 환자에게 설명하십시오.

【저장방법】 기밀용기, 실온(1~30℃)보관

【포장단위】 28정/병, 100정/병

【제조자】 유니메드제약(주)- 충남 아산시 실옥로 110-27

첨부문서 작성년월일 : 2017. 10. 23

※ 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

UM02017