<M01>

정신신경용제 〈전문의약품〉

명문

미르타오디정 15mg

분류번호 : 117

【원료약품 및 그 분량】 1정 중

• 유효성분 : 미르타자핀 (EP) ········ 15.0mg

• 기타 첨가제 : 에프멜트타입씨, D-만니톨, 크로스포비돈, 크로스카르멜로오스나트륨, 아세설팜칼륨, 수크랄로오스, 자일리톨, 아스파탐, 오렌지미크론, 스테아르산마그네슘, 콜로이드성이산화규소

【성 상】

오렌지 향이 나는 흰색의 원형 정제

【효능·효과】

주요 우울증

【용법·용량】

이 약의 치료 용량은 환자의 임상 상태에 따라 조절되어져야 하며, 가능한 최소 유효량을 투여해야 한다.

1. 성인

미르타자핀으로서 초기용량은 1일 15mg이며 적절한 임상효과가 나타날 때까지 용량을 증가시킬 필요가 있다. 1일 유효용량은 보통 이 약으로서 15~45mg이다.

2. 특이집단에서의 투여

1) 신장애 환자 : 중등도에서 중증의 신장애 환자(크레아티닌청소율 <40 mL/분)에서 이 약의 청소율이 감소할 수 있으므로 처방 시 주의해야 한다.

2) 간장애 환자 : 간장애 환자에서 이 약의 청소율이 감소할 수 있으므로 처방 시 주의한다. 특히, 중증의 간장애 환자에서는 연구되지 않았으므로 처방 시 주의해야 한다.

3) 고령자 : 추천용량은 성인과 동일하다. 용량을 증가 시킬 때 에는 만족스럽고 안전한 효과를 얻기 위해 세심한 관찰이 필요하다.

4) 소아 및 18세 미만의 청소년 : 두 개의 단기 임상시험을 통해 그 유효성이 입증되지 않았고, 안전성의 우려가 있으므로 소아 및 18세 미만의 청소년에 이 약을 사용하지 않는다(사용상 주의사항 중 4. 이상반응 및 8. 소아 및 청소년에 대한 투여 참조)

3. 정신질환 치료를 하기 위한 MAO저해제 전환 관련

정신질환 치료를 위한 MAO저해제 투약을 중단하고 동 제제 치료를 시작할 경우 적어도 14일 이상 간격을 두어야 한다. 반대로, 정신질환 치료를 위해 MAO저해제 투여를 시작하려면 동 제제 투약 중단 후 적어도 14일이 경과해야 한다.

4. 리네졸리드 또는 메칠렌블루와 같은 다른 MAO저해제

리네졸리드 또는 정맥주사용 메칠렌블루 제제를 투여받는 환자는 세로토닌 증후군 위험성 증가 때문에 동 제제 투여를 시작해서는 안된다. 입원을 포함한, 다른 중재적시술들, 더 긴급한 정신질환적 상태 치료를 필요로 하는 환자의 경우는 투여를 고려해야 한다.

이미 동 제제를 투여받는 환자에게 리네졸리드 또는 정맥주사용 메칠렌블루 제제를 긴급히 투여할 필요가 있을 수 있으며, 리네졸리드나 정맥주사용 메칠렌블루 제제에 대한 대체약물이 없고 특정환자에서 리네졸리드 또는 정맥주사용 메칠렌블루 제제 치료의 유익성이 세로토닌 증후군 위험성을 상회한다고 판단되는 경우 동 제제를 즉시 중단하고 리네졸리드 또는 정맥주사용 메칠렌블루 제제를 투여할 수 있다. 환자는 리네졸리드 또는 정맥주사용 메칠렌블루 제제를 투여한 지 2주 또는 마지막 투여 후 24시간 중 먼저 오는 시점에서 세로토닌 증후군 증상을 모니터링해야 한다. 리네졸리드 또는 정맥주사용 메칠렌블루 제제 마지막 투여로부터 24시간 후 동 제제 치료를 다시 시작할 수 있다.

비정맥투여(경구정제 또는 국소주사)로 메칠렌블루 제제 투여 또는 동 제제를 1mg/kg 이하 정맥주사한 경우에 대한 위험성은 명확하지 않다. 그럼에도 불구하고 임상의는 이러한 사용에 대한 세로토닌 증후군의 응급증상 가능성을 인지해야 한다.

이 약의 반감기는 20~40시간이므로 1일 1회 복용으로 충분하며 가능하면 저녁 취침 전 일정 시간에 복용한다. 또한 이 약은 1일 복용량을 아침과 저녁에 각 1회씩 동일한 투여량으로 나누어 복용할 수 있다.

이 약의 투여용량에 대한 치료효과반응을 충분한 시간을갖고 평가하기 위해 1~2주 미만 간격으로 용량을 변화시키지 않도록 해야 한다. 적절한 용량으로 치료하면 2~4주 이내에 치료효과가 나타나며 치료효과가 불충분 하면 최대용량까지 용량을 증가시킬 수 있다. 2~4주 더 치료를 계속하여도 효과가 없으면 치료를 중단하도록 한다.

치료는 환자의 증상이 완전히 없어질 때까지 최소 4~6개월 동안 계속되어야 한다. 이후 치료는 금단 증상이 없도록 점진적으로 중단할 것이 권장된다.

이 약을 꺼내어 혀에 올려놓는다. 이 약은 혀 위에서 신속하게 녹으며, 물 없이 삼킬 수 있다.

이 약의 깨짐을 방지하기 위해서 이 약 포장의 정제를 눌러서는 안 된다(그림1). 각 포장에는 6개의 정제가 들어 있는데, 이는 절제선으로 나누어 졌다. 이 포장은 그림 2와 3과 같이 절제선을 따라 구부려 각 정제를 자르고, 한 정제를 잘라낸다. 그림 4와 5와 같이 뒷면의 표시부분을 잡고 화살표 방향으로 조심스럽게 정제 뒷면의 표지를 벗겨낸다. 건조한 손으로 정제를 꺼내고 정제를 혀에 올려놓는다.

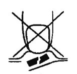
그림 1

그림 2

그림 3

그림 4

그림 5

【사용상의 주의사항】

1. 경고

1) 자살성향 및 항우울제

주요우울증이나 다른 정신과적 질환을 가진 소아, 청소년 및 젊은 성인(18~24세)에 대한 단기간의 연구에서 항우울제가 위약에 비해 자살 충동과 행동(자살성향)의 위험도를 증가시킨다는 보고가 있다. 소아, 청소년 및 젊은 성인에게 이 약이나 다른 항우울제 투여를 고려중인 의사는 임상적인 유익성이 위험성보다 높은지 항상 신중하게 고려해야만 한다. 단기간의 연구에서 25세 이상의 성인에서는 위약과 비교하였을 때 항우울제가 자살성향의 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) 무과립세포증

이 약의 투여 중 과립구감소 혹은 무과립구증으로 나타나는 골수기능억제가 보고되었다. 이것은 대부분 투여 4~6주 후에 나타났고 일반적으로 투여 종료 후에 회복되었다. 그러나 무과립구증은 매우 드물게 치명적일 수 있다. 이 약의 임상시험에서 가역적 무과립구증이 드물게 보고되었다. 이 약의 시판후 조사기간동안 무과립구증이 매우 드물게 보고되었고, 대부분 가역적이었으나 몇몇 경우는 치명적이었다. 치명적인 사례와 관련된 대부분의 환자는 65세 이상이었다. 만약 환자가 백혈구감소와 함께 목이 아프거나 열, 위염, 감염증상이 나타나면 이 약의 투여를 중단하고 혈구수를 측정해야 한다.

3) 동시적인 전기쇼크요법에 관한 경험은 불충분하다.

4) 황달 발생시 투여를 중단해야한다.

5) 이 약에 함유되어 있는 인공감미제 아스파탐은 체내에서 분해되어 페닐알라닌으로 대사되므로, 페닐알라닌의 섭취를 규제할 필요가 있는 유전성질환인 페닐케톤뇨증 환자에는 투여하지 말 것.(아스파탐 함유제제에 한함)

※ 1일 허용량 제한 : 아스파탐 함량을 WHO 권장량(40 mg/kg/1일) 이하로 조정(가능한 한 최소량 사용할 것(60 kg 성인: 최대 복용량 2.4 g)

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것.

1) 이 약 및 이 약의 구성성분에 대한 과민반응이 있는 환자

2) MAO억제제를 투여 받고 있는 환자

: 정신질환 치료를 위해 이 약과 MAO 저해제를 병용투여하거나 이 약 투여 중단 후 14일 이내에 MAO저해제를 투여하는 것은 세로토닌 증후군 위험성을 증가시키기 때문에 금기이다. 정신질환 치료를 위해 MAO저해제 투여 중단 후 14일 이내에 이 약을 투여하는 것 또한 금기이다. (용법 · 용량 항 및 5. 일반적주의 항 참조)

리네졸리드 또는 정맥주사용 메칠렌블루 제제와 같은 MAO저해제를 투여받는 환자에게 이 약 투여를 시작하는 것 또한 세로토닌 증후군 위험성 증가 때문에 금기이다.(용법 · 용량 항 및 5. 일반적주의 항 참조)

3) 과당 불내성, 갈락토오스 불내성, Lapp 락타아제 결핍, 수크라제-이소말타제 부족 혹은 글루코오스-갈락토오스 흡수부전의 드문 유전적 문제를 가진 환자(만니톨 또는 유당 함유제제에 한함.)

4) 이 약은 백당을 함유하고 있으므로, 과당 불내성, 글루코오스-갈락토오스 흡수부전 혹은 수크라제-이소말타제 부족의 드문 유전적 문제를 가진 환자에게 이 약을 투여해서는 안 된다.(백당함유제제에 한함)

3. 다음 환자에게는 신중히 투여할 것.

1) 간장애 환자 및 신장애 환자

2) 간질 및 기질성뇌증후군 환자

3) 당뇨병 환자

4) 자극 전도장애, 협심증 및 심근경색증 등의 심질환 환자

5) 저혈압 환자

4. 이상반응

1) 투여중단을 유발한 이상반응

6주간의 임상시험에서 이 약을 투여한 453명중 16%가 이상반응으로 인해 투여를 중단하였으며 위약투여군은 361명중 7%였다. 투약중단을 유발하였고 약물 투여관련성이 있는(즉 위약 투여군에 비해 적어도 2배의 탈락률을 보인 이상반응) 이상반응은 졸음 (10.4% 대 2.2%), 구역(1.5% 대 0%)이었다.

2) 가장 많이 관찰된 이상반응

임상시험에서 이 약 투여에 의한 이상반응으로 가장 많이 관찰되거나(5%이상) 위약투여군과 동일한 빈도로 관찰되지 않은(적어도 위약투여군의 2배) 이상반응은 졸음(54% 대 18%), 식욕증가(17% 대 2%), 체중증가(12% 대 2%), 어지러움(7% 대 3%)이었다.

3) 이 약 투여환자 중 1% 또는 그 이상 빈도로 일어난 이상반응

다음은 이 약 5~60 mg/day를 투여한 미국에서의 단기간 위약대조시험의 결과로서 약물투여동안 때때로 적어도 한 번의 증상이 일어난 환자의 각 군당 비율이다. 의사가 알아야 할 것은 환자배경 및 기타 다른 인자들은 임상시험마다 다를 수 있으므로 이 표로 평상시 진료과정에 이상반응을 예측할 수 없다는 것이다. 마찬가지로 여기에서의 빈도는 다른 처치방법 사용조사자가 실시한 다른 조사에서 얻은 표와 비교될 수 없다. 그러나 이 표를 연구할 환자의 이상반응 발현율에 대한 약물과 비약물성 요인의 상대적 기여도를 예상하는데 이용할 수 있다.

〈단기간의 미국 대조시험에서 이상반응의 빈도[1] (≥1%)〉

신체부위 이상반응	미르타자핀(n=453)	위약(n=361)
전반적		
무력증	8%	5%
독감증후군	5%	3%
요통	2%	1%
소화기계		
구강건조	25%	15%
식욕증가	17%	2%
변 비	13%	7%
대사 및 영양		
체중증가	12%	2%
말초부종	2%	1%
부 종	1%	0%
근골격계		
근육통	2%	1%
신경계		
졸 음	54%	18%
어지러움	7%	3%
비정상적 꿈	4%	1%
이상사고	3%	1%
떨 림	2%	1%
착 란	2%	0%
호흡기계		
호흡곤란	1%	0%
요로기계		
빈 뇨	2%	1%

[1] 이 약 투여로 적어도 1%이상 환자에 나타났던 증상이 포함되었다. 이 약보다 위약에 발현빈도가 많은 다음 증상은 제외되었다.
: 두통, 감염, 통증, 가슴통증, 두근거림, 빈맥, 체위저혈압, 구역, 소화불량, 설사, 불면*, 고창, 신경질, 성욕감소, 긴장항진, 인두염, 비염, 발한, 약시, 이명, 미각도착증

4) ECG 변화

미르타자핀, 위약투여군 모두 투여 6~8주에 약 3%의 환자가 비슷한 비정상적 변화를 보여주었다. 이 비정상은 일반적으로 임상적 유의성이라 여겨지지는 않았다.

5) 소아, 청소년 및 젊은 성인(18~24세)에서의 자살성향의 증가

6) 이 약을 시판하기 전에 관찰된 다른 이상반응

시판 전 평가 시 임상시험에 2,796명의 환자에게 이 약의 다회용량이 투여되었다. 이 약 복용상태, 복용기간은 매우 다양하였고 공개 및 이중맹검, 비대조 및 대조 시험, 외래 및 입원환자, 고정용량 및 적정 용량등이 시험에 포함되었다. 약물사용에 의한 바람직하지 않은 증상은 임상조사자에 의해 그들이 선택한 용어로 기록되었으므로, 먼저 유사한 바람직하지 않은 증상을 그룹화하여 몇 개의 표준화된 증상분야로 나누지 않고서는 환자개인이 경험한 이상반응의 비율을 유의성 있게 통계로 잡는 것은 불가능하다. 다음의 목록에서는, 보고된 이상반응을 표준 COSTART-based Dictionary terminology를 사용하여 분류하였다. 따라서 표시된 빈도는 이 약의 투여기간 동안 인용된 형태중의 한 가지 이상반응을 적어도 한번 이상 경험한 2,796명에 대한 비율이다. 보고된 모든 증상은 이미 앞의 표에 수재된것만 제외하고 모두 포함된 것 이다. 이 증상들이 이 약 복용 중에 일어났다하더라도 꼭 인과성이 있는 것은 아니라는 것을 강조하는 것이 중요하다. 증상들은 신체부위에 따라 분류되었고 다음 정의에 따라 감소되는 빈도순으로 표기되었다. : '흔하게' 이상반응은 적어도 1/100명중 1회 이상 일어나는 것이며 '흔하지않게' 이상반응은 1/100~1/1,000명중 일어나는 것, '드물게' 이상반응은 1/1,000명 보다 작은 것이다. 앞의 표에 수록되지 않은 증상들만 아래에 나열하였다.

(1) 전신
- 흔하게 : 권태감, 복통, 급성복부증후군
- 흔하지않게 : 오한, 열, 얼굴부종, 궤양, 광과민반응, 목경직, 목통증, 복부팽창
- 드물게 : 연조직염, 흉골아래의 가슴통증

(2) 심혈관계
- 흔하게 : 고혈압, 혈관확장
- 흔하지않게 : 협심증, 심근경색증, 서맥, 심실기외수축, 실신, 편두통, 저혈압
- 드물게 : 심방부정맥, 이단맥, 혈관성 두통, 폐색전, 뇌허혈, 심비대, 정맥염, 좌심부전

(3) 소화기계
- 흔하게 : 구토, 식욕부진
- 흔하지않게 : 트림, 설염, 담낭염, 구역 및 구토, 잇몸출혈, 구내염, 대장염, 간기능시험 비정상
- 드물게 : 혀탈색, 궤양성구내염, 침선 비대, 타액분비과다, 장폐색, 췌장염, 아프타성 구내염, 간경변, 위염, 위장염, 구강모닐리아증, 혀부종

(4) 내분비계
- 드물게 : 갑상선종, 갑상선기능저하증

(5) 혈액 및 림프계
- 드물게 : 림프절병증, 백혈구감소증, 점상출혈, 빈혈, 혈소판감소증, 림프구증가증, 범혈구감소증

(6) 대사 및 영양
- 흔하게 : 갈증
- 흔하지않게 : 탈수, 체중감소
- 드물게 : 통풍, AST 상승, 비정상적 치유, 산성인산분해효소 상승, ALT 상승, 당뇨병, 저나트륨혈증

(7) 근골격계
- 흔하게 : 근무력증, 관절통
- 흔하지않게 : 관절염, 건초염
- 드물게 : 병적인 골절, 골다공증성 골절, 골통, 근염, 건파열, 관절증, 점액낭염

(8) 신경계
- 흔하게 : 감각저하, 무감동, 우울, 운동기능 감소증, 현기증, 단일수축, 초조, 불안*, 기억상실증, 운동과다증, 감각이상
- 흔하지않게 : 운동실조(증), 섬망, 망상, 자아상실감, 운동이상증, 추체외로증후군, 성욕 증가, 협조이상, 말더듬증, 환각, 조증반응, 신경증(정신기능의 장애), 근육긴장이상, 적대감, 반사증가, 감정불안정, 다행감, 편집성반응
- 드물게 : 실어증, 안구진탕, 정좌불능증(정신운동성 불안), 혼미, 치매, 복시, 약물의존성, 마비, 대발작, 근육긴장저하, 간대성근경련, 정신병적 우울, 금단증후군, 세로토닌증후군

(9) 호흡기계
- 흔하게 : 기침증가, 부비동염
- 흔하지않게 : 코피, 기관지염, 천식, 폐렴
- 드물게 : 질식, 후두염, 기흉, 딸꾹질

(10) 피부와 부속기관
- 흔하게 : 가려움, 발진
- 흔하지않게 : 여드름, 박탈피부염, 피부건조, 단순포진, 탈모
- 드물게 : 두드러기, 대상포진, 피부비대, 지루, 피부궤양

(11) 특수감각기관계
- 흔하지않게 : 안통, 눈조절기능비정상, 결막염, 난청, 각결막염, 유루장애, 녹내장, 청각과민반응, 귀통증
- 드물게 : 안건염, 부분의 일시적인 난청, 중이염, 미각상실, 이상후각

(12) 비뇨생식기계
- 흔하게 : 요로감염
- 흔하지않게 : 신장결석, 방광염, 배뇨곤란, 요실금, 요저류, 질염, 혈뇨, 유방통, 무월경, 생리통, 백색질분비물, 발기부전
- 드물게 : 다뇨, 요도염, 자궁출혈, 과다월경, 비정상적사정, 유방울혈, 유방확대, 긴박뇨

* 일반적으로 항우울제 투여 후 불안 및 불면이 발생 혹은 악화되었다. 이 약 사용시 불안 및 불면의 악화가 보고되었다.

7) 국내 시판후 조사결과

국내에서 6년 동안 6,850명을 대상으로 실시한 시판 후 조사결과 이상반응의 발현빈도율은 인과관계와 상관없이 25.85%(1,771건/6,850명)로 보고되었고, 이 중 이 약과 인과관계가 있는 것으로 조사된 것은 24.25%(1,661건/6,850명)이다. 졸음이 5.71%(391건)로 가장 많았고, 그 다음은 과다진정 4.00%(274건), 어지러움 2.93%(201건)의 순으로 나타났다. 이중 시판전 임상시험에서 나타나지 않았던 새로운 이상반응 중 이 약과 관련성이 있다고 생각되거나 관련 가능성이 있는 이상반응으로는 건망증이 0.03%(2건), 얼굴떨림, 피로감, 이명이 각각 0.01% (각각 1건) 보고되었다.

8) 국외 시판 후 경험에서 중증의 피부반응인 피부점막안증후군(스티븐스-존슨증후군), 수포성피부염, 다형홍반, 독성표피괴사용해(리엘증후군)가 보고되었다. 또한, 혈중 크레아틴키나아제 증가 및 횡문근융해, 구강 감각저하, 입부종, 골수저하(과립구감소증, 무과립구증, 재생불량성 빈혈), 호산구증가증, 하지불안, 구강감각 이상, 공격성이 보고되었다.

9) 소아(7~17세) 임상시험에서 7%이상 체중이 증가된 환자비율이 위약군과 비교하여 높게 관찰되었다(이 약 48.8%, 위약 5.7%).

5. 일반적 주의

1) 졸음 : 임상시험에서 이 약 복용환자는 위약투여군 18%, 아미트립틸린 60%에 비해 54%에 나타났다. 이 연구에서 졸음으로 인해 이 약 복용환자의 10.4%가 복용을 중단하고 위약은 2.2%이었다. 이 약의 졸음에 대해 내성이 생겼는지의 여부는 불명확하다. 수행능력손상에 대한 이 약의 잠재적인 확실한 효과 때문에 경각심을 요구하는 업무에 종사하는 환자들은 그들의 정신운동수행능에 대한 약물의 효과가 측정될 수 있을 때까지 주의해야 한다.

2) 어지러움 : 임상시험에서 미르타자핀 7%, 위약은 3%, 아미트립틸린은 14%에 나타났다. 이 약 복용과 관련하여 관찰된 어지러움에 대해 내성이 나타났는지의 여부는 불명확하다.

3) 식욕증가/체중증가 : 임상시험에서 미르타자핀 17%, 위약 2%, 아미트립틸린 6%에서 식욕이 상승됨이 보고되었다. 동일시험에서 체중이 ≥7% 증가된 환자는 이 약 7.5%, 위약 0%, 아미트립틸린 5.9% 이었다. 시판 전 실시된 임상시험에서 이 약 복용환자의 8%가 체중증가로 복용을 중단하였다. 8주간 이 약을 15-45mg 투여한 소아(7-17세) 임상시험에서 체중이 ≥ 7% 증가된 환자는 이 약 48.8%, 위약 5.7%이었다.

4) 콜레스테롤/트리글리세라이드 : 임상시험에서 절식하지 않은 상태의 콜레스테롤수치가 정상치의 상한선이상 ≥20% 증가가 관찰된 환자는 미르타자핀 15%, 위약 7%, 아미트립틸린 8%이었다. 동일시험에서 절식하지 않은 상태의 트리글리세라이드 500 mg/dL이상 증가가 이 약 6%, 위약은 3%, 아미트립틸린은 3%이었다.

5) 트랜스아미나제 상승 : 임상적으로 유의성 있는 ALT의 상승(정상치의 상한치보다 3배이상)이 임상시험에서 미르타자핀 2.0%(8/424), 위약 0.3%(1/328), 아미트립틸린 2.0%(3/181)에서 나타났다. ALT가 상승한 대부분의 환자가 간기능 이상과 연관있는 증상을 나타낸 것은 아니었다. 일부 환자는 ALT상승 때문에 투여를 중단하였고 다른 예는 이 약 복용을 계속하여도 효소수준이 정상으로 돌아왔다. 이 약은 간기능 손상환자에게 사용 시 주의해야 한다.

6) 조증/경조증(mania/hypomania)의 발현 : 임상에서 이 약 복용환자의 0.2%(3/1,299)에서 조증/경조증이 나타났다. 빈도는 매우 낮았지만 병력이 있는 환자는 신중하게 복용해야 한다.

7) 발작 : 임상시험에서 2,796명중 1건만이 보고되었다. 그러나 발작 병력의 환자와의 조절시험이 실시되지 않았으며 간질 및 기질성뇌증후군 환자에의 투여 시 신중해야 한다. 발작이 새로 발생하거나 그 빈도가 증가되는 경우 이 약의 투여를 중단해야 한다.

8) 저나트륨혈증 : 이 약 투여 시 저나트륨혈증이 매우 드물게 보고되었다. 고령자 또는 저나트륨혈증을 유발시키는 것으로 알려진 약물을 병용 투여 받고 있는 환자와 같은 위험군 환자에게는 주의가 요구된다.

9) 세로토닌 증후군 : 동 제제를 포함한 세로토닌-노르에피네프린재흡수억제제(SNRIs) 및 세로토닌선택적재흡수억제제(SSRIs)를 단독으로 투여했을 뿐만 아니라 특히 다른 세로토닌 작동성 약물들(트립탄계열약물, 삼환계 항우울제, 펜타닐, 리튬, 트라마돌, 트립토판, 부스피론, 세인트존스워트(St. John's Wort) 포함) 및 세로토닌대사를 저해하는 약물들(특히 둘 다 정신질환 치료를 위한 MAO저해제 및 리네졸리드 및 정맥주사용 메칠렌블루 제제와 같은 다른 제제)을 병용투여했을 때 잠재적으로 생명을 위협하는 세로토닌증후군 발전이 보고되었다.

세로토닌 증후군 증상은 정신상태변화(예, 초조, 환각, 섬망, 혼수), 자율신경불안증(예, 빈맥, 불안정한 혈압, 어지럼, 발한, 홍조, 고열), 신경근증상(예, 떨림, 경축, 간대성 근경련, 반사항진, 조화운동장애), 발작 및/또는 위장관계 증상(예, 구역, 구토, 설사)를 포함할 수 있다. 환자들은 세로토닌증후군의 응급상황에 대하여 모니터링받아야 한다.

정신질환 치료를 위해 동 제제와 MAO저해제를 병용투여하는 것은 금기이다. 또한 리네졸리드 또는 정맥주사용 메칠렌블루 제제와 같은 MAO저해제를 투여받는 환자들에게 동 제제 투여를 시작해서는 안된다. 투여경로정보가 제공된 메칠렌블루 제제의 모든 시판후 보고는 용량범위가 1mg/kg~8mg/kg인 정맥투여를 포함한다. 보고 중에 메칠렌블루 제제를 다른 투여경로(경구정제 또는 국소 주사)와 같은 또는 저용량으로 투여된 경우는 포함하고 있지 않다. 동 제제를 투여받는 환자가 리네졸리드 또는 정맥주사용 메칠렌블루 제제와 같은 MAO저해제 치료 시작이 필요한 상황일 수 있다. 동 제제는 MAO저해제 투여 시작 전에 중단해야 한다. (용법 · 용량 항 및 2. 다음 환자에는 투여하지 말 것 항 참조)

예를 들어 트립탄 계열 약물들, 삼환계 항우울제, 펜타닐, 리튬, 트라마돌, 부스피론, 트립토판 및 세인트존스워트(St. John's Wort)와 같은 다른 세로토닌 작동성 약물들과 동 제제를 병용투여하는 것이 임상적으로 유익성이 있다면 환자들은, 특히 치료개시 중 및 용량을 증가할 때, 잠재적으로 증가된 세로토닌 증후군 위험성에 대하여 인식해야 한다.

동 제제 및 세로토닌작동성약물들을 병용투여했을 때 위에서 언급한 이상반응이 발생한다면 즉시 투여를 중단하고 보조적인 대증요법을 시작해야 한다.

10) 자살

(1) 자살경향은 우울증에 있어서 유전적이며 확실히 치료될 때까지 계속될 수 있다. 과량복용의 위험성을 감소시키기 위해 철저한 환자관리와 함께 최소량만 처방되어야 한다.

(2) 주요우울증을 가진 환자는 항우울제를 복용중이더라도, 질환의 뚜렷한 호전이 있을 때까지 우울증상의 악화, 자살 충동과 행동(자살성향), 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(자살성향)의 위험도를 증가시킨다는 것을 나타내었다. 단기간의 연구에서는 25세 이상의 성인에서 위약과 비교하였을 때 항우울제가 자살 성향 위험 증가를 나타내지 않았다. 65세 이상의 고령자에서는 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(중앙값: 2개월의 지속 기간) 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 1000명 당 자살성향 발생수에 있어서 항우울제-위약간의 차이
	항우울제 관련 증가
<18	14예 많음
18-24	5예 많음
	항우울제 관련 감소
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, 여러 달 이상) 사용에까지 확장될 수 있는지에 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) 성인이나 수개월 이상의 장기 투여 환자에서도 자살성향의 증가가 있는지 알 수 없으나, 항우울제를 사용중인 환자는 투여 초기 수개월 동안 또는 용량 변경(증량 혹은 감량)을 할 때 자살 성향, 자해, 적개심등의 발현을 주의 깊게 모니터링하여야 한다.

(7) 항우울제 사용 환자에서 불안, 초조, 공황장애, 불면, 흥분, 적대감, 공격성, 충동성, 정좌불능증, 경조증, 조증이 나타날 수 있는데, 이러한 증상과 연관성은 확실하지 않으나 자살성향 발현의 전구 증상일 수 있으므로 주의한다. 그리고 가족 및 보호자에게 이러한 증상이나 자살성향에 대해 매일 모니터링하여 증상 발현 시 즉시 의사에게 알리도록 교육한다.

(8) 우울증상의 계속적인 악화, 자살성향의 발현 또는 자살 성향의 전구증상일 가능성이 있는 증상(중증이나 갑작스러운 증상, 원래의 환자에게 나타난 것이 아닌 증상)이 나타나면 이 약의 투여 중단을 고려해야 한다.

(9) 대조 임상시험에서 증명되지는 않았으나 양극성 장애를 가진 환자에서 우울증 삽화기간에 항우울제를 사용시 조증 또는 조울증 삽화를 촉진할 가능성이 있다. 따라서 항우울제 투여전 자살, 양극성 장애 또는 우울증의 가족력을 포함한 자세한 정신과적 병력에 대해 확인하여 양극성 장애의 가능성이 있는지 선별하여야 한다.

11) 지병이 있는 환자에 대한 사용

지병이 있는 환자에게 이 약을 투여한 임상경험은 제한적이므로 대사에 영향을 미치거나 혈동력학적 반응을 일으키는 질환중이거나 상태인 환자는 이 약을 처방할 때 주의해야 한다. 이 약은 최근의 심근경색증이나 다른 확실한 심장질환의 병력 환자에 대해 체계적으로 조사되거나 어느 정도 사용된 바 없다. 위약으로 조절된 시험에서, 임상적으로 유의성있는 ECG 비정상은 나타나지 않았다. 이 약은 정상적인 지원자에 대한 초기의 임상약리시험에서 유의성있는 기립성 저혈압과 관련있었다. 기립성 저혈압은 우울환자의 임상시험에서 드물게 관찰되므로, 저혈압에 의해 확대될 수 있는 기지의 심혈관계나 뇌혈관계질환(심근경색증, 협심증, 허혈성 뇌졸중 병력)의 환자에게 저혈압이 생기게 할 수 있는 상태(탈수, 저혈장증, 항고혈압 약제의 치료)에는 주의하여 투여한다.

(1) 간장애 : 이 약 15 mg을 단일 경구투여하였을 때, 경증~중등도의 간장애 환자에서 이 약의 청소율은 정상인에 비해 약 35% 감소하였다. 이 약의 평균 혈장농도는 약 55% 증가되었다.

(2) 신장애 : 이 약 15 mg을 단일 경구투여하였을 때 중등도(10 mL/분≤크레아티닌청소율<40 mL/분)와 중증(크레아티닌청소율≤ 10 mL/분)의 신장애 환자에서 이 약의 청소율은 정상인에 비해 각각 약 30%와 50% 감소하였다. 이 약의 평균 혈장농도는 각각 약 55%와 115% 증가되었다. 경증(40 mL/분≤크레아티닌청소율 <80 mL/분)의 신장애 환자에서는 대조군에 비해 유의한 차이는 없었다.

12) 다른 항우울제와 마찬가지의 주의를 기울여야 하는 환자

(1) 전립선비대와 같은 배뇨장애, 급성협우각녹내장 및 안압상승(이 약은 항콜린성 작용이 매우 약하기 때문에 문제는 없을 것으로 판단된다.)

(2) 당뇨병환자 : 항우울제는 당뇨병 환자에서 혈당 조절을 변화시킬 수 있다. 인슐린이나 경구용 혈당 강하제의 용량 조절이 필요할 수 있으며 주의 깊은 모니터링이 권장된다.

(3) 정신분열증이나 기타 다른 정신질환이 있는 환자에게 항우울제 투여 시 정신병적 증상이 악화될 수 있다(편집병적인 생각이 심해질 수 있다).

(4) 양극성장애의 우울기에 약물 투여 시 조증기(manic phase)로 전환될 수 있다. 조증/경조증의 병력이 있는 환자는 주의 깊게 모니터링해야 한다. 조증기로 들어가는 환자에서는 이 약의 투여를 중단해야 한다.

(5) 항우울제는 탐닉성이 없지만 시판 후 경험에서 장기간 투여 후 갑작스러운 투여중단은 금단증상을 일으킬 수 있음을 나타내었다. 금단증상의 대부분은 경증이고 스스로 제어가 가능한 것이었다. 다양하게 보고된 금단증상 가운데 어지러움, 흥분, 불안, 두통 및 구역이 가장 빈번하게 보고되었다. 금단증상으로 보고가 되었지만, 이런 증상은 원래의 질병과 관련될 수 있다. 이 약의 중단은 점진적으로 시행하는 것이 권장된다.

(6) 정좌불능증/안절부절 : 항우울제 투여는 주관적으로 불쾌하거나 고통스러운 안절부절이 특징인 정좌불능증의 발현과 연관되어 있어서, 가만히 앉아있거나 서있지 못하여 자주 움직이게 된다. 이 증상은 주로 투여 시작 후 처음 몇 주 이내에 발생한다. 이러한 증상이 나타난 환자에서 용량의 증가는 해로울 수 있다.

(7) 54명의 건강한 지원자를 대상으로 한 무작위 위약, 목시플록사신 대조 임상 시험에서 노출 반응 분석을 통해 미르타자핀의 QTc 간격에 대한 영향을 평가하였다. 임상 시험 결과, 미르타자핀 용량 45 mg (치료 용량) 및 75 mg (치료 용량 초과)은 QTc 간격에 임상적으로 의미있는 영향을 미치지 않았다. 이 약의 시판 후 사용에서 QT 연장, 토사이드 데폰테스 부정맥 (Torsades de pointes), 심실 빈맥, 급사가 보고되었다. 대부분은 과량 투여 시 또는 QTc 간격 연장을 유발하는 약물들과의 병용과 같은 QT 연장의 위험 요소를 가진 환자들에게서 나타났다. (6. 상호작용 및 10. 과량투여시의 처치 참고) 심혈관계 질환을 앓고 있거나 QT 연장의 가족력이 있는 환자들과 QTc 간격을 연장시킬 수 있는 약물을 병용하고 있는 환자들에게 이 약이 처방될 때 주의를 기울여야 한다.

13) 환자를 위한 정보

의사가 이 약을 처방한 환자에게 다음 사항의 논의가 권고된다.

(1) 무과립세포증 : 이 약을 복용하는 환자는 무과립세포증의 발현위험성에 대해 경고되어야 한다. 환자는 열, 떨림, 목이 아프고 점막궤양이나 다른 감염증상의 증후가 보이면 의사와 상담해야 한다. 독감유사 증상이나 감염을 암시하는 다른 증상이 나타나면 특별히 주의해야 한다.

(2) 인식능 및 운동능에 대한 방해 : 이 약은 운전 혹은 기계조작에 있어서 경도에서 중등도의 영향을 미친다(특히 치료 초기에 발생). 이 약은 판단, 사고 특히 운동기술을 손상시킬 수 있는데 이는 확실한 진정효과 때문이다. 이 약의 투여와 관련 있는 졸림으로 인해 환자의 운전능, 기계조작능 등이 떨어질 수 있다. 이와 같이 환자는 이 약이 해가 될 수 있는 활동을 수행할 능력에 이상반응을 일으키지 않는다고 확인 될 때까지 그러한 업무에 종사 시 주의해야 한다.

(3) 치료를 마치고자 할 때 : 이 약 투여 1~4주안에 환자들은 개선됨을 느낄 것이며 치료를 계속할지의 여부를 권고 받아야 한다.

(4) 병용약물 : 환자는 다른 약제를 복용하고 있거나 복용하고자 하면 이 약이 이들 약제와 상호작용을 할 수도 있으므로 의사에게 알려줘야 한다.

(5) 알코올 : 이 약 복용에 의한 인식, 운동능력의 손상이 알코올 섭취로 강화될 수 있으므로 이 약을 복용하는 동안 알코올을 피하도록 한다.

(6) 임부 및 임신하고 있을 가능성이 있는 여성, 수유부 : 이 약을 복용하는 동안 임신됐거나 임신하고자 할 경우 및 수유하고자 할 경우 의사에게 알려야 한다.

6. 상호작용

1) 약동학

(1) 이 약은 CYP2D6 및 CYP3A4에 의해 광범위하게 대사되고 CYP1A2에 의해 더 적은 정도로 대사된다. 건강한 지원자를 대상으로 한 상호작용 시험에서 CYP2D6억제제인 파록세틴은 이 약의 정상상태의 약동학에 영향을 미치지 않았다. CYP3A4의 강력한 억제제인 케토코나졸과 병용 시 이 약의 최고혈장농도 및 AUC가 각각 약 40%, 50% 증가하였다. CYP3A4의 강력한 억제제, HIV 프로테아제 저해제, 아졸계 항진균제, 에리트로마이신 혹은 네파조돈과 병용투여 시 주의를 기울여야 하고 이 약의 용량을 감소시켜야 할 수도 있다.

(2) CYP3A4의 유도제인 카르바마제핀 및 페니토인은 이 약의 청소율을 약 두배 증가시켜 평균혈장농도를 각각 60%와 45% 감소시킨다. 카바마제핀 혹은 다른 간 대사 유도제(예 : 리팜핀)와 이 약을 병용 시 이 약의 용량을 증가시켜야 할 수 있다. 이러한 약물의 투약 중단 시 이 약의 용량감소가 필요할 수 있다.

(3) 시메티딘(약한 CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4억제제) 병용투여 시 이 약의 평균 혈장농도가 50% 이상 증가 될 수 있다.

(4) In vivo 상호작용시험에서, 이 약은 리스페리돈 혹은 파록세틴(CYP2D6 기질), 카르바마제핀 및 페니토인(CYP3A4 기질), 아미트립틸린 그리고 시메티딘의 약동학에 영향을 주지 않았다.

(5) 사람에게 이 약과 리튬의 동시 투여 시 약동학에 있어 임상적으로 관련있는 영향 혹은 변화는 관찰되지 않았다.

2) 약력학

(1) MAO저해제 : 용법 · 용량 항, 사용상의주의사항 중 2. 다음 환자에는 투여하지 말 것 항 및 5. 일반적주의 항을 참조한다.

(2) 이 약은 벤조디아제핀 및 기타 진정제(주로 항정신병약, 항히스타민 H1 길항제, 아편류)의 진정작용을 증가시킬 수 있다. 이러한 약들과 병용시 주의해야 한다.

(3) 이 약은 알코올의 중추신경계 억제효과를 증가시킬 수 있다. 환자는 알코올 음료를 섭취하지 않도록 지시받아야 한다.

(4) 세로토닌성 약물: 용법 · 용량 항, 사용상의주의사항 중 2. 다음 환자에는 투여하지 말 것 항 및 5. 일반적주의 항을 참조한다.

(5) 와르파린을 투여한 피험자에 있어 이 약의 30 mg 1일 1회 투여는 적지만 통계적으로 유의성있는 INR의 증가를 야기하였다. 고용량에서의 더욱 현저한 영향을 배제할 수는 없으므로 이 약과 와르파린을 동시에 투여하는 경우에는 국제정상화비율(INR)의 모니터링이 권장된다.

(6) QT 연장 및/또는 심실 부정맥 (예, 토사이드 데폰테스 부정맥)의 위험성은 QTc 간격을 연장시키는 약물 (예, 일부 항정신병약 및 항생제)과 병용하는 경우 및 이 약을 과량 투여할 경우 증가할 수 있다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

랫트와 토끼에 각각 100 mg/kg, 40 mg/kg 까지의 용량을 투여한 생식독성 시험에서 기형유발효과의 증거는 없었다. 그러나 랫트의 경우 이 약을 투여한 어미의 착상 후 손실이 증가하였다. 수유 첫 3일동안 새끼의 사망이 증가하고 출생 후 체중은 감소하였다. 이들 사망의 원인은 밝혀지지 않았다. 이 효과는 MRHD의 3배가 아닌 20배에서 나타났다. 임부에 대한 적절하고 잘 조절된 시험은 없다. 동물의 생식실험이 항상 사람의 반응과 일치하지 않기 때문에 이 약물은 명백하게 필요할 경우에만 임신 중에 사용되어야 한다.

임신 중 특히 임신후기에 선택적세로토닌재흡수저해제(SSRIs) 사용은 신생아 폐동맥고혈압존속증(Persistent Pulmonary Hypertension in the Newborn, PPHN)의 위험성을 증가시킬 수 있음을 역학연구자료에서 제시하고 있다. 비록 미르타자핀 제제와 PPHN 간 연관성에 대한 연구가 수행된 적은 없지만, 작용기전(세로토닌 재흡수 억제)을 고려하였을 때 이러한 잠재적 위험성을 배제할 수 없다.

2) 수유부

이 약이 모유 중에 이행되는지의 여부는 밝혀지지 않았다. 많은 약물이 모유 중으로 이행되므로 수유부에 이 약 투여 시 주의하여야 한다.

8. 소아 및 청소년에 대한 투여

두 개의 단기 임상시험을 통해 그 유효성이 입증되지 않았고, 안전성의 우려가 있으므로 이 약은 소아 및 18세 미만의 청소년에게는 투여하지 않는다. 소아와 청소년을 대상으로 한 임상시험에서 자살 관련 행동(자살 미수와 자살 사고)과 적개심(주로 공격, 반항행동, 분노)이 위약을 투여 받은 군에 비해 항우울제를 투여받은 군에서 더 자주 관찰되었다. 그럼에도 임상적 필요성에 의해 투여하게 되면 환자에게 자살 증상이 나타나는지 주의깊게 모니터링해야 한다. 또한 소아와 청소년에서 성장, 성숙, 인지 및 행동 발달에 관한 장기간 안전성 자료는 없다.

9. 고령자에 대한 투여

때때로 고령자는 항우울제의 이상반응에 대하여 더 민감하다. 이 약의 임상시험기간동안, 고령자에서의 이상반응이 다른 연령군에서보다 더 빈번하게 보고되지는 않았다. 약 190명의 고령자가(65세 이상) 이 약 임상시험에 참가하였다. 특이한 연령 연관성 현상은 확인되지 않았다. 약물 동태시험에서 고령자는 배설이 감소하였다. 고령환자에게 이 약을 투여할 때는 주의해야 한다.

10. 과량투여 시의 처치

1) 임상경험

이 약 과량복용 예는 매우 한정되어 있다. 시판전 임상 시 8건의 이 약 단독 혹은 약제와 병용하여 과량복용한 예가 있었다. 이 약 복용 시 보고된 유일한 약물과다복용에 의한 사망은 미국 외에서 실시된 아미트립틸린 및 클로르프로티센과의 병용이었다. 혈중농도로 봤을 때 이 약의 복용용량은 30-45mg인 반면 아미트립틸린과 클로르프로티센의 복용용량은 독성용량이었다. 다른 모든 시판전 과용량 예는 모두 완전히 회복되었다. 과량복용과 관련한 증상, 증후는 방향감각상실, 졸음, 기억력장애, 빈맥 등이다. 이 약 단독의 과량복용에 의한 ECG 비정상, 혼수, 발작의 예는 없었다. 그러나, 치료용량보다 훨씬 고용량에서, 특히 혼합된 과용량에서는 더욱 중대한 이상반응의 가능성이 있다. 이런 경우 QT 연장과 토사이드 데폰테스 부정맥도 보고되었다.

2) 처치

다른 항우울제의 과량복용처치법에 따른다. 이 약에 대한 특별한 해독제는 없다. 환자가 무의식 상태면 적절한 산소공급과 환기를 위해 기도가 확보되어야 한다. 위 내용물의 역류 등 구토유발을 고려할 수 있다. 활성탄의 사용을 고려할 수 있다. 심전도 모니터링과 생명유지 증후의 모니터링이 대증적, 유지적 요법과 함께 행해져야 한다. 과량복용을 처치하고자 할 때 의사는 여러 약물의 동시 복용가능성을 생각하여야 한다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의해야 한다.

12. 의약품동등성시험 정보

가. 시험약 명문미르타오디정15밀리그램(명문제약(주))과 대조약 레메론솔탭정15밀리그램(제피미르타자핀)(한국엠에스디(유))을 2x2 교차시험으로 각 1정씩 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구투여하여 32명의 혈중 미르타자핀을 측정한 결과, 비교평가항목치(AUCt, Cmax)를 로그 변환하여 통계처리하였을 때, 평균치 차의 90%신뢰구간이 log0.8에서 log1.25 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였다.

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC_{0-t} (ng · hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
대조약	레메론솔탭정15밀리그램 (한국엠에스디(유))	320.9±92.4	36.20±11.79	1.50 (0.75~6.00)	20.91±4.88
시험약	명문미르타오디정15밀리그램 (명문제약주)	344.5±113.8	39.04±12.37	1.25 (0.50~3.00)	21.41±5.39
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		log 1.0241~1.1073	log 0.9858~1.2002	-	-

(AUC_t, C_{max}, $t_{1/2}$; 평균값 ± 표준편차, T_{max} ; 중앙값(범위), n = 32)

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

13. 기타

1) 발암성, 변이원성, 생식능력의 손상

(1) 발암성 : 발암성 시험은 식이요법중인 마우스에 2, 20, 200 mg/kg/day, 랫트에 2, 20, 60 mg/kg/day를 투여하여 실시하였다. 투여된 최고용량은 마우스와 랫트의 mg/m2을 기초로 했을 때 사람 최대 상용량(MRHD)인 45 mg/day의 약 20, 12배에 해당하는 양이다. 고용량에서 수컷마우스에 간세포 선종 및 암이 증가되었다. 랫트의 경우 중간, 고용량군에서 암컷에 간세포성 선종이, 고용량 투여 수컷에 간세포 종양 및 갑상선 난포성 선종/낭선종 및 암이 나타났다. 이 데이터는 이상의 효과가 비유전성 메커니즘에 의해 매개되는 것이며 그것의 사람과의 상관관계는 알려지지 않았음을 보여준다. 마우스 연구에서 사용된 용량은 이 약의 발암잠재성을 완전히 파악하기에 충분한 용량은 아니었다.

(2) 변이원성 : 이 약은 변이원성 작용이 없으며 수종의 유전독성시험(Ames test등)에서 결정된 대로 일반적인 DNA 손상을 유발하지 않았다.

(3) 생식능력의 손상 : 랫트의 생식능력 시험에서 이 약을 100 mg/kg까지 (최대 인 상용량의 20배) 투여하였다. 약물에 의해 짝짓기와 임신은 영향받지 않았으나 발정주기는 MRHD의 3배 혹은 그 이상투여로 교란되었고 전착상손실이 MRHD의 20배 용량에서 발생했다.

2) 약물남용 및 의존성

신체, 정신적 의존성 : 남용, 내성, 신체의존성의 잠재성에 대해 사람이나 동물대상의 실험이 체계적으로 실시되지는 않았다. 임상시험에서는 약물 갈구 증상이 나타나는 경향은 없었으나 이 관찰은 체계적인 것이 아니었고 CNS에 작용하는 약물이 일단 시판되어 오용, 남용될 가능성이 있는지 제한된 임상경험을 근거로 안다는 것은 불가능하다. 따라서 약물남용의 병력이 있는지 주의하여 평가하고 그러한 환자는 이 약의 오남용 증상에 대해(내성발현, 용량증가, 약물갈구증상) 세밀히 관찰해야 한다.

※포장조각삼킴주의

【사용기한】 제조일로부터 36개월

【저장방법】 기밀용기, 30℃이하 보관

【포장단위】 30정(10정/PTP X3)

※ 유효기한이 경과되었거나 변질, 변패 또는 오손된 제품을 구입하였을 경우에는 구입처를 통하여 교환하여 드립니다.

※ 첨부문서 작성일자 이후 변경된 내용은 명문제약 홈페이지 또는 소비자 상담 전화로 확인하실 수 있습니다.

☎ 소비자 상담전화 : 080-022-5805 (무료전화서비스)

제조 · 판매원
명문제약주식회사
경기도 화성시 향남읍 제약공단 2길 26
www.mmpharm.co.kr

〈설명서작성년월일 : 18. 03. 28〉
〈M01〉