규격	205x300
종이	70모조
접지	미접지
삼진기획	

전 문 의 약 품
분류번호 799

금연치료의 보조요법

니코픽스정 1mg 0.5mg

(바레니클린살리실산염)

HT-180716

Nicopix Tab. 1mg, 0.5mg

【원료약품 및 분량】 1정 중

1mg : 유효성분 : 바레니클린살리실산염(별규) ······ 1.65mg
(바레니클린으로서 1mg)
첨가제(타르색소) : 청색2호 알루미늄레이크
기타첨가제 : 경질무수규산, 무수인산수소칼슘, 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 오파드라이 청색(03B90547), 크로스카르멜로오스나트륨

0.5mg : 유효성분 : 바레니클린살리실산염(별규) ······ 0.825mg
(바레니클린으로서 0.5mg)
기타첨가제 : 경질무수규산, 무수인산수소칼슘, 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 오파드라이 흰색(03B28796), 크로스카르멜로오스나트륨

【성 상】

1mg : 연한 파란색의 양면이 볼록한 장방형 필름코팅정제
0.5mg : 흰색 또는 회색빛 흰색의 양면이 볼록한 장방형 필름코팅정제

【효능 · 효과】

금연치료의 보조요법

【용법 · 용량】

1. 성인의 일반적인 용량

금연 요법은 금연의 동기 부여가 된 환자와 추가적인 조언 및 지원을 받은 환자에서 성공할 확률이 높다. 환자에게 금연 시도를 뒷받침하기 위한 적절한 교육 자료를 제공하고, 상담을 실시해야 한다.

환자는 금연일을 정한 후, 정해진 날짜로부터 1주 전에 이 약 투여를 시작해야 한다. 또는 이 약 투여 후 8일차부터 35일차 이내에 금연을 시작할 수 있다.

이 약은 식후에 충분한 양의 물과 함께 복용하여야 한다.

이 약의 권장 용량은 다음과 같다. 즉, 1주일간의 용량 적정 후 1mg씩 1일 2회 투여한다.

1 – 3일	0.5mg씩 1일 1회
4 – 7일	0.5mg씩 1일 2회
8일 – 투약 종료	1mg씩 1일 2회

이 약의 이상 반응을 참을 수 없는 환자는 일시적으로 또는 지속적으로 용량을 감량할 수 있다. 이 약의 투여기간은 12주 이며, 처음 12주의 치료로 금연에 성공한 환자의 경우에는, 장기간 금연의 가능성을 높이기 위해서 이 약을 추가로 12주간 더 투여할 것이 권장된다.

갑작스럽게 흡연을 중단할 수 없거나 중단하고자 하지 않는 환자의 경우, 이 약을 투여하면서 점진적으로 흡연을 중단하는 것을 고려한다. 이 약 투여 시작 후 첫 4 주 이내에 치료 시작전 대비 흡연량을 50% 감소시키고, 다음 4 주 이내에 추가로 50%를 감소시켜야하며, 지속적으로 흡연량을 감소시켜 12주까지는 완전한 금연에 성공할 수 있도록 한다. 총 24주간 치료를 위해 이 약을 추가로 12주동안 더 투여한다. 환자가 준비되었다고 느끼는 경우 더 빠른 시일내에 흡연을 중단하도록 장려한다.

처음 12 주의 치료로 금연에 실패하거나, 치료 후 흡연을 다시 시작한 환자는 실패 요인을 검토한 후 다시 시도한다. 단, 처음 12주의 치료시 금연에 실패하거나 치료 후 다시 흡연을 시작한 환자의 추가 12주 투여에 대하여 유효성을 입증할 수 있는 자료는 없다.

2. 신기능 장애 환자

경증(추정 크레아티닌청소율 > 50 ml/min 및 ≤ 80 ml/min) 내지 중등증(추정 크레아티닌 청소율 ≥ 30 ml/min 및 ≤ 50 ml/min)의 신장애 환자에서 용량 조절은 필요하지 않다.

중증의 신장애 환자(추정 크레아티닌청소율 < 30 ml/min)에서, 바레니클린의 개시 권장량은 0.5mg씩 1일 1회 이다. 필요에 따라 최대 용량은 0.5mg씩 1일 2회이다. 혈액 투석 중인 말기 신질환 환자에서 내약성이 좋은 경우에는, 최대 용량으로 0.5mg씩 1일 1회 투여할 수 있다.

3. 노인 및 간기능 장애 환자

간기능 장애 환자에서 용량 조절은 필요하지 않다.

노인 환자에서는 신기능이 저하될 가능성이 더 높으므로 용량 선정에 유의해야 하며, 신기능 관찰이 유용할 수 있다.

4. 소아에 대한 투여

소아에서 이 약의 안전성 및 유효성이 확립되어 있지 않으므로, 만 18세 미만의 환자에 대한 투여는 권장되지 않는다.

【사용상의 주의사항】

1. 경고

신경정신과 증상 및 자살경향성

1) **바레니클린으로 치료받은 환자들에서 중대한 신경정신과 증상이 보고되었다. 시판후 조사 결과, 바레니클린으로 금연을 시도한 환자들에서 자살관념, 자살행동, 자살뿐만 아니라 행동이나 생각의 변화, 우울증 및 조증을 포함한 기분변화, 정신병, 공격적 행동, 환각, 편집증, 망상, 살인관념(homicidal ideation), 적개심, 초조, 불안, 공황상태 등을 포함해 일부 중대한 신경정신과 증상의 보고가 있었다. 일부 보고된 증상들은 금연 환자들의 니코틴 금단증상에 의해 악화되었을 수도 있다. 우울증은 니코틴 금단증상일 수 있다. 이렇게 드물게 자살관념을 수반하는 우울증은 의약품을 복용하지 않고 금연을 시도하는 흡연자들에서도 보고되었다. 그러나 이 증상들 중 일부는 흡연을 지속하면서 바레니클린을 복용중인 환자들에서도 발생되었다. 또한 이 증상이 보고된 대부분은 바레니클린을 복용 중이었지만 일부는 바레니클린의 복용을 중단한 이후 보고된 것이었다.**

2) **이러한 증상들은 기저 정신과 질환과 무관하게 발생하였으며 일부 환자들은 기저 정신과 질환의 악화를 경험하였다. 이 약을 치료받는 모든 환자들에 대해서 신경정신과 증상 및 기저 정신과 질환이 악화되는지를 관찰해야 한다.**

3) **의사는 치료 개시 전 정신과 질환의 병력이 있을 경우 이를 보고하도록 환자에게 권고해야 하고, 환자들과 바레니클린의 안전성 및 유효성 프로파일에 대해 논의해야 하며, 신경정신과 증상이 발생할 수 있음을 환자들에게 알려야 한다. 이 약을 복용하는 동안 초조, 적개심, 우울한 기분, 전형적이지 않은 행동 및 사고변화가 관찰되는 경우 또는 자살관념, 자살행동을 보이는 경우에는 즉시 복용을 중지하고 담당의사와 상의하도록 환자와 보호자에게 주의시켜야 한다. 시판 후 조사 결과, 바레니클린의 투약을 중단한 경우 이러한 증상은 대부분 없어졌으나 일부 지속된 예도 있으므로 증상이 완전히 사라질 때까지 추적조사 및 지지요법을 실시해야 한다. ('5. 일반적주의'항 참조)**

4) **이 약의 사용으로 인한 위험과 이득에 대해 신중히 고려하여야 한다. 1년간 바레니클린과 위약으로 치료한 경우를 비교하였을 때 바레니클린은 흡연 절제 가능성을 증가시키는 것으로 입증되었다. 금연에 대한 건강상의 유익성은 즉각적이며 근본적이다.**

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

이 약 또는 이 약의 구성성분에 과민증 및 그 병력이 있는 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 임부 2) 수유부

4. 이상반응

1) 치료의 유무와 상관없이 금연은 다양한 증상과 연관된다. 예를 들어, 불쾌 또는 우울기분; 불면증, 과민성, 좌절, 또는 분노, 불안, 집중 곤란, 안절부절, 심박수 감소, 식욕 증가 또는 체중 증가가 금연을 시도하는 환자에서 보고되었다. 또한, 약물요법의 유무와 상관없이 금연은 기저 정신질환의 악화와도 연관이 있었다. 바레니클린에 대한 시험들에서 시험약 치료와 연관된 이상반응과 니코틴 금단과 연관 가능성이 있는 이상반응을 구분하기 위한 설계나 분석은 시도되지 않았다.

2) 시판 전 개발 임상 시험들에는 바레니클린을 최대 1년간(평균 노출 84일) 투여받은 환자 약 4,000명이 포함되었다. 일반적으로, 이상반응의 발현은 치료 첫 주에 나타났다; 중증도는 대체로 경증에서 중등증이었으며, 연령, 인종, 또는 성별에 따른 이상반응 발생률의 차이는 없었다.

3) 치료적 탐색 임상시험 및 치료적 확증 임상시험의 위약대조 연구에서, 3개월 간 1mg씩 1일 2회로 투여한 환자에서 이상반응으로 투여를 중단한 비율은 바레니클린의 경우에 11.4% 이었고, 위약은 9.7% 이었다. 이 군 중에서 바레니클린을 투여한 환자에서 가장 흔하게 나타난 이상반응에 대한 투여중단율은 다음과 같다: 오심(2.7% vs 위약 0.6%), 두통(0.6% vs 위약 1.0%), 불면(1.3% vs 위약 1.2%), 비정상적 꿈(0.2% vs 위약 0.2%)

4) 바레니클린 초기 용량 적정 기간 후 1mg씩 1일 2회의 권장용량으로 투여한 환자에서 가장 흔하게 보고된 이상반응은 오심(28.6%)이었다. 대부분의 증례에서 오심은 치료 기간의 초기에 발생하였고, 중증도는 경증 – 중등증이었으며, 치료중단을 초래한 경우는 거의 없었다. 이는 종종 일시적으로 나타났지만 수개월 동안 지속된 일부 환자도 있었다.

5) 아래의 표 1에 열거된 모든 이상 약물 반응(ADR)은 Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA, Version 16) 기관계 분류(System Organ Class, SOC)에 따라 제시되어 있다. 이는 시판 전 제2–3상 시험에서 평가된 자료에 근거하였으며, 바레니클린을 투여받은 약 5,000 명의 환자가 포함된 18건의 위약 대조, 시판전 및 시판후 시험의 통합 자료를 토대로 갱신되었다. 각각의 범주 내에서 ADR은 먼저 빈도 순으로, 그 다음으로는 임상적 중요성이 낮아지는 순으로 제시되어 있다.

[표 1] 이상반응 표

기관계분류	매우 흔하게 (≥1/10)	흔하게 (≥1/100 – <1/10)	흔하지 않게 (≥1/1,000 – <1/100)	드물게 (≥1/10,000 – 1/1,000)
감염 및 감염증	코인두염	기관지염, 부비동염		
혈액 및 림프계				혈소판 수 감소
대사 및 영양		체중 증가, 식욕 감소, 식욕 증가		다음증
정신 장애	비정상적인꿈[a], 불면증[b]		비정상적인생각, 안절부절, 기분변화, 성욕감소	불쾌감, 정신완서
신경계	두통	졸림, 어지럼증, 미각 이상	떨림, 졸음증, 감각저하	구음장애, 운동협조장애, 미각저하증, 일주기리듬 수면장애
눈			결막염, 눈 통증	암점, 눈부심
귀 및 미로			이명	
심장			협심증, 빈맥, 심계항진, 심박수 증가	심방세동, 심전도분절하강, 심전도파진폭감소
혈관			혈압증가, 안면홍조	
호흡계, 흉부 및 종격동		상기도장애, 호흡곤란, 기침	상기도염, 기도 울혈, 발성 장애, 알레르기 비염, 인후 자극, 부비동울혈, 상기도 기침증후군, 콧물	코골이
위장관	오심	위식도역류질환, 구토, 변비, 설사, 복부팽창, 복통[c], 치통, 소화불량, 고창, 구강건조	혈변배설, 위염, 트림, 아프타구내염, 잇몸통증	토혈
피부 및 피하조직		발진, 가려움[d]	홍반, 여드름, 다한증	
근골격계 및 결합 조직		관절통, 근육통, 등통증	근육 연축	관절 경직
신장 및 비뇨기계			빈뇨, 야간뇨	당뇨, 다뇨
생식기계 및 유방			월경 과다	성기능 장애
전신 장애 및 투여 부위증상		흉통, 피로	흉부불편감, 인플루엔자 유사 질환, 발열, 무력증, 권태	
검사		간기능검사 이상		

a. 비정상적인 꿈 및 악몽 PT 포함.
b. 불면증, 조기불면증, 중기 불면증, 말기 불면증 포함.
c. 복통, 위장관 통증, 복부 압통, 하복부 통증, 상복부 통증, 복부 불쾌감 포함.
d. 가려움 및 전신 가려움 포함

ADR 빈도는 18건의 위약 대조 금연 시험들(A3051002, A3051007, A3051016, A3051028, A3051036, A3051037, A3051045, A3051046&48, A3051049, A3051054, A3051055, A3051072, A3051080, A3051095, A3051104, A3051115, A3051122, A3051139)에서 발생한 치료 후 발생하는 모든 인과 관계의 이상반응에 근거한다.

* CIOMS Ⅲ 범주: 매우 흔하게 1/10 (10%); 흔하게 1/100 – 1/10 (1%, <10%); 흔하지 않게 1/1,000 – 1/100 (0.1%, <1%); 드물게 1/10,000 – 1/1,000 (0.01%, <0.1%); 매우 드물게 1/10,000 (<0.01%)

6) 모든 임상 시험 중 바레니클린 투여 환자에서 보고된 이상반응

앞서 언급한 이상반응 및 약물과 관련성이 매우 낮거나 너무 일반적이어서 정보 가치가 없는 이상반응, 급성으로 생명을 위협할 가능성이 낮고 1회만 보고된 이상반응은 포함하지 않는다.(흔한(frequent): 1% 이상, 흔하지않은(infrequent): 0.1–1%, 드물게(rare): 0.1% 미만)

(1) 혈액 및 임파계: 흔하지 않은 빈혈, 림프절병증, 드물게 백혈구 증가증, 혈소판 감소증, 비장비대
(2) 심장: 흔하지 않은 부정맥, 서맥, 심실 기외수축, 심근경색, 드물게 심장조동, 관상동맥 질환, 폐성심, 급성 관상동맥 증후군
(3) 귀 및 미로: 흔하지 않은 어지러움, 드물게 난청, 메니에르 (Meniere)병
(4) 내분비: 흔하지 않은 갑상선 질환
(5) 눈: 흔하지 않은 안구 건조, 눈 자극감, 흐려 보임, 시력 장애, 드물게 후천성 야맹증, 일과성 시각상실, 낭밑 백내장, 안혈관 질환, 유리체 부유물
(6) 위장관계: 흔한 치은염, 흔하지 않은 연하곤란, 소장결장염, 위장관 출혈, 구강 궤양, 식도염, 드물게 소화성 궤양, 장 폐쇄, 급성 췌장염
(7) 일반 질환 및 투여 부위: 흔한 부종, 갈증, 흔하지 않은 오한
(8) 간담도계: 흔하지 않은 담낭 질환
(9) 면역계: 흔하지 않은 과민반응, 드물게 약물 과민반응
(10) 검사: 흔하지 않은 심전도 이상, 근효소 증가, 뇨검사 이상
(11) 대사 및 영양: 흔하지 않은 당뇨병, 고지혈증, 저칼륨혈증, 드물게 고칼륨혈증, 저혈당증
(12) 근골격계 및 결합조직: 흔한 근육 경련, 근골격통, 흔하지 않은 관절염, 골다공증, 드물게 근육염
(13) 신경계: 흔한 주의력 장애, 감각 장애, 흔하지 않은 기억상실증, 편두통, 이상후각, 정신운동 과항진증, 하지 불편 증후군, 실신, 드물게 평형장애, 뇌혈관계 사건, 경련, 안면 신경마비, 정신 장애, 다발성 경화증, 눈떨림, 정신운동 기능장애, 일과성 허혈 발작, 시야 결손
(14) 정신 질환: 흔한 불안, 우울증, 정서 장애, 과민성, 흔하지 않은 공격성, 초조, 지남력장애, 해리, 드물게 행복감, 환각, 정신 장애, 자살관념
(15) 신장 및 비뇨기계: 흔하지 않은 신석증, 비정상적인 뇨, 요도 증후군, 드물게 급성 신부전, 요저류
(16) 생식기계 및 유방: 흔한 월경 장애, 흔하지 않은 발기부전
(17) 호흡기계, 흉부 및 종격부: 흔한 비출혈, 호흡기 질환, 흔하지 않은 천식, 드물게 늑막염, 폐색전증
(18) 피부 및 피하조직: 흔하지 않은 피부염, 피부 건조, 습진, 건선, 두드러기, 드물게 광과민반응
(19) 혈관 질환: 흔하지 않은 서혈압, 말초허혈, 혈전증

7) 한국인에 대한 임상시험에서 나타난 이상반응

(1) 한국인 흡연자 125명에 대하여, 바레니클린을 1mg씩 1일 2회 용법으로 12주까지 투여한 치료적 확증 임상시험 결과, 약물과의 인과관계에 상관없이 가장 빈번하게 보고된 이상반응은 다음의 표 2와 같다:

[표 2]

	바레니클린		위약	
	N	%	N	%
평가 가능한 총 환자 이상반응을 나타낸 환자 이상반응으로 투여 중단한 환자	63 58 3	92.1 4.8	62 50 0	80.6 0.0
기관계 분류 이상반응[a] (MedDRA Preferred Term)				
위장관계 장애	44	69.8	25	40.3
오심	32	50.8	9	14.5
소화불량	6	9.5	5	8.1
복부불쾌감	4	6.3	3	4.8
상복부불쾌감	4	6.3	0	0.0
구취	2	3.2	1	1.6
구토	2	3.2	1	1.6
구갈	2	3.2	1	1.6
전신 장애	10	15.9	14	22.6
정신 장애	25	39.7	13	21.0
불면증 비정상적인 꿈 흥분 새벽에 잠이 깸(Early morning awakening) 불안	10 7 3 3 2	15.9 11.1 4.8 4.8 3.2	3 1 0 1 1	4.8 1.6 0 1.6 1.6
호흡기/흉부/종격(세로칸) 장애 기침 인두후두통	8 3 2	12.7 4.8 3.2	11 1 1	17.7 1.6 1.6
심장 장애 심계항진	3 2	4.8 3.2	1 1	1.6 1.6
검사 체중증가	3 2	4.8 3.2	1 0	1.6 0.0
손상/중독/절차상의 합병증 열창	2 2	3.2 3.2	3 1	4.8 1.6
[a]바레니클린 투여군에서 >2%, 위약군 보다 높은 발생 빈도로 나타나는 것				

(2) 이 연구에서는 3명의 환자들이 투여 기간 동안 혹은 최종 약물 투여 후 28일 이내(추적관찰기간)에 중대한 이상반응을 경험하였다: 투여 기간 동안, 바레니클린 투여군의 1명 및 위약 투여군의 다른 1명이 중대한 이상반응을 경험하였으며, 추적관찰 기간에 추가로 1명의 피험자가 치명적이지 않은 중대한 이상반응을 경험하였다. 이 3건 중에서, 불안정형 협심증을 진단받은 1건의 중대한 이상반응은 연구자에 의해 시험약물과의 관련 가능성을 배제할 수 없는 것으로 평가되었다.

8) 바레니클린은 안정형 심혈관계 질환 환자를 대상으로 한 임상시험 및 만성폐쇄성 폐질환(COPD) 환자를 대상으로 한 임상시험에서도 연구되었다.

(1) 안정형 심혈관계 질환 환자를 대상으로 한 임상시험에서 시판 전 임상시험과 비교하여 더 많은 종류와 더 많은 수의 심혈관계 사건이 보고되었다. 바레니클린 치료 시작 이후에 나타난(치료 중 또는 치료 받은 지 30일 경과된) 심혈관계 사건 중, 이 임상시험의 두 군중 어느 한 군에서 ≥1%의 빈도로 보고된 이상반응은 협심증(바레니클린 3.7% vs. 위약 2.0%), 흉통(2.5% vs. 2.3%), 말초부종(2.0% vs. 1.1%), 고혈압(1.4% vs. 2.6%), 심계항진(0.6% vs. 1.1%) 이다. 52주의 임상시험 기간 동안 발생한 사망 및 중대한 심혈관계 사건 (치료 시작 이후에 나타난 것과 치료 시작과 관련 없이 나타난 것)은 맹검 상태의 독립적인 위원회가 판정하였다. 바레니클린 치료 시작 이후에 발생한 다음의 판정된 사건은 두 군중 어느 한 군에서 ≥1%의 빈도로 발생하였다: 비치명적 심근경색증(바레니클린 1.1% vs. 위약 0.3%), 협심증으로 인한 입원 (0.6% vs. 1.1%). 52주까지의 비치료 추적관찰기간 동안, 관상동맥재개통술의 필요(2.0% vs. 0.6%), 협심증으로 인한 입원(1.7% vs. 1.1%), 말초혈관질환의 신규진단 또는 말초혈관질환의 처치를 위한 입원(1.1% vs. 0.6%)이 판정된 사건으로 보고되었다. 관상동맥재개통술을 필요로 하는 환자들 중 일부는 비치명적 심근경색증 관리와 협심증으로 인한 입원 치료의 일부로서 본 처치를 시행하였다. 심혈관계 질환으로 인한 사망은 52주의 임상시험 기간 중 바레니클린 투여환자 군의 0.3%, 위약군의 0.6%에서 발생하였다.

(2) COPD 환자를 대상으로 한 임상시험에서의 이상반응은 시판 전 임상시험에서 발견된 것과 실적, 양적으로 유사하였다.

9) 시판 후 조사 결과

(1) 국외에서 바레니클린의 시판 후 사용에서 다음과 같은 이상반응이 보고되었다. 이러한 이상반응은 숫자를 파악할 수 없는 불특정한 환자군으로부터 자발적으로 보고되기 때문에, 발생 빈도나 약물과의 인과 관계에 대해서 신뢰할 만한 평가가 항상 가능한 것은 아니다.

① 바레니클린을 복용하는 동안 금연을 시도한 환자들에서 자살관념, 자살시도 및 자살 행위뿐만 아니라 우울 기분, 초조, 행동 또는 생각의 변화, 기분 변화, 조증, 정신병, 환각, 편집증, 망상, 살인관념 (homicidal ideation), 공격적행동, 적개심, 불안, 공황상태가 보고된 바 있다(1. 경고 항 참조).

② 바레니클린을 복용하는 환자들에서 혈관부종 등의 과민반응도 보고되었으며(5. 일반적 주의 항 참조), 스티븐스–존슨 증후군(Stevens–Johnson Syndrome) 및 다형 홍반과 같은 드물지만 중증인 피부반응도 보고되었다(5. 일반적 주의 항 참조).

③ 바레니클린을 복용하고 있는 환자들에서 허혈 및 출혈성 반응을 포함한 뇌혈관계 사건과 심근경색증이 보고되었다. 보고된 사례 중 다수는 환자들이 이미 심혈관계 질환과/이나 다른 위험인자를 가지고 있었다. 흡연이 심근경색증과 뇌혈관계 사건의 위험인자일지라도, 바레니클린의 사용과 이상반응의 일시적인 관계를 고려할 때 바레니클린이 이상반응에 미치는 영향을 배제할 수 없다.

(2) 국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 3,719명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 유해사례 발현율은 인과관계와 상관없이 9.30%(346명, 471건)로 보고되었다. 주로 오심 5.14%(191명), 비정상적인 꿈 0.81%(30명), 불면증 0.81%(30명), 소화불량 0.78%(29명), 두통 0.70%(26명) 등이 나타났다. 바레니클린과 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응 발현율은 8.47%(315명, 430건)이었으며, 주로 오심 5.00%(186명), 비정상적인 꿈 0.78%(29명), 불면증 0.70%(26명), 소화불량 0.65%(24명), 두통 0.65%(24명) 등이 나타났다.

[표 3] 국내 시판 후 조사 결과에서 바레니클린과 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응

기관계 분류	흔하게 ≥1/100 – <1/10	흔하지 않게 ≥1/1000 – <1/100	드물게 ≥1/10000 – <1/1000
위장관계	오심	소화불량, 복통, 변비, 구토	구강건조증, 고창, 구강궤양, 위식도역류질환
정신질환	–	불면증, 비정상적인 꿈, 수면장애, 우울증, 악몽	꿈꾸기 과잉, 불안, 비정상적 사고, 자살관념, 환각
신경계	–	두통, 졸림, 어지러움	머리가 멍함, 미각이상, 실신
일반 질환	–	피로/권태감/무력증	가슴불편함, 흉통
대사 및 영양	–	식욕감소/식욕부진	식욕 증가
피부/피하 조직	–	가려움, 발진	–
호흡기/흉부/종격	–	–	호흡곤란, 가래증가
근골격계 및 결합조직	–	–	근육통
면역계	–	–	잇몸 부종
생식기계 및 유방	–	–	유두 통증

중대한 유해사례 발현율은 0.11%(4명, 7건)로, 불면증, 불안, 비정상적 사고, 신경염, 실신, 폐렴악화, 동맥협착이 각 1건씩 보고되었다. 바레니클린과 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응 발현율은 0.05%(2명, 4건)로, 불면증, 불안, 비정상적 사고, 실신이 각 1건이었다.

예상하지 못한 유해사례 발현율은 0.22%(8명/3,719, 9건)로, 머리가 멍함 2건, 꿈꾸기 과잉, 신경염, 가래증가, 폐렴악화, 동맥협착, 유두통증, 악성신생물악화가 각 1건씩 보고되었다. 바레니클린과 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응은 0.13%(5명, 5건)로, 머리가 멍함 2건, 꿈꾸기 과잉, 가래증가, 유두통증이 각 1건이었다.

재심사 기간 동안 국내 자발적 유해사례가 총 686건이 보고되었으며, 바레니클린과 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응이 674건 보고되었다. 이 중 중대한 유해사례로 오심, 우울증, 어지러움, 복통, 불면증, 불안, 호흡곤란, 피로/권태감/무력증 등이 있었고, 예상하지 못한 유해사례로 효과부족, 머리가 멍함, 불쾌한 느낌, 정신적 고통, 탈모, 가래증가, 기억이상, 냉한, 상태악화, 자극, 작열감, 혈압감소, 혈압상승 등이 보고되었다. 이는 불확실한 규모의 인구집단으로부터 보고되었으므로, 그 빈도 및 바레니클린과의 인과관계를 확실히 추정하기는 어렵다.

10) 국내 재심사 유해사례와 자발적 부작용 보고자료를 재심사종료시점에서 통합 평가한 결과, 유해사례가 보고된 다른 의약품에서 발생한 유해사례에 비해 통계적으로 유의하게 많이 보고된 유해사례는 다음과 같이 나타났다. 다만, 이로써 곧 해당성분과 다음의 유해사례간에 인과관계가 입증된 것을 의미하는 것은 아니다.

- 중추 및 말초신경계 장애: 과다근육긴장증
- 위장관계 장애: 위궤양

11) 주요 우울장애 환자에 대한 임상시험

(1) 바레니클린은 무작위, 이중맹검, 위약대조 시험에서 안정적으로 항우울제를 투여 받고 있고/또는 지난 2년 이내에 주요 우울증 사건을 경험한 후 성공적으로 치료받은, 주요 정신장애가 없는 우울증 환자(DSM–IV TR) 525명을 대상으로 평가되었다.

(2) 바레니클린을 투여한 환자에서 가장 흔하게(≥ 10%) 나타난 이상반응은 오심(바레니클린 27.0% 대 위약 10.4%), 두통(16.8% 대 11.2%), 비정상적인 꿈(11.3% 대 8.2%), 불면증(10.9% 대 4.8%) 및 과민성(10.9% 대 8.2%)이었다. 또한, 어느 한쪽의 투여군에서든 2% 이상의 환자에서 보고된 정신과적 이상반응은 다음과 같다(바레니클린 또는 위약 투여군, 각각): 불안(7.0% 대 9.3%), 초조(6.6% 대 4.1%), 우울증(6.6% 대 4.8%), 긴장(3.5% 대 3.0%), 우울한 기분 (2.7% 대 3.7%), 수면장애(2.7% 대 1.5%), 적개심(2.0% 대 0.4%) 및 안절부절 (2.0% 대 1.9%). 바레니클린과 위약 투여군 사이에 정신질환 평가척도 상의 차이는 확인되지 않았으며, 시험기간 중에 두 치료군 중 어느 군에서도 우울증의 전반적인 악화는 나타나지 않았다.

(3) 치료기간 및 비치료 추적조사 기간 동안 자살 관념 및/또는 자살 시도를 보인 환자의 비율은 바레니클린과 위약군 간에 유사하였다(치료기간 중 각각 6.0% 및 7.5%, 비치료 추적조사기간 동안 각각 6.2% 및 5.8%). 고의적인 자해/자살 시도일 수 있는 행위 1 건이 위약군의 알코올 남용의 기왕력이 있는 환자에서 투여 중(제 73일째)에 보고되었다. 바레니클린 투여군에서 시험약의 최종 투여 후 76일째에, 불법약물 과량투여에 의해 사망한 1명의 환자에서 자살의 가능성도 배제할 수 없다.

12) 안정형 정신분열병 또는 분열정동장애 환자에 대한 임상시험

(1) 하나의 이중맹검 시험에서 항정신병약을 투여 중인 안정형 정신분열병 또는 분열정동장애가 있는 128명의 흡연자가 바레니클린(1mg 1일 2회 투여) 또는 위약투여군에 2:1로 무작위 배정되었으며, 12주의 치료기간과 12주의 비치료 추적조사를 통해 바레니클린의 안전성과 내약성이 평가되었다.

(2) 바레니클린을 투여받은 환자에서 가장 흔하게 나타난 이상반응은 오심(바레니클린 23.8% 대 위약 14.0%), 두통(10.7% 대 18.6%) 및 구토(10.7% 대 9.3%)이었다. 신경정신과적 이상반응 중에서 어느 치료군이든 5% 이상의 환자에서 보고된 이상반응 중, 위약군보다 바레니클린 투여군에서 더 높은 비율로 보고된 유일한 이상반응은 불면증이었다(9.5% 대 4.7%).

(3) 전반적으로, 어느 한 치료군에서도 정신질환의 척도로 평가된 정신병증상의 악화는 없었으며, 추체외로 징후에서도 전반적인 변화는 없었다.

(4) 등록 전(생애동안의 이력) 및 활성 치료기간 후(최종 약물 투여 후 33일째에서 85일까지), 자살관념 또는 자살시도는 위약군과 비교하여 바레니클린 투여군에서 더 많이 보고되었다. 활성 치료기간 동안, 자살관련 사건의 빈도는 바레니클린 투여군과 위약군간 유사하였다(각각 11% 대 9.3%). 자살 관련 사건 환자의 비율은 활성 치료기간과 비치료 기간을 비교했을때 바레니클린 투여군에서 변화가 없었다. 위약군의 경우에는 비치료 기간에서 더 낮았다. 자살시도가 성공한 사례는 없었으며, 바레니클린 투여군에서 이전에 여러 차례의 유사한 시도를 한 이력이 있었던 환자에서 1건의 자살시도가 있었다. 본 하나의 금연 연구로부터 얻은 제한적 자료는, 명확한 결론을 도출하기엔 충분하지 않다. 하지만, 이들 자료가 안정형 정신분열병 또는 분열정동장애 환자에 바레니클린을 투여시 자살경향성을 유발하거나 악화시킨다는 것을 시사하지는 않는다.

5. 일반적 주의

1) 임상시험 및 국외 시판 후 조사에서 바레니클린을 투여한 환자에서 발작이 보고되었다. 몇몇의 환자는 발작의 기왕력이 없었으나 다른 환자들은 희박하거나 조절이 잘된 발작을 경험한 적이 있었다. 대부분의 경우, 발작은 치료 시작 첫 달 이내에 발생하였다. 발작의 기왕력이 있는 환자 또는 발작의 역치를 낮출 수 있는 요인을 가지고 있는 환자의 경우, 이 약을 처방하기 전에 잠재적 위험성이 잠재적 유익성을 상회하는지 평가해야한다. 만약 이 약을 투여하는 동안 발작을 경험한다면 환자는 즉시 이 약의 투여를 중지하고 담당의사에게 알려야 한다.

2) 오심은 바레니클린과 관련된 가장 흔한 이상반응이며, 일반적으로 경증 – 중등증 이었으며 종종 일시적으로 나타났다. 그러나, 일부 환자에서는 수 개월 동안 지속되었다. 오심의 발생률은 용량의존적이며, 초기의 용량 적정은 오심의 발생률을 줄이는데 유익하였다. 투여 첫 주의 용량 적정 이후 바레니클린 1mg씩 1일 2회로 투여한 환자 중 약 30%에서 오심이 보고되었다. 바레니클린 0.5mg씩 1일 2회로 투여한 환자에서 초기 적정 후 오심 발생률은 16%이었다. 12주간 바레니클린을 투여한 연구에서, 바레니클린 1mg씩 1일 2회로 투여한 환자 중 약 3%가 오심으로 인해 투여를 중단하였다. 참을 수 없는 오심을 보이는 환자에서는 용량 감량을 고려해야 한다.

3) 우발적 상해

시판 후 조사 결과, 바레니클린을 복용한 환자에서 교통사고, 근접(near miss) 교통 사고 및 다른 우발적 상해가 보고되었다. 이중 일부는 운전이나 기계작동 중 졸림, 어지러움, 의식소실, 장애를 초래하거나 잠재적인 장애가 우려되는 집중력 저하가 나타났다. 따라서 환자들은 이 약이 환자들에게 어떻게 영향을 미칠 수 있는지 알기 전까지는 운전이나 기계작동 또는 다른 위험가능한 활동시 주의하여야 한다.

4) 금연의 영향

이 약의 투여를 동반하거나 동반하지 않은 금연에 의한 생리적인 변화로 일부 약물의 약물 동태 또는 약력학이 바뀔 수 있으며, 이 경우 용량 조절이 필요할 수 있다. (예, 테오필린, 와파린, 인슐린)

5) 약물 남용 및 의존성

(1) 바레니클린을 투여한 임상 시험에서 1,000명 중 1명 미만에서 다행감이 보고되었고, 고용량 (2mg 이상)에서 오심 및 구토 같은 위장관계 장애가 더 많은 빈도로 보고되었다. 임상 시험에서 치료 효과를 유지하기 위해 용량을 단계적으로 증가시킬 필요가 없었으며, 이것으로 내성이 생기지 않음을 알 수 있다. 바레니클린의 갑작스런 투여 중단은 환자 중 최대 3%에서 나타난 수면장애 및 과민성 증가와 관련이 있었다. 이것으로 일부 환자에서, 바레니클린이 중독과는 관련 없는 경증의 신체적 의존성을 일으킬 수도 있음을 보여준다.

(2) 사람의 약물남용 경향에 대한 실험실적 연구에서, 바레니클린 1mg 단회 경구 투여시, 흡연자에서 유의하게 긍정적이거나 부정적인 주관적 반응이 나타나지 않았다. 비흡연자에서, 바레니클린 1mg은 일부 긍정적인 주관적 효과를 증가시켰으나, 부정적인 효과, 특히 오심의 증가를 동반하였다. 바레니클린 3mg 단회 경구 투여시, 흡연자 및 비흡연자에서 일률적으로 불쾌한 주관적 반응을 일으켰다.

(3) 치료 종료 시, 바레니클린의 중단은 최대 3%의 환자에서 과민성, 흡연 충동, 우울증 및/또는 불면증의 증가와 연관되었다.

6) 금연과/또는 이 약이 환자들에게 어떤 영향을 미치는지 알기 전까지는, 운전이나 기계조작에 신중하도록 권고되어야 한다.

7) 이 약을 복용하는 동안, 생생하거나 이상한 꿈을 경험할 수도 있음을 환자들에게 알려주어야 한다.

8) 신경정신과 증상 및 자살경향성

이 약의 복용 여부에 상관없이, 금연은 니코틴 금단증상(우울, 초조)이나 기저정신과 질환의 악화와 관련될 수 있음을 환자들에게 알려주어야 한다. 바레니클린을 복용하는 동안 금연을 시도한 일부 환자들은 자살관념, 자살시도, 자살행위뿐만 아니라 우울증 및 조증을 포함한 기분변화, 정신병, 환각, 편집증, 망상, 살인관념(homicidal ideation), 적개심, 불안, 공황상태를 경험하였다. 만약 초조, 적개심, 우울한 기분, 전형적이지 않은 행동 및 사고변화 또는 자살관념, 자살행동을 보이는 경우에 환자들은 즉시 이 약의 복용을 중지하고 이러한 증상을 담당의사에게 보고해야 한다. 시판 후 조사 결과, 바레니클린의 투약을 중단한 경우 이러한 증상은 대부분 없어졌으나 일부 지속된 예도 있으므로 증상이 완전히 사라질 때까지 추적조사가 이루어져야 한다. 또한 환자들은 치료를 시작하기 전에 담당의사에게 정신과 질환의 과거 병력을 알려주어야 한다.

정신과 질환 병력이 없는 환자 코호트(N=3,912)와 정신과 질환 병력이 있는 환자 코호트(N=4,003)를 대상으로 실시된 무작위, 이중눈가림, 활성 및 위약 대조 연구에서 바레니클린의 신경정신과적 안전성이 평가되었다. 바레니클린은 정신과 질환 병력이 없는 환자에서 불안, 우울증, 비정상적인 느낌, 적개심, 초조, 공격성, 망상, 환각, 살인관념, 조증, 공황, 과민성(irritability)으로 구성된 복합결과 변수에서 임상적으로 유의한 신경정신과적 이상사례 발생 증가와 연관되지 않았다. 정신과 질환 병력이 있는 환자 코호트에서 정신과 질환 병력이 없는 환자 코호트와 비교시 각 치료군에서 더 많은 이상사례가 보고되었고, 복합결과 변수 이상사례 발생은 위약과 비교시 활성치료군에서 더 높게 나타났다.: 위약 대비 위험차이(RDs)(95%CI)는 바레니클린에서 2.7% (–0.05, 5.4), 부프로피온에서 2.2% (–0.5, 4.9) 그리고 니코틴 경피흡수제에서 0.4% (–2.2, 3.0)로 나타났다. 중대한 신경정신과적 이상사례는 정신과 질환 병력이 없는 환자 코호트의 경우 바레니클린 치료군 0.1%, 위약 치료군 0.4%에서 보고되었고, 정신과 질환 병력이 있는 환자 코호트의 경우 바레니클린 치료군 0.6%에서 보고되었으며, 이 중 0.5%가 정신과 입원과 관련되었다. 위약치료군에서 중대한 신경정신과적 이상사례는 0.6%로 발생하였고, 이 중 0.2%는 정신과 입원을 필요로 하였다.

9) 혈관부종 및 과민반응

시판 후 조사 결과, 바레니클린을 복용한 환자에서 혈관부종을 포함한 과민반응이 보고되었다(4. 이상반응 항 참조). 임상적 증후로는 안면, 입(혀, 입술, 잇몸), 목(목구멍, 후두) 및 팔다리 부종이 나타났다. 이 중에는 호흡곤란으로 인해 응급 의료처치를 필요로 하는 생명이 위태로운 혈관부종도 드물게 보고되었다. 이러한 증상을 경험하는 환자들은 즉시 이 약의 투여를 중지하고 담당의사에게 알려야 한다.

10) 중대한 피부반응

시판 후 조사 결과, 바레니클린을 복용한 환자에서 드물게 스티븐스–존슨 증후군 (Stevens–Johnson Syndrome) 및 다형홍반을 포함한 중증의 피부반응이 보고되었다(4. 이상반응 항 참조). 이러한 피부반응들은 생명을 위협할 수 있으므로 점막병변과 같은 피부반응이나 발진, 또는 다른 증후의 과민반응이 처음 나타났을 때 즉시 이 약의 투여를 중지하고 담당의사에게 알려야 한다.

11) 심혈관계 사건

(1) 안정형 심혈관계 질환 환자를 대상으로 한 금연 시험에서 전반적으로는 심혈관계 관련 이상반응 발생율이 위약군과 유사하였으나, 이상반응 중 일부는 바레니클린을 투여받은 환자에서 더 빈번히 보고되었다. 환자들은 심혈관계 질환의 증상이 새롭게 나타나거나 악화되면 담당의사에게 알리고, 심근경색이나 뇌졸중의 징후 및 증상을 경험할 경우에는 즉시 진료를 받도록 지도 받아야 한다. 이 약의 위험은 심혈관계 질환을 가진 흡연자들이 이 약을 사용함으로써 얻는 이득과 비교하여 신중히 고려되어야 한다.

(2) 안정형 심혈관계 질환 환자를 대상으로 하고 치료군 당 약 350명의 환자를 포함한 바레니클린의 위약 대조 임상시험에서, 특정 심혈관계 사건이 바레니클린으로 치료 받은 환자들에서 위약 투여 환자들에 비해 더 빈번하게 보고되었다(4. 이상반응 항 참조). 바레니클린 치료 시작 이후에 나타난(치료 중 또는 치료 받은 지 30일 경과된) 심혈관계 사건은 협심증(바레니클린 환자군 13명 vs. 위약 환자군 7명)이며 중대한 심혈관계 사건은 비치명적 심근경색증(4 vs. 1)과 비치명적 뇌졸중(2 vs. 0)을 포함한다. 52주까지의 비치료 추적관찰기간 동안 발생한 중대한 심혈관계 사건은 비치명적 심근경색증(3 vs. 2), 관상동맥재개통술의 필요(7 vs. 2), 협심증으로 인한 입원(6 vs. 4), 일과성 허혈 발작(1 vs. 0), 말초혈관질환의 신규진단 또는 말초혈관질환의 처치를 위한 입원(4 vs. 2)을 포함한다. 52주의 임상시험 기간 동안 발생한 중대한 심혈관계 사건(치료 시작 이후에 나타난 것과 치료 시작과 관련 없이 나타난 것)은 맹검 상태의 독립적인 위원회가 판정하였다.

(3) 안정형 심혈관계 질환 환자들을 대상으로 실시한 금연 시험을 포함한, 15건의 임상시험에 대한 메타 분석에서도 유사한 결과를 나타내었다. 심혈관계 사건은 주로 심혈관계 질환이 있는 환자들에서 발생하였다. 임상시험 및 메타분석 결과 모두에서, 바레니클린을 투여한 환자에서 총 사망률 및 심혈관계 사망률이 더 낮았다. 이들 사건과 바레니클린 사이에서의 인과관계는 확립되지 않았다.

(4) 바레니클린은 불안정형 심혈관계 질환 환자 또는 스크리닝 전 2달 이내에 심혈관계 사건이 발생한 환자에서는 연구되지 않았다.

6. 상호작용

1) 바레니클린의 특성 및 현재까지의 임상 경험을 토대로 하여 바레니클린의 디곡신, 와파린, 니코틴 경피제제, 부프로피온, 시메티딘, 메트포르민에 대한 약물 상호작용 임상 연구를 실시하였으며, 임상적으로 유의한 약물 상호작용은 없었다. 이 약 또는 아래에 열거된 병용약물의 용량조절은 필요치 않다.

2) in vitro 시험에서는 바레니클린이 시토크롬 P450 효소를 저해하지 않는 것으로 입증되었다. 저해 여부에 대해 검사된 P450 효소는 다음과 같다: 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5. 또한, in vitro 사람 간세포에서 바레니클린은 시토크롬 P450 효소 1A2과 3A4의 활성을 유도하지 않는 것으로 관찰되었다. 또한, 바레니클린 대사는 바레니클린 제거의 10% 미만을 차지하므로, 시토크롬 P450 계에 영향을 미치는 것으로 알려진 활성 물질이 바레니클린의 약동학을 변화시킬 가능성은 낮으며, 따라서 이 약의 용량 조절은 필요치 않다.

3) in vitro 시험에서, 바레니클린의 신장에서의 능동 분비는 사람 유기 양이온 수송체인 OCT2에 의해 매개되는 것으로 입증되었다. 바레니클린의 전신노출 증가가 임상적으로 의미 있을 것으로 예상되지 않기 때문에, OCT2 저해제와 병용 투여 시 이 약의 용량 조절은 필요치 않다(아래 시메티딘과의 상호작용 항 참조).

4) In vitro 시험에서, 바레니클린이 치료 농도에서 사람의 신장 수송 단백질을 저해하지 않는 것으로 입증되었다. 따라서 신장 분비를 통해 제거되는 약물(예, 메트포르민 – 아래 참조)이 이 약에 의해 영향을 받을 가능성은 낮다.

5) 메트포르민: 바레니클린(1mg 1일 2회)은 OCT2의 기질인 메트포르민(500mg 1일 2회)의 약동학에 영향을 미치지 않았다. 메트포르민은 바레니클린의 약동학에 영향을 미치지 않았다.

6) 시메티딘: OCT2 저해제인 시메티딘(300mg 1일 4회)과 바레니클린(2mg 단회 투여)의 병용 투여 시, 바레니클린의 신장 청소율 감소로 인해 바레니클린의 전신노출이 29% 증가되었다.

7) 디곡신: 바레니클린(1mg 1일 2회)은 1일 0.25mg 투여된 디곡신의 정상상태(steady–state) 약동학을 변화시키지 않았다.

8) 와파린: 바레니클린(1mg 1일 2회)은 (R, S) 와파린 25mg 단회 투여에 대한 약동학을 변화시키지 않았다. 프로트롬빈 시간(INR)은 바레니클린에 영향을 받지 않았다. 금연 자체는 와파린의 약동학에 변화를 가져올 수 있다.

9) 알코올: 알코올과 바레니클린의 잠재적 상호 작용에 대한 임상 자료는 제한적이다. 국외 시판 후 조사 결과, 바레니클린을 투여한 일부 환자에서 알코올 섭취 시 나타나는 효과의 증가가 보고되었다. 일부 사례에서는 비정상적이고 때때로 공격적인 행동이 보고되었으며 이러한 행동들은 자주 기억상실을 동반하였다. 따라서 바레니클린이 알코올에 대한 저항력에 영향을 미치는지 여부를 알기 전까지는 환자에게 이 약을 투여하는 동안 알코올의 섭취는 최소로 하거나 피할 것을 권장해야 한다.

10) 기타 금연 요법과의 사용:

(1) 부프로피온: 바레니클린(1mg 1일 2회)은 부프로피온(150mg 1일 2회)의 정상상태(steady–state) 약동학을 변화시키지 않았다.

(2) 니코틴 대체 요법(NRT): 흡연자(N=24)를 대상으로 바레니클린(1mg 1일 2회)과 NRT(경피 21mg/day)를 12일 동안 병용 투여했을 때, 시험의 마지막 날 측정된 평균 수축기 혈압의 통계적으로 유의한 감소(평균 2.6 mmHg)가 있었다. 본 시험에서는 오심, 두통, 구토, 어지럼증, 소화불량, 피로의 발생률이 NRT 단독군보다 병용군에서 더 높았다.

(3) 다른 금연 요법들과의 병용 투여 시 바레니클린의 안전성과 유효성은 연구되지 않았다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부에 대한 투여

(1) 사람에서 1mg씩 1일 2회 투여시 AUC에 기초한 1일 최대 권장 노출정도의 36배 및 50배의 용량을 랫드 및 토끼에게 각각 투여하였을 때 기형을 유발하지 않았다. ('12. 전문가를 위한 정보'항 참조)

(2) 임부를 대상으로 한 적절하고 잘 통제된 임상 연구는 실시되지 않았다. 이 약으로 인한 잠재적인 유익성이 태아에 대한 잠재적인 위험성을 정당화시키는 경우에만 임신 중에 사용해야 한다. ('12. 전문가를 위한 정보'항 참조)

(3) 분만

분만에 대한 바레니클린의 잠재적 영향은 알려진 바 없다.

2) 수유부에 대한 투여

바레니클린이 모유로 이행되는지 알려져 있지 않지만, 동물 시험에서 바레니클린이 수유 중인 새끼에게 이행할 수 있는 것으로 나타났다. 많은 약물이 모유로 이행되며 수유 중인 유아에서 이 약에 의한 중대한 이상반응의 가능성이 있으므로, 수유부에 대한 이 약물의 중요성을 고려하여 수유 중단 또는 약물 중단 여부를 결정하여야 한다.

8. 소아에 대한 투여

소아에 대한 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않으므로, 만 18세 미만의 환자에 대한 사용은 권장되지 않는다.

9. 고령자에 대한 투여

1) 단회 및 반복 투여 약물 동태 연구에서, 7일간 16명의 건강한 고령 남성 및 여성 흡연자 (65 – 75세)에게 바레니클린 1mg을 1일 1회 또는 1일 2회 투여시 약물 동태는 성인과 유사하게 나타났다. 고령자와 성인 사이에 안전성 및 유효성은 전반적으로 차이가 없었으며, 다른 임상 경험으로 볼 때, 반응의 차이는 확인되지 않았으나, 일부 고령자에서 감수성이 더 큰 것을 배제할 수는 없다.

2) 바레니클린은 대체로 신장을 통해 배설되는 것으로 알려져 있으므로, 신기능 장애 환자에서 이 약에 대한 독성 반응의 위험이 더 클 수 있다. 고령자는 신장 기능이 저하될 가능성이 더 높으므로, 용량 선택에 주의를 기울여야 하며 신장 기능을 모니터하는 것이 유용하다.

3) 정상 신기능을 가진 고령자(65 – 75세)에서 바레니클린의 약동학은 젊은 성인과 유사하게 나타나므로 따로 용량 조절이 필요하지 않다. 그러나 중증 신기능 장애가 있는 고령자에서는 용량 조절이 권장된다.

10. 과량투여시의 처치

1) 시판 전 임상 시험에서 보고된 과량 투여의 사례는 없었다.

2) 과량투여의 경우, 필요에 따라 표준 보조 요법을 실시해야 한다.

3) 말기 신장 질환 환자에서 이 약은 투석되는 것으로 나타났으나 과량 투여후 투석을 실시한 경험은 없다.

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 보관한다.

12. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용

바레니클린은 니코틴성 아세틸콜린 수용체 α4β2의 선택적 부분 효능제이다.

2) 약동학적 정보

시험약 제로픽스정1mg(바레니클린살리실산염) (제일약품(주))과 대조약 챔픽스정 1mg(바레니클린타르타르산염) (한국화이자제약(주))을 2x2 교차시험으로 각 1정씩 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구투여하여 26명의 혈장 중 바레니클린 농도를 측정한 결과, 비교평가 항목치 (AUCt, Cmax)를 로그 변환하여 통계처리 하였을 때, 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log 0.80에서 log 1.25 이내로서 비교평가 항목치에 대하여 동등함을 입증하였다.

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		AUCt(ng · hr/mL)	Cmax(ng/mL)	Tmax(hr)	t1/2(hr)
대조약	챔픽스정1mg (바레니클린타르타르산염)	99.91±17.36	5.87±0.91	2.00 (1.00 ~ 5.00)	16.33±4.80
시험약	제로픽스정1mg (바레니클린살리실산염)	112.67±19.13	6.30±1.18	2.01 (1.00 ~ 5.00)	17.21±5.62
90%신뢰구간*(기준:log0.8~log1.25)		1.0786~1.1798	1.0219~1.1171	–	–

(평균값±표준편차,n=26)
AUCt: 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 t까지의 혈중농도–시간곡선하면적
Cmax: 최고혈중농도
Tmax: 최고혈중농도도달시간
t1/2: 말단소실반감기
*비교평가항목치를 로그변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간

3) 독성시험 정보

(1) 발암성

CD–1 마우스 및 Sprague–Dawley 랫드에 장기간의 발암성 연구를 실시하였다. 바레니클린을 2년간 20mg/kg/일(AUC에 기초한 사람의 1일 최대 권장 노출정도의 47배)까지 경구 위관 투여한 마우스에서 발암성의 증거는 없었다. 랫드에 바레니클린(1, 5 및 15mg/kg/일)을 2년간 경구 위관 투여시, 수컷 랫드에서 (용량군당, 성별당 65마리씩), 갈색지방 종양의 발생이 중간 용량(종양 1건, 5mg/kg/일, AUC에 기초한 사람의 1일 최대 권장 노출정도의 23배) 및 최고 용량(종양 2건, 15mg/kg/일, AUC에 기초한 사람의 1일 최대 권장 노출정도의 67배)에서 증가하였다. 이 결과가 사람에게 어떤 임상적 관련성을 가지는 지에 대해서는 확립되지 않았다. 암컷 랫드에서 발암성의 증거는 없었다.

(2) 돌연변이원성

다음 시험에서, 바레니클린은 대사 활성화를 동반하거나 동반하지 않는 경우 유전 독성을 보이지 않았다. Ames 박테리아 복귀돌연변이 시험, 포유류 CHO/HGPRT 시험, 랫드의 골수에서 in vivo 세포 유전 이상 시험, 사람의 림프구에서 in vitro 세포유전 이상 시험.

(3) 생식능력 장애

수컷 또는 암컷 Sprague–Dawley 랫드에게 호박산바레니클린을 15mg/kg/일 (1mg씩 1일 2회 투여한 AUC에 기초한 사람의 1일 최대 권장 노출정도의 각각 67 및 36배)까지 투여하였을 때 생식능력 장애의 증거는 없었다. 그러나, 호박산바레니클린을 15mg/kg/일 (1mg씩 1일 2회 투여한 AUC에 기초한 사람의 1일 최대 권장 노출정도의 36배) 경구 투여한 임신 랫드의 태자에서 생식능력의 감소가 나타났다. 3mg/kg/일 (1mg씩 1일 2회 투여한 AUC에 기초한 사람에서의 1일 최대 권장 노출정도의 9배) 경구 투여한 암컷 랫드의 태자에서 생식능력의 감소는 명확하지 않았다.

(4) 최기형성

랫드 및 토끼에서 호박산바레니클린은 각각 15mg/kg/일 및 30mg/kg/일(사람에서 1mg씩 1일 2회 투여시 AUC에 기초한 1일 최대 권장 노출정도의 36배 및 50배)의 용량으로 경구투여할 때, 기형을 유발하지 않았다.

그러나 같은 시험에서 태자에 이상반응을 보였다. 임신한 토끼에게 호박산바레니클린을 30mg/kg/일(사람에서 1mg씩 1일 2회 투여시 AUC에 기초한 사람의 1일 최대 권장 노출정도의 50배)의 용량으로 경구투여 시 태자의 체중이 감소하였으나, 10mg/kg/일(사람에서 1mg씩 1일 2회 투여시 AUC에 기초한 사람의 1일 최대 권장 노출 정도의 23배) 투여 후에는 감소하지 않았다. 또한, 임신한 랫드에게 호박산바레니클린을 15mg/kg/일(사람에서 1mg씩 1일 2회 투여시 AUC에 기초한 사람의 1일 최대 권장 노출정도의 36배)로 경구 투여시, 수태능 감소와 청신경 놀람 반응의 증가가 나타났다.

4) 약물 남용 및 의존성

설치류를 대상으로 한 동물시험에서 바레니클린은 니코틴에 의해 나타나는 행동학적 반응을 나타내었다. 생리식염수를 니코틴과 구별하도록 훈련받은 랫드에서 바레니클린은 니코틴에 대해 완전한 일반화를 나타내었다. 자가투여 시험에서 니코틴을 바레니클린으로 대체하는 정도는 시험 스케쥴의 난이도에 좌우되었다. 쉬운 상황에서 니코틴을 자가투여하도록 훈련된 랫드는 니코틴과 대등한 정도로 바레니클린 자가투여를 지속했으나 이보다 어려운 상황에 있는 랫드는 니코틴보다 약한 정도로 바레니클린을 자가투여하였다. 바레니클린을 전처치할 경우 니코틴 자가투여를 감소시켰다.

주: 이 약은 제일약품㈜ 제로픽스정 0.5mg, 1mg과 동일한 원료를 사용하여 동일한 제조방법으로 전 공정을 제일약품㈜에 위탁 제조하였음.

【포장단위】

1mg : 28정(14정/BlisterX2)
0.5mg : 11정(11정/BlisterX1)

【저장방법 및 사용기간】 기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 18개월

※ 본 의약품은 엄격한 품질관리를 필한 제품입니다. 만약 구입시 변질, 변패 또는 오손된 제품 발견될 경우에는 구입하신 약국을 통하여 교환하여 드립니다.

※ 본 제품에 대하여 자세한 정보를 원하시는 분은 소비자상담실(☎031–377–7909)로 문의하시기 바랍니다.

※ 이 첨부문서 개정일자 이후 변경된 내용은 한국휴텍스제약(주) 홈페이지(www.hutecs.co.kr)에서 확인해 주십시오.

약은 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관해야 합니다.

HUTECS
한국휴텍스제약(주)
경기도 화성시 향남읍 제약공단3길 99
우수의약품제조관리기준
KGMP 적격지정업체

제조의뢰자 : 한국휴텍스제약(주) 경기도 화성시 향남읍 제약공단3길 99
제 조 자 : 제일약품(주) 경기도 용인시 처인구 백암면 청강가창로 7(B동 외)

설명서 작성일 : 180716