M36200ⓒ
전문의약품
향정신성

영진약품

부작용이 적은 불면증 치료제

영진조피클론정 1mg 2mg 3mg (에스조피클론)

YUNGJIN ZOPICLONE Tab.

【원료약품의 분량】 이 약 1정 중

· 영진조피클론정 1mg
유효성분 : 에스조피클론(USP) ······························ 1mg
첨가제(동물유래) : 유당수화물(기원동물: 소, 사용부위: 우유)
기타첨가제 : 무수인산수소칼슘, 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 오파드라이흰색(03B28796), 크로스카멜로오스나트륨, 히프로멜로오스

· 영진조피클론정 2mg
유효성분 : 에스조피클론(USP) ······························ 2mg
첨가제(동물유래) : 유당수화물(기원동물: 소, 사용부위: 우유)
첨가제(타르색소) : 적색40호, 청색2호, 황색5호
기타첨가제 : 무수인산수소칼슘, 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 오파드라이청색(03B605007), 크로스카멜로오스나트륨, 히프로멜로오스

· 영진조피클론정 3mg
유효성분 : 에스조피클론(USP) ······························ 3mg
첨가제(동물유래) : 유당수화물(기원동물: 소, 사용부위: 우유)
첨가제(타르색소) : 청색2호
기타첨가제 : 무수인산수소칼슘, 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 오파드라이청색(03B10903), 크로스카멜로오스나트륨, 히프로멜로오스

【성상】 **· 영진조피클론정 1mg** 흰색의 원형 필름코팅정
· 영진조피클론정 2mg 연한 청색의 원형 필름코팅정
· 영진조피클론정 3mg 청색의 원형 필름코팅정

【효능 · 효과】 불면증

【용법 · 용량】

이 약은 가장 낮은 효과적인 용량을 사용해야 한다.

성인의 1일 권장량은 1mg이다. 임상적으로 필요한 경우 투여량을 2-3mg으로 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.

이 약은 권장량 3mg을 초과하여서는 안 되며 취침 직전 1회 복용한다.

노인 또는 쇠약한 환자들의 경우, 1일 2mg을 초과하지 않는다.

중증 간 장애 환자 또는 강력한 CYP3A4 억제제 복용 환자들의 경우, 1일 2mg을 초과하지 않는다(상호작용 참조).

중추신경계 억제 약물을 복용하는 환자들의 경우, 상가적인 효과의 가능성으로 인하여 용량 조절이 필요할 수 있다. 고지방/고열량 식사와 함께 혹은 식사 직후에 복용할 경우 이 약의 흡수가 느려지고 수면잠복기에 미치는 이 약의 효과를 감소시킬 것으로 예상된다.

【사용상의 주의사항】

1. 경고

1) 중추신경계 억제효과 및 다음날 행동 장애

이 약은 중추신경계 억제제이며, 처방대로 복용한 경우에도 고용량(2-3mg)에서는 일부 환자들의 주간 활동에 영향을 미칠 수 있다. 이 약 3mg를 복용하는 환자는 복용 후 다음날 운전 등의 기계 조작을 요하는 위험한 일을 할 때에는 주의해야 한다. 다른 중추신경계 억제제(예: 벤조디아제핀계 약물, 아편양제제(opioides), 삼환계 항우울제, 알코올)와의 병용투여 시 상가적인 억제 효과(depressant effects)를 발생할 수 있다. 이 약 및 수반되는 중추신경계 억제제는 용량의 감량 조절을 고려해야 한다(용법용량 참조).

취침 시간이나 심야에 다른 최면진정제와 이 약을 함께 복용하는 것은 권장하지 않는다. 다음과 같은 경우에는 다음날 정신운동장애 위험이 증가한다(용법용량 및 전문가를 위한 정보 참조).

- 기상 전까지 7-8시간보다 시간이 적게 남았을 때 이 약을 복용할 경우
- 권장 용량보다 높은 용량을 복용했을 경우

CNS억제제와 함께 복용했을 경우

약의 혈중농도를 높이는 다른 약물과 함께 투여되었을 경우

이 약은 졸음을 유발하고 의식 수준을 낮추기 때문에 노인이나 쇠약자 경우 낙상의 위험이 크다.

2) 동반 질환 진단 평가의 필요성

수면 장애는 신체적 및/또는 정신적 장애를 나타내는 소견일 수 있으므로 환자를 주의 깊게 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. 이 약물의 중요한 몇몇 이상반응들은 용량과 관련한 것으로 여겨지므로 특히, 고령자에서 최소한의 유효용량을 사용하는 것이 중요하다(용법용량 참조).

3) 중증의 아나필락시스 반응

수면 진정제를 처음 복용한 환자에서나 지속적으로 복용하는 환자에서 혀, 성대문, 후두의 혈관 부종(angioedema)이 드물게 보고되었다. 일부 환자에게서는 아나필락시스 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 안된다.

4) 비정상적인 사고 및 행동 변화

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 치료농도에서 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.

5) 약물 남용 및 의존성

① 남용

벤조디아제핀계 약물 남용력이 있는 환자 대상으로 임상시험을 수행한 결과 에스조피클론 6, 12mg 은 디아제팜 20mg 와 유사한 행복감(euphoric effect)을 나타냈다. 그리고 에스조피클론 및 디아제팜의 최대 권장용량 2배 이상의 용량 복용 후 기억상실증과 환각 증상이 보고되었고, 용량과 관련하여 증가하는 관련성을 보였다.

② 의존성 및 금단증상

에스조피클론의 임상시험 경험에서 심각한 금단 증후군을 나타내는 증상은 관찰되지 않았다. 그럼에도 불구하고 합병증이 없는 진정제/수면제 금단현상에 대한 DSM-IV 기준에 포함된 다음의 이상반응은 가장 마지막에 에스조피클론으로 치료 및 48시간 이내에 위약으로 대체 후 보고되었다.; 불안, 비이상적 꿈, 구역질 및 위장 장애

이와 같이 보고된 이상반응은 2% 이하로 발생되었다. 벤조디아제핀 및 이와 유사한 제제의 사용은 신체적 및 심리적인 의존성을 유발할 수 있다. 남용과 의존의 위험성은 치료 용량과 지속기간 및 다른 정신병 약물의 사용과 함께 증가한다. 알코올이나 약물 남용이나 정신병 병력이 있는 환자의 경우 위험도가 더욱 크다. 이러한 환자의 경우 이 약이나 다른 수면제를 처방받을 때 신중한 감시를 받아야 한다.

③ 내성

벤조디아제핀계 약물과 벤조디아제핀계 유사 약물을 몇 주 동안 반복적으로 복용할 경우 수면에 대한 효과가 저하될 수 있다.

6개월간 수면측정의 매개변수에 대한 내성 발달은 관찰되지 않았다. 에스조피클론 3mg의 효능에 대한 내성은 44일간 실시된 위약대조 임상시험에서 에스조피클론에 대한 수면개시 및 수면유지시간에 대해 4주간의 객관적 및 6주간의 주관적 측정에 의해 평가되었고, 6개월 간 위약대조 임상시험에서 수면개시 및 입면 후 각성(WASO, Wake After Sleep Onset)의 주관적 측정에 의해 평가되었다.

6) 약물투여 시간

이 약은 취침 직전에 복용해야 한다. 깨어있을 때 진정제/수면제를 복용하면 단기 기억상실증, 환각, 협응 장애, 현기증 및 어지럼증이 유발될 수 있다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약 또는 이 약에 함유된 성분에 대해 과민증이 있는 환자(과민증은 아나필락시스와 혈관부종을 포함한다.)

2) 18세 미만의 소아

3) 급성 또는 중증의 호흡부전 환자

4) 이 약은 유당을 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. 다음환자에는 신중히 투여할 것

1) 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 1mg이며, 1일 2mg을 초과하지 않도록 한다. 이러한 환자는 긴밀히 모니터링되어야 한다(용법용량 참조).

2) 동반 질환이 있는 환자에서의 사용

에스조피클론의 동반질환이 있는 환자에서의 임상적 경험은 제한적이다. 이 약은 신진대사 또는 혈류역학 반응에 영향을 미칠수 있는 질병이나 증상이 있는 환자에게 주의하여 사용해야 한다.

- 호흡기능이 저하된 경우 : 건강한 지원자를 대상으로 한 임상시험에서 에스조피클론의 권장 용량보다 높은 7mg를 투여하였을 때 호흡 억제 효과를 나타내지 않았다. 그러나 호흡기능이 약화된 환자에 이 약을 처방할 경우 주의해야 한다.
- 간장애 환자 : 중증의 간장애 환자에게 이 약 2mg를 초과하여 투여할 경우 혈중농도가 2배로 증가되기 때문에 2 mg를 초과하지 않도록 한다. 경도 또는 중등도의 간장애가 있는 대상자에게는 용량조절이 필요하지 않다.
- 신장애 환자 : 이 약의 10% 미만이 비대사체로 소변을 통해 배출되기 때문에 신장애가 있는 환자에게서는 용량조절이 필요하지 않다.
- CYP3A4 억제제(케토코나졸 등)를 투여한 환자의 경우 이 약의 용량 조절이 필요하다. 또한 중추신경계 억제 효과가 있는 약물과 함께 투여될 경우에도 용량 조절이 권장된다.

3) 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.

4) 이 약은 황색5호(선셋옐로우 FCF, Sunset Yellow FCF)를 함유하고 있으므로 이 성분에 과민하거나 알레르기 병력이 있는 환자에는 신중히 투여한다.

4. 이상반응

1) 임상시험

- 이상반응에 따른 치료중단

노인을 대상으로 한 평행군 위약대조 임상시험에서 위약을 복용한 208명의 환자 중 3.8%, 에스조피클론 2mg을 복용한 215명의 환자 중 2.3%, 에스조피클론 1mg을 복용한 72명 환자 중 1.4%은 이상반응으로 치료를 중단했다. 성인을 대상으로 한 6주간의 평행군 임상시험 중 에스조피클론 3mg을 복용한 환자군에서 이상반응으로 치료를 중단한 경우는 없었다. 불면증을 겪고 있는 성인의 환자를 대상으로 한 6개월간의 장기 임상시험에서는 위약을 복용한 195명의 환자 중 7.2%와 에스조피클론 3mg를 복용한 593명의 환자 중 12.8%이 이상반응으로 치료를 중단하였다. 치료중단을 일으킨 2% 이상 비율의 이상반응은 없었다.

- 대조시험에서 2% 이상의 비율로 관찰된 이상 반응

표1은 비-노인 성인을 대상으로 한 에스조피클론(2mg, 3mg) 및 위약대조 임상 3상 시험에서 발생한 이상반응을 나타낸다. 이 임상시험에서의 치료기간은 44일이었다. 이 표는 에스조피클론 2mg 또는 3mg 로 치료한 환자 중 2% 또는 그 이상의 비율에서 일어난 이상반응만 포함하며, 에스조피클론으로 치료된 환자의 이상반응 발생 정도는 위약으로 치료된 환자의 발생정도 보다 더 컸다.

표1. 비-노인 성인을 대상으로 한 6주간 위약대조 임상시험에서 보고된 에스조피클론 투여관련 이상반응(%)[1]

이상반응	위약군 (99명)	에스조피클론 2mg군(104명)	에스조피클론 3mg군(105명)
전신			
두통	13	21	17
바이러스 감염	1	3	3
소화기계			
구강 건조	3	5	7
소화 불량	4	4	5
구역질	4	5	4
구토	1	3	0
신경계			
불안	0	3	1
혼동	0	0	3
우울증	0	4	1
현기증	4	5	7
환각	0	1	3
성욕 감소	0	0	3
신경질	3	5	0
졸림	3	10	8
호흡기계			
감염	3	5	10
피부 및 피하조직			
발진	1	3	4
특수 감각			
불쾌한 맛	3	17	34
비뇨 생식기계			
월경통*	0	3	0
여성형 유방**	0	3	0

[1] 에스조피클론에서의 발생 정도가 위약과 같거나 낮은 반응들은 표에 나열되지 않으나 다음을 포함했다.: 비정상적인 꿈, 우발적인 부상, 허리 통증, 설사, 독감 증후군, 근육통, 통증, 인두염 및 비염.

* 여성의 성-특이적 이상 반응 ** 남성의 성-특이적 이상 반응

용량-반응 관계를 나타내는 표1의 이상반응은 바이러스 감염, 구강 건조, 현기증, 환각, 감염, 발진 및 불쾌한 맛을 포함하며, 불쾌한 맛에서 이 관계가 가장 명확하게 나타난다.

표2는 노인(65-86세)을 대상으로 한 에스조피클론(1mg 또는 2mg) 및 위약대조 임상 3상시험에서 발생한 이상반응을 나타낸다. 이 임상시험에서의 치료기간은 14일이었다. 이 표는 에스조피클론 1mg 또는 2mg 로 치료한 환자 중 2% 또는 그 이상의 비율에서 일어난 이상반응만 포함하며, 에스조피클론으로 치료된 환자의 이상반응 발생 정도는 위약으로 치료된 환자의 발생정도 보다 더 컸다.

표2. 노인(65-86세)을 대상으로 한 2주간 위약대조 임상시험에서 보고된 에스조피클론 투여관련 이상반응(%)[1]

이상반응	위약 (208명)	에스조피클론 1mg군(72명)	에스조피클론 3mg군(215명)
전신			
우발적인 부상	1	0	3
두통	14	15	13
통증	2	4	5
소화기계			
설사	2	4	2
구강 건조	2	3	7
소화 불량	2	6	2
신경계			
비정상적 꿈	0	3	1
현기증	2	1	6
신경질	1	0	2
신경통	0	3	0
피부 및 피하조직			
소양증	1	4	1
특수 감각			
불쾌한 맛	0	8	12
비뇨 생식기계			
요로감염	0	3	0

[1] 에스조피클론에서의 발생 정도가 위약과 같거나 낮은 반응들은 표에 나열되지 않으나 다음을 포함했다.: 복통, 무력함, 구역질, 발진 졸음

용량-반응 관계를 암시하는 표2의 이상반응은 통증, 구강 건조, 현기증 및 불쾌한 맛을 포함하며, 불쾌한 맛에서 이 관계가 가장 명확하게 나타난다.

이 수치는 환자의 특성 및 기타요인이 임상시험에서 주로 나타나는 것과 다를 수 있기 때문에 일반적인 의료행위에서 이상반응 발생률을 예측하는데 사용될 수 없다. 유사하게 인용된 빈도는 다른 치료법, 용도 및 조사자와 관련된 다른 임상조사에서 얻은 수치와 비교될 수 없다. 그러나 인용된 수치는 처방의에게 연구 대상집단의 이상반응 발생률에 대한 약물 및 비약물 요소의 상대적인 기여도를 추정하기 위한 기초를 제공한다.

전 임상시험에서 관찰된 기타 이상반응

미국과 캐나다 전역에서 실시된 2,3상 임상시험에서 에스조피클론 1-3.5mg/day으로 약 1550명이 치료받았으며, 다음과 같이 이상반응이 보고되었다. 보고된 반응은 표1과 표2 또는 표식의 다른 곳에 열거된 반응을 제외하고 일반적으로 흔히 나타나는 반응과 약물과 관련 없는 반응이다. 다음과 같이 보고된 반응은 에스조피클론을 치료하는 동안 발생했으나, 에스조피클론으로부터 발생된 것은 아니다.

이상반응 발생 빈도는 '흔하게'(≥1%), '흔하지 않게'(≥0.1%, <1%), '드물게'(≥0.01%, <0.1%)로 발생하며, 성-특이적 반응은 적절한 성별에 대한 빈도에 따라 분류된다.

전신 이상반응
-흔하게: 가슴 통증
-흔하지 않게: 알레르기 반응, 봉와직염, 얼굴 부종, 발열, 구취, 열사병, 탈장, 불쾌감, 목 경직, 감광성

심혈관계
-흔하게: 편두통 -흔하지 않게: 고혈압 -드물게: 혈전 정맥염

위장관계 이상반응
-흔하지 않게: 거식증, 담석증, 식욕 증가, 혈변, 구강 궤양, 갈증, 궤양성 구내염
-드물게: 대장염, 연하 곤란, 위염, 간염, 간비대, 간 손상, 위궤양, 구내염, 혀 부종, 직장 출혈

혈관 및 림프관계
-흔하지 않게: 빈혈, 림프절 병증

대사 및 영양장애
-흔하게: 말초 부종 -흔하지 않게: 고콜레스테롤 혈증, 체중 증가, 체중 감소
-드물게: 탈수, 통풍, 고지혈증, 저칼륨혈증

근골격계 이상반응
-흔하지 않게: 관절염, 활액낭염, 관절 질환(주로 부종, 경직 및 통증), 다리 경련, 중증 근무력증, 경련
-드물게: 관절증, 근육병증, 안검 하수증

신경계 이상반응
-흔하지 않게: 교반, 무감각, 운동 실조, 정서 불안정, 적대감, 긴장 항진, 감각 감퇴, 운동 실조증, 불면증, 기억 장애, 신경증, 안진증, 지각 이상증, 반사 감소, 비정상적 사고 (주로 집중력에 어려움), 어지러움
-드물게: 비정상적인 보행, 행복감, 과민 반응, 운동 저하증, 신경염, 신경 장애, 의식혼탁, 떨림

호흡기계 이상반응
-흔하지 않게: 천식, 기관지염, 호흡 곤란, 비출혈, 딸국질, 후두염

피부 및 피하조직 이상반응
-흔하지 않게: 여드름, 탈모증, 접촉성 피부염, 건성 피부, 습진, 피부 변색, 발한, 두드러기
-드물게: 다형 홍반, 절종증, 대상 포진, 다모증, 육아낭 발진, 방진근 발진

특수 감각
-흔하지 않게: 결막염, 안구건조, 귀 통증, 외이염, 중이염, 이명, 전정 장애
-드물게: 청각 과민증, 홍채염, 동공 산대, 광선 공포증

비뇨 생식기계
-흔하지 않게: 무월경, 젖몸살, 유방확대, 유방 종양, 유방 통증, 방광염, 배뇨 장애, 여성 수유, 혈뇨, 신장 결석, 신장 통증, 유방염, 월경 과다증, 자궁 출혈, 배뇨빈도, 요실금, 자궁 출혈, 질 출혈, 질염
-드물게: 핍뇨, 신우신염, 요도염

3) 시판 후 경험

임상시험 중 관찰된 이상반응 외 후각 감각의 왜곡이 특징인 후각 부전증이 에스조피클론의 시판 후 경험에서 보고되었다. 이 이상반응은 알려지지 않은 집단에서 자발적으로 보고된 건으로 빈도를 측정할 수 없다.

5. 상호작용

1) 중추신경계 작용 약물

- 알코올 : 에스조피클론과 알코올의 병용투여에서 정신운동수행에 대한 부가적인 효과가 나타났다.
- 올란자핀 : 에스조피클론과 올란자핀의 병용투여에서 DDST 평가점수가 감소하였다. 두 약물은 약력학적 상호작용을 나타냈으며 약동학적 상호작용은 없었다.

2) CYP3A4 유도 약물

- CYP3A4 저해제(케토코나졸) : CYP3A4는 에스조피클론의 제거를 위한 주 대사경로이다. CYP3A4의 강력한 저해제인 케토코나졸과 병용투여 시 에스조피클론의 노출이 증가하였다. 다른 강력한 저해제(예: 이트라코나졸, 클라리트로마이신, 네파조돈, 트로렌도마이신, 리토나비르, 넬피나비르)도 유사하게 작용할 것으로 예상된다. 이와 같은 CYP3A4 저해제와 이 약을 병용 투여하는 환자의 경우 용량 조절이 필요하다.
- CYP3A4 유도인자(리팜피신) : CYP3A4의 강력한 유도인자인 리팜피신과 병용투여 시 라세믹 조피클론의 노출이 80% 감소하였으며 에스조피클론의 경우에도 비슷하게 작용할 것으로 예상된다. CYP3A4 유도인자와 병용투여 시 이 약의 노출과 효과가 감소될 수 있다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 에스조피클론이 임산부에게 사용된 후 보고된 부작용 모니터링 자료는 주요 선천적 결손(birth defect), 유산 또는 산모 또는 태아 이상 반응의 약물 관련 위험을 확인하기에 충분하지 않았다. 임신한 쥐(랫트)와 토끼의 기관형성을 통해 수행된 동물 생식 연구에서, 기형발생의 증거는 없었다. 임신과 수유기간 동안 랫트에게 에스조피클론을 투여한 경우 모든 용량에서 자손 독성(offspring toxicities)이 나타났다; 가장 낮은 용량은 체표면적(mg/m^2) 기준으로 권장되는 최대 사람 권장용량(MRHD) 3 mg/day의 약 200배 였다.

표본 집단에 대한 주요 선천적 결손 및 유산이 예상되는 배경에 대한 위험은 알려져 있지 않다. 모든 임신은 선천적 결손, 손실 또는 기타 이상반응에 대한 배경 위험을 가지고 있다. 미국의 일반적 인구에서 임상적으로 인정된 임신의 주요 선천적 결손 및 유산에 대해 추측되는 배경 위험은 각각 2-4% 및 15-20%이었다.

2) 사람 또는 동물의 수유부에 미치는 영향

사람 또는 동물의 모유에서의 에스조피클론의 잔류 여부, 모유를 먹는 유아에 미치는 영향 또는 수유부의 모유 생산에 미치는 영향에 대한 데이터는 부재하다. 이 약으로부터의 유아에게서 중대한 이상 반응의 잠재성 때문에 유아에게 발생학적 및 건강상의 유익성은 수유부의 이 약에 대한 임상적 필요성과 함께 고려되어야 하고, 모유를 먹는 아이 또는 근본적인 수유부의 상황으로부터의 잠재적인 부정적 영향이 고려되어야 한다.

7. 소아에 대한 투여

18세 미만의 소아 환자에서의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

8. 고령자에 대한 투여

총 287명의 65세 이상(65 ~ 85세)의 노인을 대상으로 이 약 2mg 과 위약을 비교하는 이중맹검, 병용군, 2주간의 임상시험이 실시되었다. 취침 전에 이 약 및 위약을 투여했을 때 노인 대상자(평균연령 71세)의 이상반응의 전체적인 양상은 성인에서 나타나는 것과 다르지 않았다.(이상반응 참조)

이 약 2mg는 노인 대상자의 수면잠복기의 현저한 감소를 보였고, 수면 유지를 향상시켰다. 성인과 비교하였을 때, 65세 이상의 대상자들은 이 약의 배출이 지연되었고, 더 높은 노출이 나타났다. 그러므로 노인 환자의 경우 용량 조절이 필요하다.(용법용량 및 전문가를 위한 정보 참조)

9. 과량투여

에스조피클론의 임상시험에서 최대 36mg 용량을 과량투여 시험대상자가 완전히 회복한 사례가 보고되었다. 시판 후 보고가 시작 된 후 최대 270mg의 용량을 과량투여한 환자가 회복된 자발적인 사례가 있었다(에스조피클론의 최대 권장용량의 90배). 에스조피클론의 과량투여와 관련된 사망 사례는 다른 중추신경계 약물이나 알코올과 병용투여 했을 경우에만 보고되었다.

1) 징후 및 증상

중추신경계 저해제의 과량 복용 효과에 따른 징후 및 증상은 전 임상시험에서 확인된 약리효과의 과장으로 나타날 것으로 예상된다. 이는 수면 장애에서 혼수상태로 이르는 의식 장애로 설명되었다. 라세믹 조피클론의 과다 복용 후 심각한 결과의 개별 사례가 유럽에서의 시판 후 보고서에 보고되었으며, 대부분 중추신경계 저해제의 과다 복용과 관련이 있었다. 라세믹 조피클론의 과량 투여와 관련하여 메트헤모글로빈혈증이 보고되었다.

2) 권장 처치법

일반적인 대증적 및 보조적 대책이 적절한 경우에 즉각적인 위세척과 함께 사용되어야 한다. 정맥용 수액이 필요하다면 투여되어야 한다. 플루마제닐이 유용한 해독제가 될 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. 고용량의 과량 투여가 설정된 경우 메트헤모글로빈 모니터링을 고려한다. 과량투여 치료 시 투석 값은 아직 설정되지 않았다.

10. 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.

11. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용

수면제로서 에스조피클론의 약리작용은 명확하지 않다, 그러나 이 약의 효과는 알로스테릭 결합된 GABA 수용체 또는 벤조디아제핀 수용체 근처에 위치한 GABA 수용체와 벤조디아제핀 수용체 간의 상호작용과 관련될 수 있다.

2) 약동학적 정보

에스조피클론의 약동학은 건강한 대상자(성인 및 노인)와 간질환 또는 신장질환 환자로부터 조사되었다. 건강한 대상자에서 최대 7.5mg의 1회 투여 및 7일간 1,3,6mg의 1일 1회 투여 후 약동학 프로파일을 조사하였다. 에스조피클론의 T_{max}는 약 1시간, 반감기($t_{1/2}$)는 약 6시간이었다. 건강한 성인의 경우 에스조피클론은 1일 1회 투여로 체내 축척되지 않으며 노출량은 1-6mg의 범위 용량에 비례한다.

① 음식물의 영향

건강한 성인에서, 고지방 식사 후 에스조피클론 3 mg을 투여하면 AUC에는 변화가 없고, 평균 C_{max}는 21% 감소했으며 t_{max}는 약 1시간 지연되었다. 반감기는 약 6시간으로 바뀌지 않았다. 고지방/고열량의 식사와 함께 또는 그 이후에 복용하는 경우, 수면 개시에 미치는 에스조피클론의 효과가 줄어들 수 있다.

② 내인성요인

- 연령

비-노인 성인과 비교했을 때, 65세 이상의 대상자는 총 노출량 (AUC)이 41% 증가하였고, 에스조피클론의 배설 시간이 조금 지연된 것으로 나타났으며($t_{1/2}$ 약 9시간) C_{max}는 바뀌지 않았다. 따라서, 노인 환자에서는 이 약 2 mg를 초과하면 안된다.

- 성별

에스조피클론의 남성과 여성의 약동학은 유사하다.

- 인종

에스조피클론 1상 임상시험에 참여한 모든 대상자에 대한 데이터 분석에서 연구된 모든 인종에 대한 약동학은 유사하게 나타났다.

- 간장애

16명의 건강한 지원자와 경도, 중등도 및 중증 간질환을 가진 8명의 대상자에서 2 mg의 에스조피클론 용량의 약동학을 평가하였다. 중증 간질환을 가진 환자는 건강한 지원자에 비해 혈중농도가 2배 증가했으며, C_{max}와 t_{max}는 바뀌지 않았다. 경도에서 중등도의 간 기능 장애가 있는 환자에게는 용량 조절이 필요하지 않았다. 중증 간 장애 환자에게는 용량 감소가 권장되며, 에스조피클론은 간 장애 환자에게 신중히 사용되어야 한다.(용법용량 참조)

- 신장애

경도, 중등도 또는 중증 신장 장애가 있는 환자 24명을 대상으로 에스조피클론의 약동학을 연구하였다. 통계학적으로 일치하는 건강한 대상자와 환자의 AUC 및 C_{max}는 유사했다. 경구 투여한 에스조피클론 용량의 10% 미만이 비대사체로 소변을 통해 배출되기 때문에 신장애 환자에게는 용량 조절이 필요하지 않다.

③ 약물 상호작용

에스조피클론은 탈메틸화와 산화를 통해 CYP3A4와 CYP2E1에 의해 대사된다. 에스조피클론과 파록세틴 사이에는 약동학적 또는 약력학적 상호작용이 없었다. 에스조피클론을 올란자핀과 함께 투여했을 때 에스조피클론이나 올란자핀의 수준에서는 약동학적 상호작용은 확인되지 않았지만, 약력학적 상호작용은 정신 운동 기능의 척도에서 관찰되었다. 에스조피클론과 로라제팜은 각각의 C_{max}를 22% 감소시켰다. CYP3A4의 강력한 억제제인 케토코나졸을 투여하는 대상자에게 에스조피클론 3mg를 동시 투여하면 에스조피클론에 대한 노출이 2.2배 증가했으며 C_{max}와 $t_{1/2}$는 각각 1.4배, 1.3배 증가했다. 에스조피클론은 일반적인 CYP450 효소에 의해 대사되는 약물의 청소율(clearance)이 바뀔 것으로 예상되지 않는다.

-파록세틴: 단일 용량의 에스조피클론과 파록세틴의 동시 투여는 약동학적 또는 약력학적 상호작용을 일으키지 않았다. 단일 용량 투여 후 약물 상호작용의 결핍은 만성 투여 후 약동학 효과의 완전한 부재를 예측하지 않는다.

-로라제팜: 단일 용량의 에스조피클론과 로라제팜의 동시 투여는 두 약물의 약력학 또는 약동학에 임상적으로 관련 있는 효과가 없었다. 단일 용량 투여 후 약물 상호 작용의 결핍은 만성 투여 후 약동학 효과의 완전한 부재를 예측하지 않는다.

-디곡신: 단일 용량의 에스조피클론 3 mg 투여 후 1일 2회 0.5 mg과 그 다음 6일간 1일 0.25 mg 투여한 결과 이는 정상 상태에서 측정된 디곡신의 약동학에 영향을 미치지 않았다.

-와파린: 매일 5일동안 투여된 에스조피클론 3 mg은 (R)- 또는 (S)-와파린의 약동학에 영향을 미치지 않았으며, 와파린의 단일 25 mg 경구 투여 후 약력학적 프로파일 (프로트롬빈 시간)에 변화가 없었다.

3) 임상시험 정보

에스조피클론이 수면 잠복기를 줄이고 수면유지를 향상시키는 효과는 만성 및 일시적 불면증이 있는 2100명의 대상자 (나이 18-86세)를 대상으로 한 연구에서 6개월간 6회 위약대조 임상시험에서 확립되었다. 이러한 실험의 두 건의 대상자는 노인 환자 였다(523명). 전반적으로 권장 성인 용량(2-3 mg)과 노인 용량 (1-2 mg)에서 루네스타는 수면 잠복기를 현저히 감소시키고 수면유지 관리 방법을 개선했다.[(수면 시작 후 일어난 시간(WASO)으로 객관적 측정되고 총 수면 시간으로 주관적 측정됨)].

① 일시적 불면증

수면 시험실에서 1일째 밤에 일시적 불면증을 경험한 건강한 성인 436명을 대상으로 이중맹검, 평행군 위약대조 임상시험이 실시되었다. 에스조피클론 3 mg은 잠복기에서 구준한 수면 (LPS)과 WASO의 수면다원검사법 (PSG) 매개변수를 포함해서 수면 잠복기 및 수면 유지 에 대해 위약보다 우월하였다.

② 만성 불면증 (성인 및 노인)

에스조피클론의 효과는 만성 불면증에 대한 5가지 대조 임상시험에서 확립되었다. 3개의 대조 임상시험은 성인을 대상으로 수행되었고, 2개의 대조 임상시험은 만성 불면증을 앓고 있는 노인을 대상으로 수행되었다.

- 성인

첫번째 연구에서 만성 불면증을 가진 성인 308명을 대상으로 이 약 두용량(2 mg, 3 mg) 및 위약을 비교하는 이중맹검, 병행군, 6주간의 임상시험이 실시되었다. 객관적 종료점(objective endpoint)은 4주 동안 측정되었으며 2 mg과 3 mg 모두 4주째 LPS에서 위약보다 우월하였다. 3 mg 용량은 WASO에서 위약보다 우월하였다.

두 번째 연구에서는 만성 불면증을 가진 성인 788명을 대상으로 이 약 3 mg 및 위약을 매일 저녁에 투여한 안전성과 유효성을 비교하는 이중맹검, 평행군, 6개월간의 임상시험이 실시되었다. 에스조피클론은 수면 잠복기, 총 수면 시간 및 WASO의 주관적 측정에서 위약보다 우월하였다.

또한, 각 2일 동안 평가한 1 내지 3 mg 용량의 에스조피클론을 평가하는 6주기 크로스오버 PSG 연구는 모든 용량에 있어서 LPS에 대한 효과성과 3 mg의 WASO에 대한 효과성을 입증하였다. 이 시험에서의 이러한 반응은 용량-관련성 있었다.

- 노인

만성 불면증을 가진 노인(65-86세) 대상으로 2회의 이중맹검, 평행군, 2주간의 임상시험이 수행되었다. 231명을 대상으로 한 연구는 주관적 결과 측정에 미치는 에스조피클론과 위약 간의 효과를 비교하고, 292명을 대상으로 한 다른 연구는 객관적 및 주관적인 결과 측정에 대해 비교하였다. 첫 번째 연구에서는 에스조피클론 1 mg과 2 mg를 위약과 비교한 반면, 두 번째 연구에서는 에스조피클론 2 mg과 위약을 비교하였다. 모든 용량은 수면 잠복기 측정에서 위약보다 우월하였다.

두 연구에서 에스조피클론 2 mg은 위약보다 수면 유지 관리에서 더 우월하였다.

③ 진정제/수면제의 안전성과 관련된 임상시험정보

- 다음날 잔류 효과

25-40세의 건강한 성인 91명을 대상으로 한 이중 맹검 연구에서, 에스조피클론 3 mg이 정신 운동기능에 미치는 영향을 이 약의 복용 후 아침 7.5 - 11.5시간 사이에 평가하였다. 주행 차선에서 자동차를 유지하는 능력, 작업 기억력 테스트 및 진정 작용 및 조정에 대한 주관적 인식과 관련된 정신 운동 조정에 대한 테스트가 방법에 포함되었다. 위약과 비교했을 때 에스조피클론 3 mg은 다음날 아침 정신 운동과 기억 장애와 관련이 있었는데, 7.5 시간에 가장 심했으나 잠재적으로는 11.5 시간에서 임상적으로 유의미했다. 에스조피클론 3 mg의 진정작용과 조정에 대한 주관적 인식은 대상자가 객관적으로 손상된 경우에도 위약과 다르지 않았다.

에스조피클론 3 mg을 야간에 투여한 이중 맹검, 위약대조 임상시험이 6개월간 진행 되었다. 위약으로 치료받은 환자군(0%, 0/195)과 이 약 3 mg으로 치료받은 환자군을 비교한 시험에서 3mg 치료 환자군의 1.3% (8/593)에서 기억장애가 보고되었다. 에스조피클론 3mg을 야간에 투여한 6주간의 성인대상 임상시험이 진행되었다. 위약으로 치료받은 환자군(0%)과 이 약 3 mg로 치료받은 환자군을 비교한 시험에서 3mg 치료 환자군의 3.0% 에서 혼란증상이 보고되었다. 동일한 임상시험에서 위약으로 치료받은 환자군과 에스조피클론 2 mg 또는 3 mg로 치료받은 환자를 비교하였으며 이 중 이 약으로 치료받은 환자군 1%에서 기억장애가 보고되었다.

불면증을 가진 노인 환자 264명을 대상으로 2주간의 임상시험이 진행되었다. 위약으로 치료받은 환자군과 에스조피클론 2 mg으로 치료받은 환자군의 비교시험에서이 약 2mg으로 치료받은 환자군 1.5%가 기억장애로 보고되었다. 불면증을 가진 노인 231명을 대상으로 한 2주간의 또 다른 임상시험이 진행되었고, 위약으로 치료받은 환자군과 이 약 2 mg으로 치료받은 환자군의 비교시험에서 이 약 2mg으로 치료받은 환자군 2.5% 이 혼란증상으로 보고되었다.

- 반동성 증상

야간에 장기간 투여하는 다른 수면제와 함께 약력학적 내성 또는 적응이 관찰되었다. 약물 소실 반감기가 짧으면, 약물 또는 약물 활성 대사물의 상대적 결핍(즉, 수용체 부위와 관련된)이 매일 밤 사용시간 사이에 발생할 수 있다. 이는 다른 수면제의 야간 투여를 급격하게 중단한 뒤 몇 주후에 생기는 증상(밤 시간의 1/4 동안의 깨어있는 상태 증가 및 주간 불안 증가)에 대해 보고된 2개의 임상적 발견에 근거한다.

에스조피클론 3 mg의 야간 투여에 대한 6개월간의 이중맹검, 위약대조 임상시험에서 이상반응으로 보고된 불안 증상의 비율은 위약에서 2.1%, 에스조피클론에서는 3.7%이었다. 야간 투여에 대한 6주간의 성인 연구에서 불안 증상의 비율은 위약, 에스조피클론 2 mg, 3 mg 치료 그룹에서 각각 0%, 2.9% 및 1.0% 으로 이상반응이 보고되었다. 이 임상시험에서 단일 맹검 위약은 45일과 46일째 밤에 투여되었고, 이는 임상시험 약물의 중단의 첫번째와 두번째 날이었다. 중단 기간 동안 45일째부터 시작해서 중단 후 14일까지 새로운 이상반응이 보고되었다.

이 중단 기간 동안 이전에 44일 동안 밤에 에스조피클론 3 mg을 복용한 105명의 대상자는 불안 (1%), 비정상적인 꿈 (1.9%), 지각 과민증 (1%) 및 신경증 (1%)을 자발적으로 보고하였으나, 이전에 위약을 복용하였던 99명의 대상자들은 금단 기간 중에 아무도 이러한 이상반응을 보고하지 않았다.

치료를 중단 한 후의 기준치(baseline)와 비교 했을 때, 수면 매개 변수 (잠복기, 수면효율 및 깨는 횟수)의 투여량에 따른 일시적인 악화로 정의되는 반동 불면증은 단기 및 중기 수면제에서 관찰된다. 위약 및 기준치와 비교한 에스조피클론 복용 중단 후 반동 불면증은 2 mg 또는 3 mg의 활성 치료 44일 후에 중단된 첫 2박 (45번째 및 46번째 밤)에 대한 6주간의 성인 연구에서 객관적으로 검사하였다. 에스조피클론 2 mg 투여군에서는 기준선에 비해 치료를 중단 한 후 첫날밤에만 WASO의 현저한 증가와 수면 효율의 감소가 있었다. 중단 후 첫날 밤에 에스조피클론 3 mg 투여군에서 기준선으로부터의 변화는 없었으며, 중단 후 두 번째 밤 이후의 기준선과 비교하여 LPS 및 수면 효율이 유의미하게 개선되었다. 에스조피클론 및 위약 간의 변화에 대한 비교도 수행되었다. 에스조피클론 2 mg 투여를 중단한 첫 번째 밤에 LPS와 WASO가 유의미하게 증가 하였고 수면 효율은 감소하였다(두 번째 밤에는 유의미한 차이가 없었다.). 에스조피클론 3 mg 투여를 중단한 첫 번째 밤에 수면 효율이 현저하게 감소하였으며, 다른 위약과의 차이점은 중단 후 첫 번째 또는 두 번째 밤에서 어떤 수면 매개변수에 대해서도 나타나지 않았다.

두 용량 모두 반동성 증상은 경미했으며, 만성 불면증의 증상이 회복되는 특징이 있었고, 에스조피클론 투여 중단 후 두 번째 밤까지는 해결 되는 것으로 보였다.

4) 독성시험 정보

① 발암성

랫트의 발암성 연구에서, 97주 (수컷) 또는 104주 (암컷) 동안 에스조피클론의 경구 투여는 종양의 증가를 초래하지 않았다.; 테스트된 최고 용량 (16 mg/kg/day)의 에스조피클론의 혈장 수준 (AUC)는 사람에서 3 mg/day의 사람 최대 투여 권장량(MRHD) 기준 약 80배 (여성) 및 20배 (남성)였다. 그러나, 2년간 진행된 랫트에 대한 발암성 연구에서, 라세믹 조피클론 (1, 10 또는 100 mg/kg/day)의 경구 투여는 시험된 최고 용량에서 유선암 (암컷)과 갑상선의 모낭 세포 선종 및 암종 (수컷)의 증가를 유발하였다. 이 용량에서 에스조피클론의 혈장수준은 인간에게서 에스조피클론의 사람 최대 투여 권장량(MRHD)의 약 150배 (여성) 및 70배 (남성)였다. 유선암의 증가에 대한 메커니즘은 알려져 있지 않다. 갑상선 종양의 증가는 갑상선 호르몬 순환의 증가된 신진대사에 이은 TSH의 증가된 수준으로 인한 것으로 보이나, 이는 사람에게 관련 있는 메커니즘으로 고려되지 않는다.

마우스의 2년간 진행된 발암성 연구에서, 라세믹 조피클론 (1, 10 또는 100 mg/kg/day)의 경구 투여는 최고 시험된 용량에서 폐암과 암종 및 선종 (암컷)과 피부 섬유종과 육종 (수컷)의 증가를 유발하였다. 피부 종양은 공격적인 행동에 의해 유발된 피부 병변으로 인한 것이고, 이는 사람과 관련있는 메커니즘으로 고려되지 않는다. 에스조피클론의 발암성 연구는 100 mg/kg/day까지 경구 투여한 마우스에서 수행되었다. 이 연구는 최대 내성 용량에 미치지 못했고 발암 가능성에 대한 전반적인 평가에는 부적합하였으나, 사람에서의 에스조피클론의 MRHD에서 약 90배의 에스조피클론의 혈장 수준을 만드는 용량에서는 폐 또는 피부 종양의 증가가 관찰되지 않았다(그리고 라세미산염 연구의 12배 노출).

에스조피클론은 300 mg/kg/day까지 경구투여 시 p53 트랜스제닉 마우스 바이오 분석에서 종양을 증가시키지 않았다.

② 유전독성

에스조피클론은 포유동물 세포의 in vitro (마우스 림프종 및 염색체 이상) 분석에서 염색체이상 유발성이었다. 에스조피클론은 in vitro 박테리아 유전자 돌연변이 (Ames) 분석 및 in vivo 소핵 분석에서 음성이었다.

에스조피클론의 대사 산물인 (S)-N-desmethyl zopiclone은 포유류 세포의 in vitro 염색체 이상 분석에서 양성이었다. (S)-N-desmethyl zopiclone은 in vitro 박테리아 유전자 돌연변이 (Ames) 분석 및 생체 내 염색체 이상 및 소핵 분석에서 음성이었다.

③ 생식독성

교미 전 및 교미 도중에 랫트에게 에스조피클론을 경구 투여하고 암컷에게는 임신 7일까지 (수컷과 암컷은 45 mg/kg/day 용량까지, 암컷은 180 mg/kg/day 용량까지) 계속된 투여는 수태력을 감소시켰고, 수컷 암컷 둘 다 치료 받았을 때 시험된 가장 높은 용량에서는 임신이 되지 않았다. 암컷에서는 시험된 가장 높은 용량에서 비정상적인 발정 주기가 증가했다. 수컷에서는 중간 및 높은 용량에서 정자 수와 운동성의 감소와 형태학적으로 비정상적인 정자의 증가가 관찰되었다. 출산에 대한 이상 효과에 대한 무효과 용량(5 mg/kg/day)는 mg/m^2 기준으로 MRHD의 16배이다.

【포장단위】 1mg, 2mg, 3mg : 30정/병, 100정/병

【저장방법】 1mg, 2mg, 3mg : 기밀용기, 실온보관(1~30℃) **【사용기간】** 제조일로부터 36 개월

※ 의사 또는 약사의 지시에 따라 사용하십시오.
※ 만약 구입시 사용기한이 경과되었거나 변질, 변패 또는 오손된 제품은 구입하신 약국, 병원, 의원, 도매상을 통하여 교환하여 드립니다.
※ 이 문서 작성일자 (2020년 12월 14일) 이후 변경된 내용은 홈페이지나 소비자상담실에서 확인할 수 있습니다.
※ 의약품 부작용 발생 시 한국의약품안전관리원(1644-6223)에 피해구제를 신청 할 수 있습니다.

소비자 상담실 : 080-990-8200
홈페이지 : www.yungjin.co.kr

문서최초일 : 2020년 12월 14일

제조의뢰자: 영진약품㈜
공 장: 경기도 화성시 남양읍 무하로 66
제조자: ㈜휴온스
공 장: 충청북도 제천시 바이오밸리로 100