

항정	전문 의약품 분류번호: 112
	
불면증 치료제	
파마에스조피클론정	
1mg/2mg/3mg	
(에스조피클론)	
【원료약품 분량】 1정 중 파마에스조피클론정1mg ■ 유효성분: 에스조피클론(USP)···1mg ■ 첨가제(동물유래): 유당수화물(동물기원: 소, 사용부위: 우유) ■ 첨가제(타로색소): 적색40호, 청색2호, 황색5호 ■ 기타 첨가제: 무수인산수소칼슘, 미결정셀룰로로스, 스테아르산마그네슘, 오파드라이인켄색(03B28796), 크로스카르멜로오스나트륨, 히프르멜로오스	

파마에스조피클론정2mg
■ 유효성분: 에스조피클론(USP)···2mg ■ 첨가제(동물유래): 유당수화물(동물기원: 소, 사용부위: 우유) ■ 첨가제(타로색소): 적색40호, 청색2호, 황색5호 ■ 기타 첨가제: 무수인산수소칼슘, 미결정셀룰로로스, 스테아르산마그네슘, 오파드라이파란색(03B60507), 크로스카르멜로오스나트륨, 히프르멜로오스
파마에스조피클론정3mg
■ 유효성분: 에스조피클론(USP)···3mg ■ 첨가제(동물유래): 유당수화물(동물기원: 소, 사용부위: 우유) ■ 첨가제(타로색소): 적색40호, 청색2호, 청색3호 ■ 기타 첨가제: 무수인산수소칼슘, 미결정셀룰로로스, 스테아르산마그네슘, 오파드라이파란색(03B605023), 크로스카르멜로오스나트륨, 히프르멜로오스

【성상】
파마에스조피클론정1mg: 흰색의 원형 필름코팅정
파마에스조피클론정2mg: 연한 청색의 원형 필름코팅정
파마에스조피클론정3mg: 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 원하지 않성된 상태에에서 이루어야 하는 다른 행동에 장애를 일으킬 수 있으므로, 취침 직전에 1회 복용하고 약물 복용 후 기상 전까지 최소 7~8시간의 간격을 두도록 한다. 이 약은 권장량 3mg을 초과하에서는 1일 2회 취침 직전 1회 복용한다. 노인 또는 쇠약한 환자들의 경우, 1일 2mg을 초과하지 않는다. 증증 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 있음 고지혈/고콜레스테롤 식사와 함께 혹은 식사 직후의 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 3mg을 복용하는 환자는 복용 후 다음날 운전 등의 기차 조작을 요하는 활동에 할 때에는 주의해야 한다. 다른 중추신경계 억제제에: 벤조다이아제핀계 약물, 아편양성제 (opioids), 심한게 항우울제, 알코올등이 병용투여 시 상가적인 억제 효과(depressant effects)를 발생시킬 수 있다. 이 약 및 수반되는 중추신경계 억제제는 용량의 증가 조절을 고려하여 한때(복합용량 및 전환기를 위한 정보 참조). 취침 시간이나 수면에 대한 최면전진장애와 이 약을 함께 복용하는 것은 권장하지 않는다. 다음과 같은 경우에는 다음날 정신둔증에 위험이 증가한다(복합용량 및 전환기를 위한 정보 참조). - 기상 전까지 7~8시간보다 시간이 적게 남은 경우 때 이 약을 복용할 경우 - 전정 용량보다 높은 용량을 복용했을 경우 - CNS억제제와 함께 복용했을 경우 - 약의 혈중농도를 높이는 다른 약물과 함께 투여되었을 경우 이 약은 졸음을 유발하고 의식 수준 낮추기 때문에 노인이나 쇠약자 경우 낙상의 위험이 크다. 2) 불안정한 진단 병가의 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 병가되어야 할 특별한 정신적 및/또는 의학적 질병이 있을지를 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/수면제도 치료하는 동안 나타났다. 이 약물의 중요한 몇몇 이상반응들은 용량과 관련한 것으로 여겨지므로 특히, 고령자에서 최소한의 유효용량을 사용하는 것이 중요하다(용법용량 참조). 3) 중증의 마비/말식사 반응: 수면 장애를 처음 복용한 환자에서나 지속적으로 복용하는 환자에서 허, 성대모, 피부의 혈관 부종(angioedema)이 드물게 보고되었다. 일부 환자에서는 이나마비/말식사 반응을 입히는 호흡곤란과 인후폐쇄(pharyngeal closing), 구역, 구도와 같은 증상이 보고되었다. 일부 환자는 응급 치료가 필요하였다. 허, 성대모, 구역, 호흡기나 폐쇄를 포함한 말반부종이 발생할 수 있으며 환자생명에 치명적일 수 있다. 이 약 복용 후 말반부종이 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 감소에, 비정상적인 공격성 및 의형시로 특징지어질 수 있으며 알코올 및 기타 중추신경계 억제제에 의한 효과와 유사하다. 그 외 보고된 행동 변화들에는 과거한 행동, 초조, 환각, 이만증(dysperception)이 있었다. 수면 운전족, 수면진정제 복용 후 완전히 깨지 않은 상태에서 운전하여 한자는 이를 기억하지 못함과 같은 복합 행동이 보고되었다. 이러한 이상반응은 수면진정제를 처음 복용한 환자 뿐 아니라 복용한 한 경험에 있는 환자에서도 나타났다. 약물 치료 농도에서 이 약을 단적으로 투여하였을 때도 수면운전과 같은 행동이 나타날 수 있지만, 비록 그러한 다른 중추신경 억제제와 함께 복용했을 때나 권성용량을 초과하여 복용하였을 때 이러한 행동이 나타날 위험이 증가한다. 환자와 환자 주변에 위험을 줄 수 있으므로 수면 운전이 보고된 환자에게는 이 약의 투여를 중단할 것이 심각하게 고려되어야 한다. 수면 진정제 복용 후 완전히 깨지 않은 환자는 의사의 복합 행동(음식복비, 음식파기, 전전파기, 성관계이) 보고되었다. 수면 운전과 같이 환자들은 이러한 행동들 대체로 기억하지 못한다. 5) 알콜 남용 및 의존성 - 남용: 벤조다이아제핀계 약을 남용해야 있는 환자 대상으로 임상시험을 수행한 결과 에스조피클론 6, 12mg 은 디아제핀 20mg 과 유사한 행동효과(euphoric effect)를 나타냈다. 그리고 에스조피클론 및 디아제핀의 최대 권성용량 2개 이상의 용량 복용 후 위약상실증과 환각 증상이 보고되었고, 용량과 관련하여 증가하는 관련성도 보였다. - 의존성 및 금단증상: 에스조피클론의 임상시험 경험에서 심각한 금단 증후군을 나타내는 증상은 관찰되지 않았다. 그럼에도 불구하고 합병증이 없는 진정제/수면제 금단현상에 대한 DSM-IV 기준에 따르면 다중의 이상반응은 가장 마지막에 에스조피클론으로 치료 및 48시간 이내에 위약으로 대체 후 보고되었다.; 불안, 비정상적 공포, 구역질 및 위장 장애, 이의 같이 보고된 이상반응은 2% 이하로 발생되었다. 벤조다이아제핀 및 이와 유사한 제제의 사용은 신체적 및 심리적 의존성을 유발할 수 있다. 남용과 의존의 위험성은 치료 용량과 지속기간 및 다른 정신병 약물의 사용과 함께 증가한다. 알코올이나 약물 남용이나 정신병 발병이 있는 환자의 경우 위험도가 더욱 크다. 이러한 환자의 경우 이 약이나 다른 수면제에 처방받을 때 신중한 감시를 받아야 한다. - 내성: 벤조다이아제핀계 약물과 벤조다이아제핀계 유사 약물을 몇 주 동안 반복적으로 복용할 경우 수면에 대한 효과가 저하될 수 있다. 6개월간 수면증상의 매개변수에 대한 내성 발현은 관찰되지 않았다. 에스조피클론 3mg의 용에에 대한 내성은 44일간 실시된 위약대조 임상시험에서 에스조피클론에 대한 수면개시 및 수면유지시간에 6주간의 객관적 및 6주간의 주관적 측정에 의해 평가되었다. 6개월 간 위약대조 임상시험에서 수면개시 및 유면 후 각성(WASO, Wake After Sleep Onset)의 주관적 측정에 의해 평가되었다. 6) 약물용량 시간: 이 약은 취침 직전에 복용해야 한다. 깨어있을 때 진정제/수면제를 복용하면 단기 기억상실증, 환각, 협응 장애, 헷갈림 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 혈관부종 포함한다.) 2) 18세 미만의 소아 3) 급성 또는 중증의 호흡부전 환자 4) 이 약을 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(galactose-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 행위의 고령자 및 쇠약자의 치료에 있어서 중요하다. 따라서 이러한 환자에서 일어날 수 있는 부작용을 감소하기 위해 이 약의 권장용량은 1mg이다. 1일 2mg을 초과하지 않도록 한다. 이러한 환자는 긴밀히 모니터링되어야 한다(용법용량 참조). 2) 동반 질환이 있는 환자에서의 사용: 에스조피클론의 동반질환에 있는 환자에서의 임상적 경험은 제한적이다. 이 약은 신진대사 또는 혈액학적 반응에 영향을 미칠 수 있는 질병이나 증상이 있는 환자에게 주의하여 사용해야 한다. - 호흡기능이 저하된 경우: 건강한 지원자를 대상으로 한 임상시험에서 에스조피클론의 권장 용량보다 높은 7mg을 투여하였을 때 호흡 억제 효과를 나타내지 않았다. 그러나 호흡기능이 약화된 환자에 이 약을 처방할 경우 주의해야 한다. - 간장애 환자: 중증의 간장애 환자에게 이 약 2mg을 초과하여 투여할 경우 혈중농도가 2배로 증가되기 때문에 2mg을 초과하지 않도록 한다. 경도 또는 중증도의 간장애가 있는 대상자에게는 용량조절이 필요하지 않다. - 신장애 환자: 이 약의 10% 미만이 배설사로 소변을 통해 배출되기 때문에 신장애가 있는 환자에게는 용량조절이 요구 필요하지 않다. - CYP3A4 억제제(케토나졸 등)를 투여한 환자의 경우 이 약의 용량 조절이 필요하다. 또한 중추신경계 억제 효과는 약물과 함께 투여될 경우에도 용량 조절이 권장된다. 3) 우울증 환자에게 다른 사용: 다른 진정/수면제들과 마찬가지로, 우울 증상을 이 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(산셋발로우 FCF, Sunset Yellow FCF)를 함유하고 있으므로 이 성분에 과민하거나 알레르기 병력이 있는 환자에는 신중히 투여한다.(황색5호 제제에 한함)

임상시험

- 임상시험에 따른 치료종단: 노인을 대상으로 한 평행군 위약대조 임상시험에서 위약을 복용한 208 명의 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 195 명의 환자 중 7.2%와 에스조피클론 3mg을 복용한 593명의 환자 중 12.8%이 이상반응으로 치료를 중단하였다. 치료종단을 일으킨 2% 이상 비율의 이상반응은 없었다.
- 대상자에서 2% 이상의 비율로 관찰된 임상 반응: 표 1은 비-노인 성인을 대상으로 한 에스조피클론(2mg, 3mg) 및 위약대조 임상 3상시험에서 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.

표 1. 비-노인 성인을 대상으로 한 6주간 위약대조 임상시험에서 보고된 에스조피클론 투여관련 이상반응(%) ¹			
이상 반응	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
충동	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

¹에스조피클론에서의 발생 정도가 위약과 같거나 낮은 반응들은 표에 나열되지 않으나 다음을 포함했다: 비정상적인 꿈, 우발적인 부상, 허리통증, 설사, 독감증후군, 근육통, 통증, 인두염 및 *

**여성형성-특이적 이상반응

**남성형성-특이적 이상반응

용량-반응관계를 나타내는 표 1의 이상반응은 바이러스성구강염, 구강건조, 현기증, 환각, 감염, 발진 및 불쾌한 맛을 포함하며, 불쾌한 맛에서 이 관계가 가장 명확하게 나타나다.

표 2는 노인(65-86세)을 대상으로한 에스조피클론(1mg 또는 2mg) 및 위약 대조 임상 3상 시험에서 발생한 이상반응을 나타낸다. 이 임상시험에서의 치료(14일)이었다. 이 표는 에스조피클론 1mg 또는 2mg로 치료한 환자중 2% 또는 그 이상의 비율에서 일어난 이상반응만 포함하며, 에스조피클론으로 치료된 환자의 이상반응 발생 정도는 위약으로 치료된 환자의 발생 정도 보다 더 컸다.

표 2. 노인(65-86세)을 대상으로 한 2주간 위약대조 임상시험에서 보고된 에스조피클론 투여관련 이상반응(%) ¹			
이상 반응	위약군(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

'에스조피클론에서의 발생 정도가 위약과 같거나 낮은 반응들은 표에 나열되지 않으나 다음을 포함한다.: 복통, 구역질, 구역질, 복지 통증
--

용량 및 용량에 관계로 발생하는 표2의 이상반응은 통증, 구강 건조, 현기증 및 불쾌한 맛을 포함하며, 불쾌한 맛에서 이 관계가 가장 명확하게 나타났다.

이 수치는 환자의 특성과 기타요인이나 임상시험에서 주로 나타나는 것과 다를 수 있기 때문에 일반적인 위험행위에서 이상반응 발생률에 예측하는 데 사용될 수 없다. 유사하게 인용된 빈도는 다른 치료법, 용도에 및 조사자와 관련된 다른 임상조사에서 얻은 수치와 비교될 수 없다. 그러나 인용된 기여도를 추정하기 위한 가정을 제공한다.
전 임상시험에서 관찰된 기타 이상반응
치료받지 않은 환자: 전연에서 실시된 2.3상 임상시험에서 에스조피클론 1~3.5mg/day으로 일 1550명이 치료받았으며, 다음과 같이 이상반응이 보고되었다. 보고된 반응은 표 1과 표 2는 표에서 다른 곳에 열거된 반응을 제외하고 일반적으로 흔히 나타나는 것과 약물과 관련 없이 나타났다. 다음과 같이 보고된 반응은 에스조피클론을 치료하는 동안 발생했으나, 약물과 클론으로부터 발생된 것은 아니다. 이상반응 발생 빈도는 '흔하게' (≥1%), '덜 흔하게' (≥0.1%), '(%)', '드물게' (≥0.01%, (0.1%)로 발생하며, 상-특이적 반응은 적절한 설명에 대한 빈도에 따라 분류된다.

전신 이상반응
흔하지 않게: 가슴 통증
흔하지 않게: 알레르기 반응, 봉와직염, 얼굴 부종, 발열, 구취, 열사병, 탈장, 불쾌감, 목 경직, 감광성
심혈관계
흔하지 않게: 편두통
흔하지 않게: 고혈압
드물게: 혈전 정맥염
위장관계 이상반응
흔하지 않게: 가슴속, 당석증, 식욕 증가, 혈변, 구강 궤양, 갈증, 케양성 구내염
드물게: 대장염, 연하 곤란, 위염, 감염, 간비대, 간 손상, 위궤양, 구내염, 허 부종, 직장 출혈
혈액 및 림프관계
흔하지 않게: 빈혈, 림프절 병증
대사 및 영양장애
흔하지 않게: 저칼슘
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, 증중 근무력증, 경련; 드물게: 관절증, 근육병증, 안검 하수증.
신경계 이상반응
흔하지 않게: 고반, 무감각, 운동 실조, 정서 불안정, 최대감, 긴장, 전진, 감각 감퇴, 운동 실조증, 불면증, 기억 장애, 신경증, 집중력, 인지 상실, 지각 이상증, 반사 감소, 비정상적인 사고(주로 집중력이 어려움), 어지러움; 드물게: 비정상적인 보행, 행복감, 과민 반응, 운동 저하증, 신경병, 신경 장애, 의식혼탁, 발림
호흡기계 이상반응
흔하지 않게: 천식, 기관지염, 호흡 곤란, 비출혈, 딸꾹질, 후두염
피부 및 피하조직 이상반응
흔하지 않게: 여드름, 탈모증, 접촉성 피부염, 습진, 피부 부기, 발진, 발한, 두드러기
드물게: 다형 홍반, 혈종증, 대상 포진, 다모증, 육아성 발진, 반진균 발진
특수 감각
흔하지 않게: 결막염, 안구건조, 귀 통증, 외이염, 중이염, 이명, 진정 장애
드물게: 청각 과민증, 홍채염, 동공 확대, 광선 공포증.
비노 생식기계
흔하지 않게: 월경증, 질염증, 부임태, 질염, 질 분비, 유방 통증, 방광염, 배뇨 장애, 여성 수유, 혈노, 신장 결석, 신장염, 요관염, 요방염, 월경 과다증, 자궁 출혈, 배뇨빈도, 요실금, 자궁 출혈, 질 출혈, 질 건조증
드물게: 림노, 수면신원, 요도염

3) 시간 주 경험: 임상시험 중 관찰된 이상반응 의 후각 감각의 왜곡이 특징인 후각 부전증인 에스조피클론의 시간 주 경험에서 보고되었다. 이 이상반응은 알려지지 않은 집단에서 자발적으로 보고된 것으로 빈도를 측정할 수 없다.
5. 상호작용
1) 중추신경계 작용 약물 - 알코올: 에스조피클론과 알코올의 병용투여에서 정신둔증수행에 대한 부가적인 효과가 나타났다. - 올라타민: 에스조피클론과 올라타민의 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 농률이 증가하였다. 다른 강력한 저해제(예: 이트라코나졸, 클라리트로마이신, 네파조돈, 트로르페노미라신, 리토나비르, 델타나비르)도 유사하게 작용할 것으로 예상된다. 이와 같은 CYP3A4 저해제와 이 약을 병용 투여하는 환자의 경우 용량 조절이 필요하다. - CYP3A4 유도제(리판시딘): CYP3A4의 강력한 유도자인 리판시딘과 병용투여 시 라세미 조피클론의 농률이 80% 감소하였으며 에스조피클론의 경우에도 비슷하게 작용할 것으로 예상된다. CYP3A4 유도제와 이상반응이 보고되었다.
6. 일부 및 수유부에 대한 투여
1) 에스조피클론이 임신부에게 사용된 후 보고된 부작용 모니터링 자료는 주로 선전적 결손(birth defect), 유산 또는 산모 또는 태아 이상 반응의 약물 관련 위험을 확인하기 위해 충분하지 않았다. 임신한 쥐(태아) 토끼의 기관형성을 통해 수행된 동물 생식 연구에서, 기형발생의 증거는 없었다. 임신과 수유기간 동안 젖토에게 에스조피클론을 투여한 경우 모든 용량에서 자손 독성(olfspring toxicosis)이 나타났다.; 가장 낮은 용량은 제표면적(mg/m2) 기준으로 권장되는 최대 시판 권장용량(MR-HD) 3 mg/day, 및 약 200배였다. 표본 집단에 대한 주요 선전적 결손 및 유산이 예상되는 배경에 대한 위험은 알려져 있지 않다. 모든 임신은 선전적 결손, 산소 결핍, 기타 이상반응에 대한 배경 위험을 가지고 있다. 미국의 일반적 인구에서 임상적으로 인성된 임신의 주요 선전적 결손 및 유산에 대해 추측되는 배경 위험은 각각 2~4% 및 15~20%이었다. 2) 시판 또는 동물용의 수유부에 미치는 영향: 사람 또는 동물의 모유에서의 에스조피클론의 잔류 여부, 모유를 먹는 유아에 미치는 영향 또는 수유부의 모유 생산에 미치는 영향에 대한 데이터는 부족하다. 이 연구로부터의 유아에게서 증대된 이상 반응의 잠재적 때문에 유아에게 발생할 및 건강상의 위험성은 수유부의 이 약에 노출이 예상되는 부모와 함께 고려되어야 하고, 모유를 먹는 아이 또는 근본적인 수유부의 상황으로부터의 잠재적인 부정적 영향이 고려되어야 한다.
7. 아이에 대한 투여
18세 미만의 소아 환자에서의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.
8. 고령자에 대한 투여
총 287명의 65세 이상(65~85세의 노인을 대상으로 이 약 2mg과 위약을 비교하는 이중맹검, 병용군, 2 주간) 임상시험이 실시되었다. 취침 전에 이 약 및 위약을 투여했을 때 노인 대상자(평균연령 71세) 의 이상반응의 전체적인 양상은 성인이서 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 농도가 나타났다. 그러므로 노인 환자의 경우 용량 조절이 필요하다.(용법용량 및 전환기를 위한 정보 참조)
9. 고령투여
에스조피클론의 임상시험에서 최대 36mg 용량을 과량투여 시환대상자가 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 의리효과와 과장으로 나타날 것으로 예상된다. 이는 수면 장애에서 혼수상태로 이르는 의식 장애로 설명되었다. 라세미 조피클론의 과다 복용 후 심각한 결과와 개별 사례가 유럽에서의 시판 후 보고서에 보고되었으며, 대부분 중추신경계 저해제의 과다 복용과 관련이 있었다. 라세미 조피클론의 과량 투여와 관련하여 메트헤모글로빈혈증이 보고되었다. 2) 권장 치치법: 일반적인 대증적 및 보조적 대책이 적절한 경우에 즉각적인 위생적과 함께 사용되어야 한다. 징역용 수액이 필요하면서 투여되어야 한다. 물리학적 지표를 이용한 해독제가 될 수 없다. 약물 과량투여의 모든 경우에서 호흡, 맥박, 혈압, 기타 적절한 징후를 모니터링하고 보조적인 대책을 투여해야 한다. 처할일 및 중추신경계 억제를 모니터링하고 적절한 의료 처치를 제공한다. 고용량의 과량 투여가 설정된 경우 메트헤모글로빈 모니터링을 고려한다. 과량투여 치료 시 투석 값은 아직 불확정 및 미립하다.
10. 보관 및 취급상의 주의사항
1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다. 2) 약품을 원래 용기에서 꺼내어 다른 용기에 보관하는 것은 약약품 오용에 의한 사고 발생이나 약약품 품질 저하의 원인이 될 수 있으므로 원래의 용기에 넣고 꼭 닫아 보관한다.
11. 전문가를 위한 정보
1) 약리작용: 수면제로서 에스조피클론은 약리작용은 명확하지 않다. 그러나 이 약의 효과는 알로스테릭 결합된 GABA 수용체 또는 벤조다이제핀 수용체 군에 의해 유도된 GABA 수용체와 벤조다이제핀 수용체 간의 상호작용과 관련될 수 있다. 2) 약리학적 정보: 에스조피클론의 약동학은 건강한 대상자(성인 및 노인)의 간질현 또는 신장질환 환자로부터 조사되었다. 건강한 대상자에서 최대 7.5mg의 1회 투여 및 1시간, 1.3, 6mg의 1일 1회 투여 후 약동학 프로파일을 조사하였다. 에스조피클론의 Tmax는 약 1시간, 반감기(t1/2)는 약 6 시간이었다. 건강한 성인의 경우 에스조피클론은 1일 1회 투여에 체내 축적되지 않으며 노출량은 1~6mg의 범위 용량에 비례한다. ① 흡수율의 영향: 건강한 성인에게, 고지방 식사 후 에스조피클론 3 mg을 투여하면 AUC에는 변화가 없었, 평균 Cmax는 21% 감소했으며 Tmax는 약 1시간 지연되었다. 반감기는 약 6시간(10% 바뀌지 않았다. 고지방/고열량의 식사와 함께 또는 그 이후에 복용하는 경우, 수면 개시에 미치는 에스조피클론의 효과가 줄어들 수 있다. ② 내성발효인
－ 연령: 비-노인 성인과 비교했을 때, 65세 이상의 대상자는 총 노출량 (AUC)이 41% 증가하였고, 에스조피클론의 배설 시간이 조금 지연된 것으로 나타났으며(1/2약 9시간) Cmax는 바뀌지 않았다. 따라서, 노인 환자에서는 이 약 2 mg을 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, 중증도 및 증중 간질환을 가진 8명의 대상자에서 2 mg의 에스조피클론 용량의 약동학을 평가하였다. 증중 간질환을 가진 환자는 건강한 지원자와 비해 혈중농도가 2배 증가했으며, Cmax와 Tmax는 약 1시간 지연되었다. 경도에서 중증도의 간 기능 장애가 있는 환자에서는 용량 조절이 필요하여 왔다. 증중 간 장애 환자에게는 용량 감소가 권장되며, 에스조피클론은 간 장애 환자에게 신중히 사용되어야 한다.(용법용량 참조) － 신장애: 경도, 중증도 또는 증중 신장 장애가 있는 환자 24명을 대상으로 에스조피클론의 약동학을 연구하였다. 통계학적으로 일치하는 건강한 대상자와 비교한 AUC 및 Cmax는 유사했다. 강구 투여된 에스조피클론 용량의 10% 미만이 배설사로 소변을 통해 배출되기 때문에 신장애 신장애에게는 용량 조절이 필요하지 않다.
③ 약물 상호작용: 에스조피클론은 탈메타이드와 산화를 통해 CYP3A4와 CYP2E1에 의해 대사된다. 에스조피클론과 파록세틴 사이에는 약동학적 상호작용이 없었다. 에스조피클론을 클리자민과 함께 투여했을 때 에스조피클론이나 클리자민은 수순에서는 약동학적 상호작용을 확인되지 않았지만, 약력학적 상호작용은 정신 운동 기능의 적도에 관련될 수 있다. 에스조피클론과 로리페라민 각각의 Cmax를 22% 감소시켰다. CYP3A4의 강력한 억제제인 케토코나졸을 투여하는 대상자에게 에스조피클론 3mg을 동시 투여하면 에스조피클론에 대한 노출이 2.2배 증가했으며 Cmax와 t1/2는 각각 1.4배, 1.3배 증가했다. 에스조피클론은 일반적이 CYP450 효소에 의해 대사와 이온-정소율(clearence)이 바랄 것으로 예상되지 않는다. － 파록세틴: 단일 용량의 에스조피클론과 파록세틴의 동시 투여에는 약동학적 또는 약력학적 상호작용을 일으키지 않았다. 단일 용량 투여 후 약물 상호작용의 결함은 만성 투여 후 약동학 효과의 원천한 부재를 예측하지 않는다. － 클리자민: 단일 용량의 에스조피클론과 클리자민의 동시 투여에는 두 약물의 약력학 또는 약동학에 임상적으로 관련 있는 상호작용이 없었다. 단일 용량 투여 후 약물 상호 작용의 결함은 만성 투여 후 약동학 효과의 원천한 부재를 예측하지 않는다. － 디아진: 단일 용량의 에스조피클론은 3mg 투여 후 1일 2회 0.5mg과 그 다음 6일간 1일 0.25mg 투여한 환자에 있는 정신 상태에서 측정된 디아진인의 약동학에 영향을 미치지 않았다. － 외미라민: 매일 5일동안 투여된 에스조피클론 3mg은 (R)- 또는 (S)-외미라민의 약동학에 영향을 미치지 않았으며, 외미라민의 단일 25mg 강구 투여 후 약력학적 프로파일(프로토독면 시간)에 변화가 없었다.
3) 임상시험 정보: 에스조피클론이 수면 잠복기를 줄이고 수면유지를 향상시키는 효과는 만성 및 일시적 불면증에 있는 2100명의 대상자(나이 18~86세)를 대상으로 한 연구에서 6개월간 6회 위약대조 임상시험에서 확립되었다. 이러한 실험의 두 기간 개입에는 노인 연구가 포함되었다(523명). 권장 성인 용량(2~3mg)과 단일 용량(1~2mg)에 대해 투사되는 수면 잠복기를 현저히 감소시키고 수면유지 관리 방법을 개선했다.〔수면 시작 후 30분이나 시간(WASO)으로 객관적 측정되고 총 수면 시간으로 주관적 측정됨〕. ① 일시적 불면증: 수면 시험실에서 일해 밤에 입상적 불면증을 경험한 건강한 성인 436명을 대상으로 이중 맹검, 평행군 위약대조 임상시험이 실시되었다. 에스조피클론 3 mg은 잠복기에서 주수면 후 수면 (LPS)과 WASO의 수면대개변수(FSQ) 매개변수에 포함해서 수면 잠복기 및 수면 유면에 대해 위약보다 중립적이었다. ② 만성 불면증 (성인 및 노인): 에스조피클론의 효과는 만성 불면증에 대한 57가지 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 투용량(2mg, 3mg) 및 위약을 비교하는 이중맹검, 평행군, 6주간의 임상시험이 실시되었다. 객관적 종료점(objective endpoint)은 4주 동안 측정되었으며 2mg과 3mg 모두 4주째 LPS에서 유의미하게 개선했다. 3mg 용량은 WASO에서 위약보다 우월하였다. 두 번째 연구에서는 만성 불면증을 앓고 있는 성인 788명을 대상으로 이 약 3mg 및 위약을 매해; 저해에 투여한 안정성과 유효성을 비교하는 이중맹검, 평행군, 6개월간의 임상시험이 실시되었다. 에스조피클론은 수면 잠복기, 총 수면 시간 및 WASO의 주관적 측정에서 위약보다 우월하였다. 또한, 각 2일 동안 수면 개입이 있는 환자 3mg 용량의 에스조피클론을 평가하는 6주기 프로오브 PSC 연구는 모든 용량에 있어서 LPS에 대한 종료점과 3mg의 WASO에 대한 효과성을 입증하였다. 이 시험에서의 이러한 반응은 통상-관련성 있었다. － 노인: 만성 불면증을 가진 노인(65~86세) 대상으로 2회의 이중맹검, 평행군, 2주간의 임상시험이 수행되었다. 231명을 대상으로 한 연구는 주관적 결과 측정하는 에스조피클론과 위약 간의 효과를 비교하고, 292명을 대상으로 한 다른 연구는 객관적 및 주관적인 결과 측정(대해 비교)하였다. 첫 번째 연구에서는 에스조피클론 1mg과 2mg을 위약과 비교한 반면, 두 번째 연구에서는 에스조피클론 2mg과 위약을 비교하였다. 모든 용량은 수면 개입이 있는 환자에서 위약보다 우월하였다. 두 연구에서 에스조피클론 2mg은 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 3mg이 정신 운동기능에 미치는 영향은 위약에 비해 복용 후 이전 7.5~11.5시간 시에 평가되었다. 주형 자선에서 자발적으로 나타나는 능력, 작업 기억 테스트 및 진정 효과 및 조제에 대한 주관적 인식과 관련된 정신 운동