비정형성 항우울제

전문의약품

분류번호 117

웰™정 100mg

(부프로피온염산염)

【원료약품 및 그 분량】 1정 중
주성분 : 부프로피온염산염(USP) ························· 100mg
첨가제(타르색소) : 적색 40호 알루미늄레이크, 청색 1호 알루미늄레이크, 황색 203호 알루미늄레이크
동물유래성분 : 스테아르산마그네슘(소,우지)
결합제 : 포비돈
광택제 : 카르나우바납
부형제 : L-시스테인염산염수화물, 저치환도히드록시프로필셀룰로오스, 미결정셀룰로오스
붕해제 : 크로스카르멜로오스나트륨, 전분글리콜산나트륨
코팅제 : 오파드라이분홍(03B44003)
활택제 : 경질무수규산, 탤크

【성　상】 분홍색의 원형필름코팅정제

【효능·효과】 우울증의 치료

【용법·용량】

◎성　인 : 다른 항우울제와 같이 4주 이상 투여해야 한다. 1일 3회, 1회 100mg씩 투여한다. 초기에는 1일 2회, 1회 100mg씩 투여하고, 임상반응에 따라 적어도 4일 이후부터 1일 3회, 1회 100mg씩 투여한다. -일반적 투여 : 발작의 위험을 최소화하는 것이 중요하다. 용량증가시 3일에 1일 100mg을 넘지 않아야 한다. 용량의 점진적 증가시 치료초기에 흥분, 운동실조, 불면증이 자주 나타나는지가 중요하며 이를 최소화해야 한다. 필요시 용량의 일시적인 감소나 중·장시간형 진정수면제의 일시적 투여로 조절할 수 있다. 진정수면제는 치료 첫주에는 필요치 않으며 취침시 투여를 피함으로서 불면증을 최소화할 수 있다. 부작용이 나타나면 용량의 증가를 중단한다. 이 약의 1회 투여량은 150mg을 넘어선 안된다. 적어도 6시간 간격으로 1일 3회 투여한다. -1일 300mg이상 투여시 : 1일 300mg으로 몇주 동안 치료해도 임상적으로 효과가 없을 때 최대 1일 450mg, 1회 150mg까지 증량할 수 있다. 1회 투여량이 150mg을 넘지 않기 위해서 4시간 간격으로 1일 4회, 1회 100mg씩 투여해야 한다. 1일 450mg의 투여로 적정한 효과가 나타나지 않으면 이 약의 투여를 중지해야 한다. - 유지요법 : 가장 낮은 용량이 권장된다. 투여기간은 알려져 있지 않았으나, 일반적으로 우울증의 급성치료에 필요한 몇 달 또는 그 이상으로 알려져 있다.

【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(자살 성향)의 위험도를 증가시킨다는 보고가 있다. 소아, 청소년 또는 젊은 성인에게 이 약이나 다른 항우울제 투여를 고려중인 의사는 임상적인 필요성이 위험성보다 높은지 항상 신중하게 고려해야만 한다. 단기간의 연구에서 25세 이상의 성인에서는 위약과 비교하였을 때 항우울제가 자살 성향의 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) 이 약의 주성분인 부프로피온염산염은 금연치료제로 쓰이는 부프로피온염산염 제제와 같은 성분이므로 이 약을 부프로피온을 함유하는 다른 약과 병용투여해서는 안됨을 환자에게 주지시켜야 한다.

3) 발작 : 이 약은 임상단계에서 1일 450mg까지 투여한 환자에서 약 0.4%(4/1000)의 발작률로 다른 항우울제에 비해 4배에 달하는 발작률을 보였다. 이 발작률은 추정값이며 비교연구는 수행되지 않았다. 추정값은 450~600mg/day일 때 거의 10배 증가하였으며, 그것은 보통 용량(300mg)의 2배에 해당하고 최대용량(450mg)의 1⅓에 해당된다. 개인의 약물 대사, 배설능력에 따라 큰 차이를 보이며, 용량증가와 함께 나타나는 발작률의 불균형한 증가는 투여용량에 주의를 요한다. 초기 개발단계에서 약 2,400명중 25명이 발작을 경험하였고, 이 중 7명은 1일 450mg 또는 그 이하로 투여했으며, 추천용량의 범위에서 0.33%(3/1,000)의 발생률을 보였다. 1일 600mg을 투여한 12명(2.3%)의 환자가 발작이 나타났으며, 더욱이 1일 600~900mg을 투여한 6명(2.8%)의 환자에서 발작이 나타났다. 별도의 연구로 1일 최대 450mg의 용량으로 약 3,200명의 환자들에게 8주의 치료기간 동안 발작 발생률을 시험하기 위해 수행되었으며 임상적으로 필요한 경우에는 8주를 초과하여 치료를 지속하는 것이 허용되었다. 초기 8주의 치료기간 동안 8건의 발작이 발생하였고 8주 이상 치료를 지속한 환자에서 5건의 발작이 발생하여 총 발작 발생율은 0.4%로 나타났다. 발작의 위험성은 용량과 비례하여 나타났다. 이 약의 갑작스러운 과량투여는 발작의 위험성을 크게 한다. 치료초기에 발작이 많이 발생하는 반면, 일부는 고정용량으로 투여한 후 몇 주 후에 나타났다. 이 약으로 치료 중 발작이 나타나는 환자에서는 이 약 투여를 중단하고 재투여하지 않아야 한다. 발작의 위험은 환자 요인, 임상상태, 병용 약물과 관련되며 이 약으로 치료할 환자 선정시 고려되어야 한다.

◎ 환자 요인 : 이 약 투여 시 발작 발생률을 높이는 환자 요인에는 두부상 또는 발작 경험, 중추신경계 종양, 중증 간경변증, 발작 역치를 낮추는 약물의 병용 등이 있다.

◎ 임상 상태 : 발작 위험 증가와 관련된 상황은 다음과 같다 - 알코올 혹은 벤조디아제핀류를 포함한 진정제 남용, 아편제제 · 코카인 또는 흥분제에 대한 중독, OTC 흥분제 및 식욕억제제의 사용 그리고 경구용 혈당 강하제 또는 인슐린으로 치료되는 당뇨병

◎ 병용약물 : 많은 약물(항정신병약, 항우울제, 테오필린, 전신작용 스테로이드제제 등)이 발작 역치를 낮추는 것으로 알려져 있다.

※ 발작 위험을 감소시키기 위한 권장사항 : 이 약의 1일 총 투여량이 450mg을 넘지 않아야 한다. 1일 용량을 1일 3회로 분할하여 복용하며 각 1회 용량은 부프로피온 및 대사체의 최고 농도가 높아지는 것을 피하기 위하여 150mg을 초과하지 않아야 한다. 용량 증가 속도는 점진적으로 한다. 이 약은 간질의 병력이 있거나 두부 외상 또는 간질이 걸리기 쉬운 소인이 있거나 간질 역치를 낮출 수 있는 약물(예: 항정신병약, 다른 항우울제, 테오필린, 전신작용 스테로이드제 등)을 복용하고 있는 환자에게 매우 신중하게 투여해야 한다.

4) 간독성의 잠재성 : 만성적으로 과량의 이 약을 투여받은 랫드에서 간증식소절율과 간세포비대율이 증가되었다. 만성적으로 과량의 이 약을 투여받은 개에게서 간에 다양한 조직학적인 변화를 보이고 경미한 간세포 손상을 암시하는 임상 실험실 검사 결과가 관찰되었다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약의 주성분 또는 다른 성분에 과민증이 있는 환자
2) 발작 이상 또는 발작 병력이 있는 환자
3) 중추신경계 종양이 있는 환자
4) 알코올 또는 복용 중단시 발작위험과 관련있는 약물(특히 벤조디아제핀 및 벤조디아제핀 유사약물 포함)을 갑자기 중단한 환자
5) 대식증 또는 신경성 식욕부진을 현재 또는 과거에 진단 받은 환자(부프로피온 일반정을 대식증 환자에게 투여하였을 때 높은 발작율이 보고되었다.)
6) MAO 억제제를 투여중인 환자(MAO 억제제 투여 중지 후 최소 14일이 경과한 후 이 약을 투여할 수 있다.)
7) 부프로피온염산염을 함유하고 있는 다른 약을 투여받고 있는 환자(발작의 빈도는 용량의존적이다.)

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 정신병 및 조증 환자 : 다른 항우울약과 같이, 울증 상태에 있는 양극성 장애 환자에서 조증 삽화를 촉진시킬 수 있으며, 다른 민감한 환자에서 잠복되어 있는 정신병을 유발할 수 있다.

2) 자살 기도 환자 : 주요 우울증을 가진 환자(성인, 소아)는 항우울제를 복용중이더라도, 질환의 뚜렷한 호전이 있을 때까지 우울증상의 악화, 자살 충동과 행동(자살성향), 비정상적인 행동 변화의 발현을 경험할 수 있다. 항우울제 사용 환자에서 불안, 초조, 공황장애, 불면, 흥분, 적대감, 공격성, 충동성, 정좌불능증, 경조증, 조증이 나타날 수 있는데, 이러한 증상과 우울증의 악화 및/또는 자살 충동의 발현간에 연관성은 확실하지 않으나 자살성향 발현의 전구 증상일 수 있으므로 주의한다. 그리고 가족 및 보호자에게 이러한 증상이나 자살성향에 대해 매일 모니터링하여 증상 발현시 즉시 의사에게 알리도록 지도한다. 이 약은 과량 투여의 위험을 줄이기 위하여 최적의 환자 조절에 필요한 최소 용량으로 처방되어야 한다.

3) 알러지 반응 : 이 약의 임상시험에서 의학적 치료를 요하는 가려움, 두드러기, 혈관부종, 호흡곤란 같은 증상이 특징인 아나필락시스 유사/아나필락시스 반응이 보고되었다. 투여 중 피부발진, 가려움증, 두드러기, 흉통, 부종 또는 호흡곤란 등의 아나필락시성 반응 또는 과민반응이 나타나면 이 약의 투여를 중지해야 한다. 외국의 시판 후 조사에서 부프로피온과 관련된 다형 홍반, Stevens-Johnson증후군, 아나필락시스 쇽이 드물게 보고되었다. 관절통, 근육통, 발진과 함께 나타나는 발열 및 지연성 과민반응을 암시하는 다른 증상이 이 약과 관련이 있는 것으로 보고되었다. 이러한 증상은 혈청 질환(serum sickness)와 유사하다.

4) 심혈관계 질환이 있는 환자 : 최근에 심근경색 또는 불안정형 심장질환의 기왕력이 있는 환자에서 이 약의 안전성을 확립할만한 임상경험이 없으므로 이들 환자에게 투여할 때는 주의해야 한다. 이 약은 이전에 삼환계 항우울약의 치료를 받는 동안 기립성 저혈압이 나타났던 우울증 환자에서 잘 내약되었고 안정한 울혈성 심부전(CHF)이 있는 36명의 우울증 입원환자군에서도 전반적으로 잘 내약되었다. 그러나 이 약은 울혈성심부전 환자에 대한 연구에서 앙와위 혈압의 상승과 관련되었으며 이로 인하여 기저상태 고혈압의 악화가 나타나 2명의 환자에서 치료를 중단하였다.

5) 발작의 위험이 있는 환자('경고' 항 참조)

6) 간장애 환자 : 중증 간경변증 환자에게 이 약을 투여할 때에는 매우 주의하여야 한다. 이들 환자에서는 부프로피온의 AUC 뿐 아니라 최고 농도가 크게 증가하여 간기능이 정상인 환자에서보다 더 많은 양이 축적될 수 있으므로, 투여횟수 및/또는 투여량 감소가 필요하다. 이러한 환자에서 이 약의 용량은 1일 1회 75mg를 초과하지 말아야 한다. 간장애 환자(경미한~ 중등증의 간경변 포함)에게 이 약을 투여할 때에는 주의해야 하며, 경증~중등증의 간경변 환자에게 투여시 투여횟수 및/또는 투여량의 감소가 고려되어야 한다. 모든 간장애 환자에서 높은 약물 및 대사체 농도를 나타낼 수 있는 잠재적 이상반응(예, 불면, 구갈, 발작)에 대해 면밀히 모니터링 해야 한다.

7) 신장애 환자 : 이 약을 신장애 환자에게 투여한 약동학 정보는 제한되어있다. 부프로피온은 간에서 활성 대사체로 광범위하게 대사된 다음, 더 대사된 후 신장을 통해 배설된다. 신기능 장애 환자에게 이 약을 투여할 때는 부프로피온 및 그 대사체가 신기능이 정상인 환자에 비해 더 많은 양이 축적될 수 있으므로 투여횟수 및/또는 용량감소를 고려하여 투여해야 한다. 신기능 장애 환자에게 이 약을 투여할 때에는 이 약 또는 그 대사체의 높은 혈장 농도를 나타내는 잠재적인 이상반응(불면, 구갈, 발작 등)에 대해서 환자를 면밀히 모니터링 해야 한다.

4. 이상반응

이 약의 투여환자는 흥분, 구갈, 불면증, 두통, 편두통, 구역, 구토, 변비와 진전 나타날 수 있다. 초기 개발단계에서 임상에 참가한 환자 및 지원자 2,400명 환자의 약 10%에서 이 약의 치료를 중단하게 되는 이상반응이 발생하였다. 중단의 원인은 신경정신적 이상 3.0%(정신상태의 흥분과 이상), 위장장애 2.1%(구역과 구토), 신경계 이상 1.7%(발작, 두통, 수면장애) 및 피부이상 1.4% (발진) 순이다. 그러나 많은 경우에서 권장 일일 용량을 초과하는 용량에서 발생했다는 것을 인지하는 것이 중요하다. 모든 약물 사용과 관련된 이상반응 발생율을 정확하게 예측하는 것은 힘들다. 이것은 약물의 용량, 검출 방법, 설정, 의사의 판단에 영향을 받을 수 있다. 따라서 1일 투여용량(300~600mg), 설정, 기간(3~4주)이 각각 비슷한 상황에서 이 약의 안전성, 유효성을 평가하는 임상연구에서 발생한 이상반응은 상대적인 빈도를 나타내며 아래와 같다.

위약대조 임상시험에서 투여 후 발생한 이상반응 발생율(보고된 환자의 비율 %)

이상반응	이 약 투여환자 (n=323)	위약 투여환자 (n=185)
심혈관계		
심부정맥	5.3	4.3
어지럼증	22.3	16.2
고혈압	4.3	1.6
저혈압	2.5	2.2
두근거림	3.7	2.2
실신	1.2	0.5
빈맥	10.8	8.6
피부		
가려움증	2.2	0.0
발진	8.0	6.5
위장관계		
식욕부진	18.3	18.4
식욕증가	3.7	2.2
변비	26.0	17.3
설사	6.8	8.6
소화불량	3.1	2.2
구역/구토	22.9	18.9
체중 증가	13.6	22.7
체중 감소	23.2	23.2
비뇨생식기계		
발기부전	3.4	3.1
월경 불쾌	4.7	1.1
빈뇨	2.5	2.2
뇨저류	1.9	2.2
근골격계		
관절염	3.1	2.7
신경계		
좌불안석증	1.5	1.1
운동불능/운동완만증	8.0	8.6
피부 온도 장애	1.9	1.6
구갈	27.6	18.4
과도한 발한	22.3	14.6
두통/편두통	25.7	22.2
수면의 질 저하	4.0	1.6
타액 분비 증가	3.4	3.8
불면	18.6	15.7
근육 연축	1.9	3.2
가성파킨슨증	1.5	1.6
진정	19.8	19.5
감각 장애	4.0	3.2
진전	21.1	7.6
정신신경계		
초조	31.9	22.2
불안	3.1	1.1
혼돈	8.4	4.9
성욕 감소	3.1	1.6
망상	1.2	1.1
집중력 장애	3.1	3.8
이상행복감	1.2	0.5
적대감	5.6	3.8
비특이적		
피로	5.0	8.6
발열/오한	1.2	0.5
호흡기계		
상기도 불편	5.0	11.4
특수 감각		
청각 장애	5.3	3.2
시각 장애	14.6	10.3
미각 장애	3.1	1.1

〈이 약에서 관찰된 기타 이상반응〉
이 약에 대한 노출 상황이나 노출 기간은 매우 다양하고, 상당수의 임상 경험은 공개 또는 비대조 임상시험에서 얻어졌으며 수많은 이상반응이 보고되었다. 그러나 적절한 대조군이 없이 이 약과의 관련성을 확실하게 결정하는 것은 불가능하다. 아래 목록은 신체 기관별로 정렬되었으며 데이터베이스상 상대적인 빈도로 나타나는 이상반응을 설명하고 있다. 이상반응은 그 발현빈도에 따라 드물게(0.1% 미만), 흔하지 않게(0.1%~1% 미만) 또는 흔하게(1% 이상)로 구분하였다.
1) 심혈관계 : 흔하게 부종, 흔하지 않게 흉통, 심전도이상(조기수축, 비특이성 ST-T변화), 호흡곤란. 드물게 조홍, 창백, 정맥염, 심근경색
2) 피부 : 흔하게 비특이적 발진; 흔하지 않게 탈모증 및 피부건조증. 드물게 머리색상의 변화, 다모증, 여드름 등
3) 내분비계 : 흔하지 않게 여성형 유방. 드물게 당뇨 및 호르몬양의 변화
4) 소화기계 : 흔하지 않게 삼킴곤란, 갈증장애, 간손상, 황달. 드물게 직장이상, 대장염, 위장출혈, 장의 천공, 위궤양
5) 비뇨생식기 : 흔하게 야뇨증. 흔하지 않게 질자극감, 고환종창, 요로감염, 발기시 통증, 사정의 지연 등. 드물게 배뇨곤란, 유뇨증, 요실금, 폐경, 난소질환, 골반감염, 방광염, 성교통증, 사정시 통증감
6) 혈액 및 림프계 :드물게 림프절장애, 빈혈, 범혈구감소증
7) 근골격계 : 드물게 근골격의 흉통
8) 신경계 : 흔하게 조화운동불능/조화불능, 발작, 간대성근경련, 운동이상, 이긴장증. 흔하지 않게 산동, 현기, 조음곤란증. 드물게 뇌파(EEG) 이상, 신경학적검사 이상, 주의력 손상, 좌골신경통, 실어증
9) 정신신경계 : 흔하게 조증, 경조증, 성욕증가, 환각, 성기능저하, 우울증. 흔하지 않게 기억장애, 이인증, 정신병, 불쾌감, 기분 불안정, 편집증, 형식적 생각장애, 냉감증, 소아 및 청소년에서의 자살성향의 증가. 드물게 자살충동
10) 구강계 : 흔하게 위염, 구내염. 흔하지 않게 치통, 이갈기, 잇몸자극, 구강부종. 드물게 설염
11) 호흡기계 : 흔하지 않게 기관지염, 호흡곤란. 드물게 코피, 호흡율 및 리듬 장애, 폐렴, 폐색전증
12) 특수 감각기 : 흔하지 않게 시각장애. 드물게 복시
13) 비특이적 : 흔하게 감기증상. 흔하지 않게 비특이성 통증. 드물게 체취가 날 수 있고, 외과적인 통증, 감염, 약물반응, 과량투여가 나타날 수 있다.

〈외국에서 시판 이래로 이 약과 일시적으로 관련되어 자발적으로 보고되고 이 약과의 인과관계가 없을 수도 있는 이상반응은 아래와 같다.〉
1) 전신: 관절통, 근육통, 발진을 동반한 발열, 지연된 과민반응을 암시하는 다른 증상. 이러한 증상은 혈청 질환(Serum sickness)과 유사할 수 있다.
2) 심혈관계 : 고혈압(어떤 경우에는 중증임), 기립성 저혈압, 3도 심블럭
3) 내분비계 : 부적절한 항이뇨 호르몬 분비로 인한 증상, 고혈당증, 저혈당증
4) 위장관계 : 식도염, 간염, 간손상
5) 조혈계 및 림프계 : 출혈반, 백혈구증가증, 백혈구감소증, 저혈소판증. 이 약을 와파린과 병용투여시 흔하지 않게 출혈 및 혈전의 합병증과 관련된 PT 및/또는 INR의 변화가 관찰되었다.
6) 근골격계 : 관절통, 근육통, 근육 경직/발열/횡문근융해증, 근육무력현상
7) 신경계 : 공격성, 혼수, 섬망, 비정상적인 꿈, 편집 관념, 감각이상, 안절부절증, 지연발생운동이상증
8) 피부 및 부속기 : Stevens-Johnson증후군, 혈관부종, 박탈성 피부염, 두드러기
9) 특수 감각 : 이명, 안내압 상승

〈국내 시판 후 조사 결과 보고된 이상반응〉
1) 국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 625명의 환자를 대상으로 실시한 시판 후 조사결과 유해사례의 발현율은 6.56%(41명/625명, 44건)이었다. 주 유해사례는 불면증 3.20%(20명), 식욕부진 0.96%(6명) 체중감소 0.96%(6명), 성기능 장애 0.64%(4건) 등 이었다. 약물과의 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응 발현율은 5.60%(35명/625명, 37건)이었다. 주된 약물유해반응으로는 불면증 2.72%(17명), 식욕부진 0.80%(5명), 체중감소 0.80%(5명), 성기능 장애 0.48%(3명), 변비 0.48%(3명), 떨림 0.32%(2건), 졸림 0.16%(1명), 소화불량 0.16%(1명) 이었다. 중대한 유해사례는 보고되지 않았으며, 예상치 못한 유해사례는 식욕부진 0.96%(6명), 졸림 0.16%(1명), 소화불량 0.16%(1명) 이었으며, 이 중 식욕부진 0.80%(5명), 졸림 0.16%(1명), 소화불량 0.16%(1명)은 이 약과의 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응으로 조사되었다.
2) 국내 시판 후 조사기간 동안 자발적으로 보고된 중대한 유해사례로 자살이 1건 보고되었으며 이는 불확실한 규모의 인구집단으로 부터 보고되었으므로, 그 빈도 및 이 약의 인과관계를 확실히 추정하기가 어렵다.

5. 일반적 주의

1) 주요 우울증을 가진 환자(성인, 소아)는 항우울제를 복용중이더라도, 질환의 뚜렷한 호전이 있을 때까지 우울증상의 악화, 자살 충동과 행동(자살성향), 비정상적인 행동 변화의 발현을 경험할 수 있다.

2) 성인이나 수개월 이상의 장기 투여 환자에서도 자살성향의 증가가 있는지 알 수 없으나, 항우울제를 사용 중인 환자는 투여 초기 수개월동안 또는 용량 변경(증량 혹은 감량)을 할 때 자살성향, 자해, 적개심 등의 발현을 주의깊게 모니터링하여야 한다.

3) 항우울제 사용 환자에서 불안, 초조, 공황장애, 불면, 흥분, 적대감, 공격성, 충동성, 정좌불능증, 경조증, 조증이 나타날 수 있는데, 이러한 증상과 우울증의 악화 및/또는 자살 충동의 발현 간에 연관성은 확실하지 않으나 자살성향 발현의 전구 증상일 수 있으므로 주의한다. 그리고 가족 및 보호자에게 이러한 증상이나 자살성향에 대해 매일 모니터링하여 증상 발현시 즉시 의사에게 알리도록 지도한다.

4) 우울증상의 계속적인 악화, 자살성향의 발현 또는 우울증 악화 또는 자살성향의 전구증상일 가능성이 있는 증상 (중증이나 갑작스러운 증상, 원래의 환자에게 나타난 것이 아닌 증상)이 나타나면 이 약의 투여 중단을 포함하여 치료약물 변경을 고려해야 한다.

5) 대조 임상시험에서 증명되지는 않았으나 양극성 장애를 가진 환자에서 우울증 삽화기간에 항우울제를 단독 사용시 조증 또는 혼합 삽화를 촉진할 가능성이 있다. 따라서 항우울제 투여 전 자살, 양극성 장애 또는 우울증의 가족력을 포함한 자세한 정신과적 병력에 대해 확인하여 양극성 장애의 가능성이 있는지 선별하여야 한다. 이 약은 양극성 우울증 치료에 허가되지 않았다.

6) 초조와 불면증: 이 약을 투여한 상당수의 환자에서 일정 정도의 안절부절증, 초조, 불안 및 불면증이 특히 투여 개시 직후에 나타났다. 임상시험에서 이러한 증상은 때때로 진정제/수면제로 치료가 필요한 정도로 유의하였다. 약 2%의 환자에서는 이 약의 치료 중단이 필요할 만큼 중증으로 나타났다.

7) 정신병, 혼수, 기타 신경정신의학적 현상: 이 약으로 치료받은 우울증 환자는 망상, 환각, 정신병, 집중 장애, 편집증, 착란을 포함하여 다양한 신경정신의학적 증상 및 징후를 나타내는 것으로 보고되었다. 많은 연구에서 비대조시험의 특성 때문에 이 약으로 치료시 암시되는 위험도를 정확히 예측할 수는 없다. 몇몇 경우에서 신경정신의학적 현상은 이 약 용량을 감소하거나 치료 중단시 완화되었다.

8) 간장애 환자 : 부프로피온은 간에서 활성대사체로 광범위하게 대사된 다음 더 대사되어 신장에서 배설된다. 중증 간경변증 환자에게 이 약을 투여할 때에는 매우 주의하여야 한다. 이들 환자에서는 부프로피온의 AUC 뿐 아니라 최고 농도가 크게 증가하여 간기능이 정상인 환자에서보다 더 많은 양이 축적될 수 있으므로, 투여횟수 및/또는 투여량 감소가 필요하다. 이러한 환자에서 이 약의 용량은 1일 1회 75mg를 초과하지 말아야 한다. 간장애 환자(경미한~ 중등증의 간경변 포함)에게 이 약을 투여할 때에는 주의해야 하며, 경증~중등증의 간경변 환자에게 투여시 투여횟수 및/또는 투여량의 감소가 고려되어야 한다. 모든 간장애 환자에서 높은 약물 및 대사체 농도를 나타낼 수 있는 잠재적 이상반응(예, 불면, 구갈, 발작)에 대해 면밀히 모니터링 해야 한다.

9) 신장애 환자 : 이 약을 신장애 환자에게 투여한 약동학 정보는 제한되어있다. 부프로피온은 간에서 활성 대사체로 광범위하게 대사된 다음, 더 대사된 후 신장을 통해 배설된다. 신기능 장애 환자에게 이 약을 투여할 때는 부프로피온 및 그 대사체가 신기능이 정상인 환자에 비해 더 많은 양이 축적될 수 있으므로 투여횟수 및/또는 용량감소를 고려하여 투여해야 한다. 신기능 장애 환자에게 이 약을 투여할 때에는 이 약 또는 그 대사체의 높은 혈장 농도를 나타내는 잠재적인 이상반응(불면, 구갈, 발작 등)에 대해서 환자를 면밀히 모니터링 해야 한다.

10) 심혈관계에 대한 영향
① 임상 시험에서, 몇몇 중증 사례에서는 응급치료를 필요로 했던 고혈압이 이 약 단독 및 니코틴 대체요법과 병용했던 환자에서 보고되었으며 이미 고혈압이 존재한다는 증거가 있는/없는 환자에서 모두 관찰되었다. 금연 목적으로 이 약, 니코틴 패치요법, 니코틴 패치요법과 이 약의 병용요법, 위약을 비교한 임상시험에서 병용 요법군 환자에서 투약 후의 고혈압의 발생률이 더 높았다. 이 시험에서 이 약과 니코틴 패치요법을 병용한 환자의 6.1%에서 고혈압을 경험하였고 이는 이 약, 니코틴 패치요법, 위약군의 환자에서 각각 2.5%, 1.6%, 3.1%가 경험했던 것과 비교되었다. 이들 환자의 대부분에서 이미 고혈압을 앓고 있었음이 증명되었다. 이 약과 니코틴 패치요법을 병용한 환자 중 3명(1.2%)에서와 니코틴 패치요법을 실시한 환자 1명(0.4%)에서 고혈압으로 인해 투약을 중단하였으나 이 약 또는 위약군에서는 투약을 중단한 환자는 없었다. ② 치료되지 않는 1단계 고혈압을 앓고 있는 비-우울증 환자(흡연자 및 비흡연자 모두 포함)에 대한 연구에서 부프로피온은 혈압에 대하여 통계적으로 유의한 영향을 나타내지 않았다. 또한 허혈성 심장질환 환자에 있어서의 금연에 대한 연구에서 이 약의 내약성은 양호하였다. 그러나 혈압 증가(때때로 중증)와 관련된 자발적 보고들이 있었다. 따라서 부프로피온과 니코틴 대체요법을 병용하는 환자의 경우 혈압 증가가 나타날 수 있으므로 혈압 모니터링이 권장된다. ③ 삼환계 항우울제 투여시 기립성 저혈압을 경험했던 우울증 환자에서 이 약의 내약성은 매우 우수하였고 안정형 울혈성 심장질환을 앓고 있는 우울증 입원 환자 36명에서도 일반적으로 내약성이 아주 우수하였다. 그러나 이 약을 울혈성 심장질환 환자에게 투여했을때 누운 상태 혈압 증가와 관련 있었고 그 결과 두 명의 환자에서는 초기 고혈압이 악화되어 투약을 중단하였다.

11) 다른 중추신경계 작용약물과 마찬가지로, 이 약은 판단 또는 운동 및 인식기능을 요구하는 능력에 영향을 미칠 수 있으므로 운전 및 기계조작은 피한다.

12) 식욕 및 체중감소 : 이 약을 투여한 후 28%의 환자가 5lbs(2.27kg)이상의 체중감소를 나타냈다. 이 비율은 삼환계 항우울약 또는 위약을 투여받은 환자들에 비해 2배 정도 높은 수치이다. 반면에 삼환계 항우울약을 투여받은 환자의 35%에서는 체중이 증가했으며 이 약투여 환자에서는 9.4%에서 체중증가가 나타나는데 그쳤다. 연속적으로, 만약 체중이 감소하는 것이 환자의 우울성 질환의 주요 발현 증상이라면 식욕이 없고 체중이 감소하는 이 약의 잠재성이 고려되어야 한다.

6. 상호작용

1) 이 약과 다른 약을 병용 투여했을 때 이 약의 대사 또는 반대로 이 약이 다른 약의 대사에 미치는 영향에 대해 연구한 자료는 거의 없다. 부프로피온은 광범위하게 대사되므로 다른 약과 병용 투여했을 때 이 약의 임상적 활성에 영향을 줄 수 있다.

2) In vitro실험에서 Cytochrome P450IIB6(CYP2B6)에 의해 주요 활성 대사체 인 hydroxybupropion으로 주로 대사되었다. 따라서, 이 약과 CYP2B6 isoenzyme에 영향을 주는 약(올페나드린, 사이클로포스파미드, 이포스파미드, 티클로피딘, 클로피도그렐 등)을 병용투여할 때는 주의해야 한다. 이 약의 트레오아미노알콜 대사체는 Cytochrome P450IID6(CYP2D6) isoenzyme에 의해 나타나지 않는다. 동물실험을 통해서 이 약이 인체에서 약물 대사 효소 유도체가 될 수 있음을 알 수 있었다. 한 시험에서 건강한 남성 지원자 8명에게 부프로피온 100mg을 1일 3회, 14일간 투여했을 때 이 약의 대사 유도의 증거는 없었으나 병용 투여한 약물의 혈중 농도를 임상적으로 중요하게 변화시킬 수 있는 잠재성이 있을 수 있다.

3) 체계적으로 연구되지는 않았으나, 이 약은 광범위하게 대사되므로, carbamazepine, phenobarbital, phenytoin과 같은 약물은 이 약의 대사를 유도할 수 있고, valproate 와 같은 약물들은 이 약의 대사를 저해할 수 있으므로, 이러한 약들과의 병용투여는 이 약의 임상적 활성에 영향을 줄 수 있다.

4) Cytochrome P450 2D6(CYP2D6)에 의한 약물대사 : 대부분의 항우울약 (SSRIs, 삼환계 항우울약), β-차단제, 항부정맥제, 항정신병약을 포함하는 많은 약물들은 CYP2D6 isoenzyme에 의해 대사된다. 부프로피온이 CYP2D6에 의해 대사되지는 않으나, 부프로피온과 hydroxybupropion이 CYP2D6 저해제임이 밝혀졌다. 이 약과 CYP2D6에 대사되는 다른 약과의 병용투여는 공식적으로 연구된 바 없다. 따라서 항우울제(노르트립티린, 이미프라민, 데시프라민, 파록세틴, 플루옥세틴, 설트랄린), 항정신병약(할로페리돌, 리스페리돈, 치오리다진), β-차단제(메토프롤롤), 그리고 1C 타입 항부정맥제(프로파페논, 프레카이니드) 등 CYP2D6 isoenzyme에 의해 대사되는 약물과 병용투여할 때는 병용투여약물의 용량범위 중 저용량에서 투여를 시작하여야 한다. 만약 CYP2D6에 의해 대사되는 약물을 이미 투여중인 환자에서 이 약을 추가로 투여할 때는 투여중인 약물(특히 치료지수가 좁은 병용약물인 경우)의 용량 감소를 고려해야 한다.

5) MAO저해제 : 동물실험에서 페넬진(MAO저해제)에 의해 이 약의 급성독성이 증강되었다.

6) 레보도파와 아만타딘 : 레보도파 또는 아만타딘 중 한 약물과 부프로피온을 병용 투여한 환자에서 신경정신학적 이상반응의 발생률이 더 높았음을 제한된 임상시험을 통해서 알 수 있었다. 레보도파 또는 아만타딘을 복용중인 환자에게 이 약을 병용 투여할 때에는 주의해야 하고, 초회량을 작게 하고 용량을 단계적으로 증가해야 한다.

7) 발작 역치를 낮추는 약물 : 이 약과 발작 역치를 낮추는 약물(항정신병약, 항우울약, 항말라리아약, tramadol, 테오필린, 전신성 스테로이드, 진정성 항히스타민제, 퀴놀론계 약물 등)은 전체적인 주의를 요한다. 여기에는 알콜남용, 알콜 또는 벤조디아제핀의 갑작스런 중단, 혈당강하제 또는 인슐린으로 치료하는 당뇨병, 흥분제 또는 식욕억제제의 사용 등이 포함된다.

8) 알코올 : 임상자료에서 부프로피온과 알코올 사이의 약물동력학적 상호작용이 확인되지 않았지만 시판 후 조사에서, 이 약에 의한 치료 중 알코올을 섭취한 환자에서 신경정신학적 이상반응이나 알코올 내성 감소가 드물게 보고되었다. 이 약으로 치료하는 기간 동안 알코올의 섭취는 최소로 하거나 피해야 한다.

9) 분명한 증거는 없지만, 부프로피온과 생약인 St John's Wort(hypericum perforatum) 사이에서 상호작용이 나타날 가능성이 있고 이상반응이 증가 할 수 있다.

10) 음식물과 이 약을 함께 섭취할 경우 부프로피온의 전신 노출이 증가할 수 있다는 보고가 있다.

11) 건강한 지원자를 대상으로 한 일련의 임상시험에서 리토나비어(100mg 1일 2회 투여 또는 600mg 1일 2회 투여) 또는 리토나비어 100mg과 로피나비어 400mg 1일 2회 병용투여시 부프로피온 및 그 주요 대사체의 노출이 용량 의존적으로 약 20%에서 80%까지 감소되었다. 이러한 영향은 부프로피온의 대사 유도에 의한 것으로 생각된다. 리토나비어를 투여받은 환자들은 부프로피온의 용량을 증가시킬 필요가 있으나 부프로피온의 최대 권장 용량을 초과해서는 안된다.

7. 약물 남용과 의존성

1) 사람 : 정상 지원자, 다양한 약물 남용의 경력이 있는 피험자와 우울증 환자를 대상으로 한 대조 임상 시험에서 운동 활성과 초조/흥분의 얼마간의 증가가 나타났다. 약물 남용을 경험했던 피험자군에게 부프로피온을 400mg까지 단회 투여 후, 중독연구기관 목록(Addiction Research Center Inventory, ARCI)의 Morphine- Benzedrine Subscale로 위약군과 비교하였을 때 경증의 암페타민 유사 활성이 보고되었고, ARCI 유사 점수에서 위약과 암페타민 중간 점수이었다. 그러나, 임상시험에서 결과들이 확실히 이 약의 남용 가능성을 예측해 준다고 알려지지는 않았다. 그럼에도 불구하고, 단회 투여에 대한 임상에서 1일 권장량의 분할 투여는 암페타민이나 자극제 남용을 특별히 증강시키지 않는 것이 증명되었다. 그러나, 발작의 위험성으로 인해 시험되지 않은 고용량은 자극제를 남용하는 사람들에게 어느 정도 흥미가 있을 수 있다.

2) 동물 : 설치류와 영장류에 대한 시험에서, 정신자극제에서 나타나는 약리학적 작용을 부프로피온이 일부 갖고 있음을 보여주었다. 설치류에서, 증가된 운동성과 경증의 상동 행동 반응의 유발 및 몇 가지 계획된 행동 체계에서의 반응률 증가 등이 나타났다. 정신작용 약물의 양성 자극 촉진 영향을 평가하기 위한 영장류 모델에서, 부프로피온을 정맥내 자가 투여하였다. 랫드에서, 부프로피온은 정신작용 약물의 자각적 영향을 평가하기 위해 사용되는 판별 체계에서 암페타민 유사 및 코카인 유사 특이 자극적 영향을 나타내었다.

8. 임부에 대한 투여

1) 이 약을 임부에게 사용했을 때의 안전성은 확립되지 않았다.

2) 기형발생 : 임신 C범주
수태한 마우스, 랫드, 토끼를 이용한 동물시험에서 100, 450, 150mg/kg/day 용량을 각각 경구투여 했을 때 배.태자 발달, 임신 및 주산기의 과정 또는 분만 후 발달에 대한 이상반응의 증거는 없었다. 마우스와 랫드에서 임신 후기에 부프로피온을 투여했을 때 분만에 미치는 영향은 없었다. 마우스와 토끼에 대한 반복투여 실험에서 부프로피온 및 그 대사체의 전신 노출량(AUC에 근거)은 사람에게 최대 권장용량을 투여했을 때 보다 더 낮았다. 랫드에 대한 생식독성시험에서 부프로피온의 노출량은 사람에서의 노출량의 두배, 대사체의 노출량은 사람에서의 노출량보다 더 작았다. 수태한 랫드에서 최대 150mg/kg/day 를 경구투여 했을 때 주산기 및 출생후 발달에 미치는 이상반응은 없었다. 사람에게 최대 권장 용량을 투여했을 때의 혈장 농도와 비교하면 랫드에서 부프로피온의 혈장 농도가 더 높았고, 대사체의 혈장 농도는 더 낮았다.

3) 임부에서 실시한 적절한 대조 임상시험은 없다. 동물의 생식 시험으로 인체에서의 반응을 항상 예측할 수는 없기 때문에 임신 기간중에는 기대되는 유익성이 잠재된 위험성을 상회할 때에만 이 약의 투여를 고려해야 한다.

4) 진료소 기록자료 후향 연구(7,005명의 영아)에서 임신 초기 3개월에서 부프로피온의 노출(1,213명의 영아)과 관련된 선천성 기형(2.3%) 또는 심혈관 기형(1.1%)은 초기 3개월에 다른 항우울제 투여(4,743명의 영아 선천성기형 2.3%, 심혈관계 기형 1.1%) 또는 초기 3개월 이후의 부프로피온 투여(1,049명의 영아 선천성기형 2.2%, 심혈관계 기형 1.0%)와 비교할 때 더 큰 비율로 관찰되지는 않았다.

9. 수유부에 대한 투여

부프로피온과 그 대사체는 모유 중으로 이행하므로 이 약을 투여하는 중에는 수유하지 않도록 하며, 수유 중에는 기대되는 유익성이 잠재된 위험성을 상회할 때에만 이 약의 투여를 고려한다.

10. 소아 및 청소년에 대한 투여

1) 18세 미만의 소아 및 청소년 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았으므로 이 약을 투여하지 않는 것이 바람직하다(경고항 참조).

2) 임상시험에서 부프로피온 일반정을 104명의 소아 환자(6~16세)에게 투여하였다. 일반적으로 내약성이 우수하였지만 제한된 노출량으로 소아 환자에서 부프로피온의 안전성을 평가하기에는 불충분하다.

11. 고령자에 대한 투여

1) 부프로피온 서방정의 임상시험(항우울제 및 금연 보조제 임상)에 참가했던 약 6,000명의 환자 중에서 275명이 65세 이상이었고 47명이 75세 이상이었다. 또한, 65세 이상의 노인 수백명이 부프로피온 일반정을 투여한 임상시험(항우울제 시험)에 참가하였다. 안전성 또는 유효성에서 고령자와 젊은 환자 사이에 전반적인 차이는 없었고, 보고된 다른 임상시험에서도 고령자와 젊은 환자 사이의 반응 및 내성의 차이가 확인되지 않았으나 일부 고령자에서 부프로피온에 대한 민감성이 더 크게 나타났음을 배제할 수는 없다.

2) 단회투여 약물동태 시험에서 고령의 피험자에서의 부프로피온과 그 대사체의 분포는 젊은 피험자에서와 비슷하였으나, 단회 및 반복투여한 다른 약물동태 시험에서는 부프로피온과 그 대사체가 고령자에서 축적될 위험성이 더 높음을 시사하였다.

3) 부프로피온은 간에서 광범위하게 활성대사체로 대사된 다음, 신장에서 더 대사된 후 배설된다. 이 약물에 대한 독성 반응의 위험성은 신기능이 손상된 환자에서 더 클 수 있다. 고령의 환자는 신기능이 더 많이 감소되어 있을 가능성이 높으므로 투여횟수 및 투여량의 감소가 요구될 수 있다. 따라서 용량 설정시에 주의해야 하고 신기능 모니터링이 유용할 수도 있다.

12. 과량투여시의 처치

1) 과량투여시 열, 근육경련, 횡문근변성, 저혈압, 혼미, 졸음, 의식소실, 코마, 호흡기부전의 증상이 보고되었고 부정맥 또는(QRS연장을 포함한) 전도장애와 같은 ECG변화가 나타났다.

2) 이 약 과량투여에 대해 보고된 예는 매우 제한적으로, 임상시험에서 세 증례가 보고되었다. 환자 1명이 이 약 3,000mg을 과량 복용하였고 복용 후 곧바로 구토하였다. 이 환자는 흐린 시력, 현기증을 경험하였다. 두 번째 환자는 이 약을 한움큼 복용하였고 혼란, 졸음, 오심, 초조, 발작을 경험하였다. 세 번째 환자는 이 약 3,600mg과 와인 1병을 복용하였고 오심, 시각적 환각, 휘청거림을 경험하였다. 후유증이 남은 환자는 없었다. 부프로피온 일반정을 과량 복용한 환자는 많다. 임상 시험 중에 13명이 과량 복용하였다. 850~4,200mg을 복용한 12명의 피험자는 유의한 후유증 없이 회복되었다. 부프로피온 일반정 9,000mg과 tranylcypromine 300mg을 복용한 한명의 피험자는 악성 발작을 경험하였고 더 이상의 후유증 없이 회복하였다. 시판 후 부프로피온 일반정을 17,500mg까지 과량 복용한 증례가 보고되었고 이들 증례 중 약 1/3에서 발작을 경험하였다. 다른 중증의 이상반응으로는 환각, 의식소실, 동성빈맥이 보고되었다. 부프로피온 일반정을 다른 약물과 과량투여 했을 때 발열, 근경직, 횡문근 변성, 저혈압, 지각마비, 혼수, 호흡기계 부전 등이 보고되었다. 비록 대부분의 환자들이 후유증 없이 회복되었으나, 과량투여로 인한 사망이 이 약의 과량투여 환자에게서 드물게 나타났다. 사망에 앞서 다중 비지배적 발작, 서맥, 심장질환, 심장정지가 나타났다.

3) 과량투여시의 처치 : 과량투여시 충분히 기도를 확보하고, 산소공급 및 환기를 시킨다. 심장리듬과 바이탈 사인을 모니터링한다. EEG모니터링은 장애발생 후 48시간동안 지속되어야 한다. 일반적으로 과량 복용한 것으로 의심이 되는 환자는 위세척을 하여야 하며 과량복용을 치료하는 데 있어, 여러 약물과의 연관성에 대한 가능성을 고려하여야 한다. 활성탄의 사용도 권장된다. 부프로피온의 특별한 해독제는 알려져 있지 않다. 과량투여시의 처치에서, 다양한 약물 연관성을 고려하여야 한다. 추가적인 처치는 임상의의 판단에 따라 행해져야 한다.

13. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관할 것
2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고 원인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의할 것

14. 기타

1) 개인적으로 약물남용을 경험한 환자 중에서 ARCI Morphine-Benzedrine Subscale에서 위약과 비교하여 이 약 400mg의 단일투여가 암페타민과 같은 작용을 하는 것으로 나타났다. 이 경우 도취감 및 약물요구감의 성향을 드러냈다. 그러나, 임상시험에서 이 약은 약물남용의 가능성을 나타내지 않았다. 그럼에도 불구하고, 단일용량시험연구에서 부프로피온의 권장용량이 암페타민이나 남용성 흥분제의 오남용을 강화시키지 않는 것 같다. 그러나, 고용량은 발작의 위험성 때문에 연구되지 않았다.

2) 설치류의 연구에서 부프로피온은 정신흥분약과 같은 약리작용을 나타낸다. 부프로피온은 자발운동 증가, 상동행동을 나타내며, 여러 일정이 조건화된 paradigm에서 행동 반응율을 증가시킨다. 약물식별연구에서 부프로피온과 암페타민 또는 다른 정신흥분약들 사이에 stimulus generalization을 나타내었다. Rhesus 원숭이들은 부프로피온의 자가 정맥투여를 보여주었다.

3) 발암성 : 랫드와 마우스에서 각각 최대 300, 150mg/kg/day의 경구용량으로 생존기간 발암성 시험이 실시되었다. 이 용량은 mg/m^2를 기준으로 했을 때, 사람의 최고 권장용량(MRHD)의 각각 약 7배와 2배이다. 수컷 랫드와 암수 마우스의 반복투여 시험에서 이 약 및 대사체의 전신 노출량(AUC에 근거)은 사람에게 최대 권장용량을 투여했을 때보다 더 낮았다. 암컷 랫드에서 부프로피온의 노출량은 사람에서의 약 4배, 대사체는 사람에서보다 더 낮았다. 랫드에게 100~300mg/kg/day(mg/m^2 기준으로 MRHD의 약 2~7배)의 용량을 투여했을 때, 간의 결절 증식성 병변이 증가하였으며, 이차적으로 간 효소가 유도될 수 있다. 더 낮은 용량은 시험되지 않았다. 이와 같은 병변이 간 신생물의 전구체인지에 대해서는 아직 밝혀지지 않았다. 마우스 시험에서는 유사한 간 병변이 관찰되지 않았으며, 간 및 다른 기관에서 악성 종양의 증가 또한 관찰되지 않았다.

4) 변이원성, 유전독성 : 유전독성 시험결과 부프로피온은 in vitro에서 박테리아 또는 포유류 세포에서 유전자 변이를 일으키지 않았으며, in vitro 에서 염색체 손상 또는 in vivo에서 DNA 손상을 유발하지 않았다. 부프로피온은 Ames 박테리아의 변이원성 시험에서 5종 중 2종에서 양성 반응(대조 돌연변이율의 2-3배)을 나타냈고, 랫드의 골수를 이용한 in vivo 세포 유전시험에서 염색체 이상 증가가 1/3에서 관찰되었다.

5) 생식독성 : 최대 300mg/kg/day를 랫드에게 경구 투여한 생식독성 실험에서, 생식능력 이상의 증거는 나타나지 않았다.

【저장방법】 차광기밀용기, 25℃이하보관

【포장단위】 100정(10정/PTP x 10)

【제조자】 유니메드제약㈜ – 충남 아산시 실옥로 110-27

※ 취급상 주의 사항: 이 약은 인습성이 강한 성분으로 반드시 저장 방법을 준수하여 주시기 바랍니다.

첨부문서 작성년월일 : 2017. 06. 16

※ 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

UM010617

KOREA PHARMACEUTICAL INFORMATION CENTER