

전문의약품



챔픽스정[®] 0.5 mg, 1mg (바레니클린)

Champix[®] tablets 0.5 mg, 1 mg (Varenicline)

< 원료약품의 분량 >

1정 중

바레니클린타르타르산염 (별규) (바레니클린으로서) 0.5 mg, 1 mg

< 성상 >

챔픽스정 0.5 mg : 흰색 또는 회색빛 흰색의 양면이 볼록한 장방형 필름코팅정제

챔픽스정 1 mg : 연한 파란색의 양면이 볼록한 장방형 필름코팅정제

< 임상 약리 >

작용 기전

바레니클린은 $\alpha_4\beta_2$ 신경세포의 니코틴성 아세틸콜린 수용체에 친화력 및 선택성이 높게 결합한다. 금연에 있어 챔픽스의 효능은 $\alpha_4\beta_2$ 니코틴 수용체에 결합하여 작용제로서의 활성을 나타내면서, 동시에 동일한 수용체에 니코틴 결합을 차단하는 바레니클린의 활성에 의한 것이라고 여겨집니다. 체외의 전기생리학적 연구와 체내의 신경화학적 연구에 따르면 바레니클린은 $\alpha_4\beta_2$ 신경세포의 니코틴성 아세틸콜린 수용체에 결합하고 수용체-매개 활동을 자극하지만, 니코틴보다 유의하게 낮은 수치로 자극하는 것으로 나타났습니다. 바레니클린은 흡연할 때 경험하게 되는 강화와 보상의 신경세포 기전이라고 여겨지는, 니코틴이 $\alpha_4\beta_2$ 수용체를 활성화하고 이에 따라 중추 신경의 중간변연 도파민계를 자극하는 활동을 차단합니다. 바레니클린은 선택성이 매우 높고 다른 일반적인 니코틴 수용체($\alpha_3\beta_4 > 500$ 배, $\alpha_7 > 3500$ 배, $\alpha_1\beta\gamma\delta > 20,000$ 배) 보다, 또는 비니코틴성 수용체 및 전달체(>2000 배) 보다 $\alpha_4\beta_2$ 수용체에 더 강력하게 결합합니다. 바레니클린은 또한 5-HT₃ 수용체에 중등도의 친화력($K_i=350$ nM)으로 결합합니다.

약동학

흡수/분포: 바레니클린은 경구 투여 후 전형적으로 3-4 시간 내에 최대 혈장 농도에 도달합니다. 바레니클린을 반복 경구 투여한 후, 4 일 이내에 항정 상태에 도달합니다. 권장 용량 범위에서, 바레니클린은 단회 또는 반복 투여 후 선형 약동학을 나타냅니다. Mass balance study에서, 경구 투여 후 바레니클린의 흡수는 실제로 완전히 이루어지며 전신 이용률이 높습니다. 바레니클린의 경구 투여 후 생물학적 이용률은 음식물이나 투여 시점에 영향을 받지 않습니다. 바레니클린의 혈장 단백질 결합률은 낮으며(20% 이하) 연령 및 신장 기능과 무관합니다.

대사/배설: 바레니클린의 소실 반감기는 약 24 시간입니다. 바레니클린은 대사가 거의 이루어지지 않아 소변에서 92%가 미변화체로 배설됩니다. 바레니클린의 신장을 통한 제거는 주로 유기 양이온 전달체인 OCT2를 통해서 활성 요세관을 따라 사구체 여과를 통해서 이루어집니다.

< 임상 연구 >

총 3,659명의 만성 흡연자(≥ 10 개비/일)에게 챔픽스를 투여한 6건의 임상 시험에서 챔픽스의 금연에 대한 유효성이 나타났습니다. 모든 임상 시험에서, 금연은 환자 자기-보고서로 측정하고 매주 방문 시 호기 일산화탄소 측정(CO < 10 ppm)으로 확인하였습니다. 이 시험에 등록된 챔픽스 투여 환자 중, 시험을 마친 비율은 65%이었습니다. 초기 2상 연구(연구 1) 및 금연의 유지 연구(연구 6)를 제외한 모든 연구에서는, 환자에게 12주간 투여하고 투여 완료 후 40주간 추적 조사를 실시하였습니다. 이 시험에 등록된 대부분의 피험자가 백인이었습니다(79-96%). 모든 시험에서 거의 동수의 남성과 여성이 등록하였습니다. 이 시험에서 피험자의 평균 연령은 43세이었습니다. 피험자는 약 25년간 평균적으로 1일 약 21 개비의 담배를 피웠습니다. 모든 연구에서 Agency for Healthcare Research and Quality 지침에 따라 환자에게 금연에 대한 교육용 책자를 제공하고 매 주간 치료 방문 시 10분간의 금연 상담을 하였습니다. 환자는 금연일(목표 금연일; target quit date, TQD)을 설정하고 이 날짜 1주전에 투여를 시작하였습니다.

금연의 시작

연구 1 : 챔픽스를 위약과 비교하는 6주간의 용량-범위 연구로서, 이 연구에서 금연의 보조 요법으로 1 일 1 mg 또는 1 일 2 mg 챔픽스 투여가 유효하다는 초기 증거가 나타났습니다.

연구 2 : 이 연구에서 627 명의 피험자에 대해 챔픽스 1 일 1 mg 및 1 일 2 mg을 위약과 비교하였습니다. 환자에게 12주간(1주간의 용량 적정 포함) 투여하고 투여 완료 후 40 주간 추적

조사를 하였습니다. 챔픽스를 2종의 분할 용량으로 투여하였습니다. 내성 측면에서 다른 용량의 효과를 조사하기 위하여 초기 용량 적정을 실시 또는 실시하지 않고 2종의 다른 요법으로 각 용량의 챔픽스를 투여하였습니다. 적정군의 경우, 1주간 용량을 적정하고 투여 2주에 전 용량을 투여하였습니다. 유효성 분석을 위해 적정군과 비적정군을 합하였습니다.

챔픽스 1 일 1 mg 복용한 피험자 중 45%와 1 일 2 mg 복용한 피험자 중 51%가 9 주에서 12 주까지 연속 금연한 것으로 일산화탄소호기검사(CO)에서 확인되었으며, 위약군은 12%의 피험자가 금연하였습니다(표 1). 또한, 1 일 1 mg 군의 31%와 1일 2 mg 군의 31%가 TQD 이후 1 주부터 투여 종료 시까지 연속 금연하였으며, 위약군은 8%가 금연하였습니다.

연구 3 : 312명의 피험자에 대한 변동 용량 연구에서 챔픽스 또는 위약의 환자-조절 투여 전략의 효과를 조사하였습니다. 0.5 mg씩 1일 2회의 용량까지 초기 1주간 적정 후, 피험자는 0.5 mg씩 1일 1회에서 1 mg씩 1일 2회 사이에서 원하는 대로 빈번히 용량을 조절할 수 있었습니다. 환자의 69%가 시험 중 어느 시점에 최대 허용 용량까지 적정 투여하였습니다. 환자의 44%가 선택한 최고 빈도 용량은 1 mg씩 1일 2회 이었습니다. 시험 참여자의 50% 이상이 선택한 최고빈도 용량은 1 mg/일 이하 이었습니다.

챔픽스를 복용한 피험자 중 40%가 9 주에서 12 주까지 연속 금연한 것으로 일산화탄소호기검사로 확인되었으며, 위약군은 15%의 피험자가 금연하였습니다. 또한, 챔픽스군의 29%가 TQD 이후 1 주부터 투여 종료 시까지 연속 금연한 것과 비교하여 위약군은 9%가 금연하였습니다.

연구 4 및 연구 5 : 동일한 이중-맹검 연구에서 챔픽스 1 일 2 mg, 부프로피온 서방정 150 mg씩 1일 2회, 및 위약을 비교하였습니다. 환자에게 12 주간 투여하고 투여 완료 후 40 주간 추적 조사를 하였습니다. 최초 3일간은 0.5 mg 1일 1회 투여하고 다음 4일간은 0.5 mg씩 1일 2회로 투여 적정하여 1 mg씩 1일 2회의 챔픽스 투여 용량에 도달하였습니다. 부프로피온 150 mg씩 1일 2회로 3일간 적정하여 150mg씩 1일 2회의 투여 용량에 도달하였습니다. 연구 4에는 1,022명의 피험자가 등록하고 연구 5에는 1,023명의 피험자가 등록하였습니다. 부프로피온 투여에 부적합한 환자나 전에 부프로피온을 복용한 환자는 제외하였습니다.

연구 4에서 일산화탄소호기검사로 확인된 9주부터 12주까지의 금연율은 부프로피온 서방정을 투여한 환자(30%) 또는 위약을 투여한 환자(17%)와 비교하여, 챔픽스 투여 환자(44%)에서 더 우수하였습니다. 부프로피온 서방정의 금연율도 위약보다 우수하였습니다. 또한, TQD이후 1주부터 투여 종료시까지 연속 금연율이 위약군 12%이고 부프로피온 서방정군 23%인 것과 비교하여 챔픽스군은 29%이었습니다.

연구 5에서도 유사하게, 일산화탄소호기검사로 확인된 9주부터 12주까지의 금연율은 부프로피온 서방정을 투여한 환자(30%) 또는 위약을 투여한 환자(18%)와 비교하여 챔픽스 투여 환자(44%)에서 더 우수하였습니다. 부프로피온 서방정의 금연율도 위약보다 우수하였습니다. 또한,

TQD이후 1주 부터 투여 종료시까지 연속 금연율이 위약군 11%이고 부프로피온 서방정군 21%인 것과 비교하여 챔픽스군은 29%이었습니다.

그림 1. 연속 금연율, 9주부터 12주

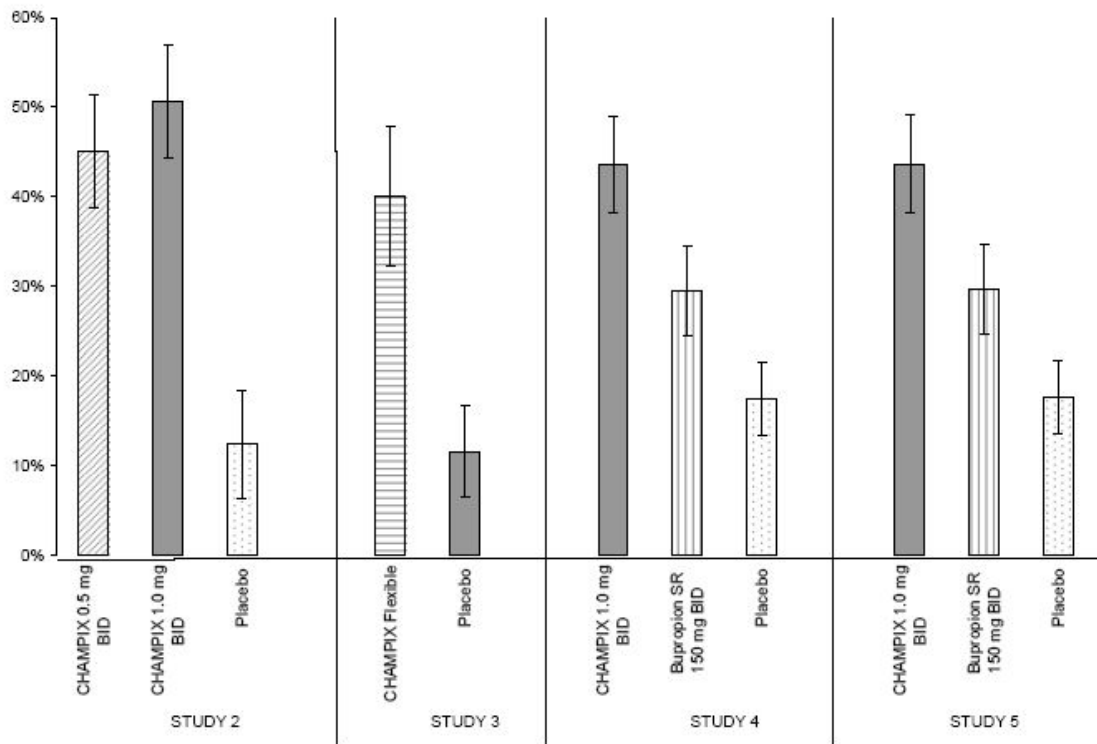


표 1. 다양한 연구에서 연속 금연율, 9주 부터 12주(95% 신뢰구간)

챔픽스	챔픽스	챔픽스	부프로피온	위약
0.5 mg씩 1일 2회	1 mg씩 1일 2회	용량조절가능	서방정	
연구 2	연구 2	연구 3	연구 4	연구 5
45%	51%	40%	30%	18%
(39%, 51%)	(44%, 57%)	(32%, 48%)	(25%, 35%)	(13%, 22%)

(38%, 49%)

(25%, 35%)

(14%, 22%)

흡연 충동

Brief Questionnaire of Smoking Urges 및 Minnesota Nicotine Withdrawal 척도 “흡연 충동 (Urge to Smoke)” 항목에 대한 답변에 따르면, 모든 연구에서 위약과 비교하여 챔픽스는 흡연 충동을 감소시켰습니다.

장기 금연율

연구 1부터 5까지에는 40주간의 투여 종료 후 추적 조사가 포함되어 있습니다. 각 연구에서, 챔픽스를 투여한 환자는 위약을 투여한 환자보다 추적 조사기간 내내 금연을 더 유지하는 것으로 보였습니다.

그림 2. 연속 금연율, 9주부터 52주

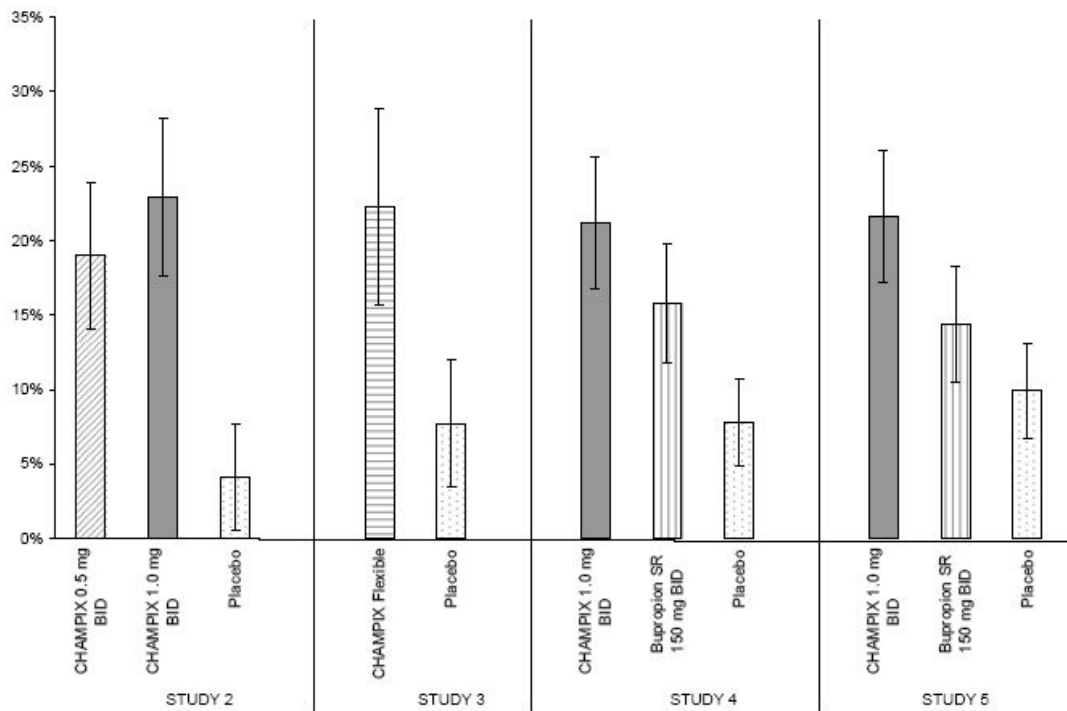


표 2. 다양한 연구에서 연속 금연율, 9주부터 52주(95% 신뢰구간)

챔픽스 0.5 mg 씩 1일 2회	챔픽스 1 mg씩 1일 2회	챔픽스 용량조절가능	부프로피온 서방정	위약
연구 2	19% (14%, 24%)	23% (18%, 28%)		4% (1%, 8%)
연구 3			22% (16%, 29%)	8% (3%, 12%)
연구 4		21% (17%, 26%)	16% (12%, 20%)	8% (5%, 11%)
연구 5		22% (17%, 26%)	14% (11%, 18%)	10% (7%, 13%)

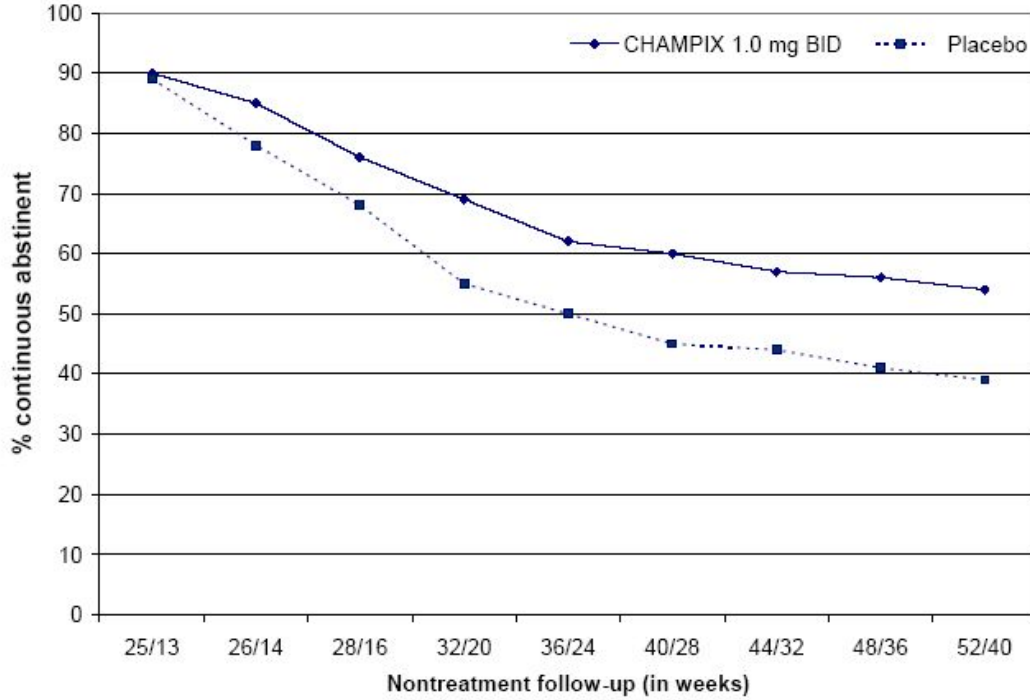
연구 6 : 장기 금연 가능성에 대해 추가적인 12 주간의 챔픽스 요법의 효과를 평가하였습니다. 본 연구에서 환자(n=1,927)에게 12주간 챔픽스 1 mg씩 1일 2회로 공개 투여하였습니다. 12주 까지 흡연을 중단한 환자에게 이후 추가적으로 12주간 챔픽스(1 mg씩 1일 2회) 또는 위약을 무작위 이중-맹검 투여하고 투여 종료 후 28주간 추적 조사를 실시하였습니다.

12주부터 24주까지의 연속 금연율은 위약으로 바꾼 피험자(50%) 보다 챔픽스를 연속 투여한 피험자(70%)에서 더 높았습니다.

또한, 위약대비 우수함이 투여 종료 후 28주간의 추적 조사기간에도 유지되었습니다(챔픽스 54% vs. 위약 39%(그림 3)).

아래 그림에서, x축은 챔픽스의 투여를 중단한 후 유사한 시점에 두 군을 비교하는 각 관찰 시점별 연구주 수를 나타냅니다. 챔픽스 투여 후 추적 조사는 위약군의 경우 13주 부터 시작하고 챔픽스군의 경우 25주 부터 시작하였습니다. Y축은 챔픽스 투여 마지막 주까지 금연하고 주어진 시점까지 금연을 유지한 피험자의 비율을 나타냅니다.

그림 3. 비투약 추적조사기간동안 연속 금연율



< 효능·효과 >

금연 치료의 보조요법

< 용법·용량 >

성인의 일반적인 용량

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

환자는 금연일을 정한 후, 정해진 날짜로부터 1주 전에 챔픽스 투여를 시작해야 합니다. 이 약은 식후에 충분한 양의 물과 함께 복용하여야 합니다.

챔픽스의 권장 용량은 다음과 같습니다. 즉, 1주일간의 용량 적정 후 1 mg씩 1일 2회 투여합니다.

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

챔픽스의 이상 반응을 참을 수 없는 환자는 일시적으로 또는 지속적으로 용량을 감량할 수 있습니다. 챔픽스의 투여기간은 12 주이며, 처음 12 주의 치료로 금연에 성공한 환자의 경우에는, 장기간 금연의 가능성을 높이기 위해서 챔픽스를 추가로 12 주간 더 투여할 것이 권장됩니다.

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

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 않습니다.

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

노인 및 간기능 장애 환자

간기능 장애 환자에서 용량 조절은 필요하지 않습니다.

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

소아에 대한 투여

소아에서 챔픽스의 안전성 및 유효성이 확립되어 있지 않으므로, 만 18세 미만의 환자에 대한 투여는 권장되지 않습니다.

< 사용상의 주의사항 >

1. 경고

신경정신과 증상 및 자살경향성: 이 약으로 치료받은 환자들에서 중대한 신경정신과 증상이 보고되었습니다. 이러한 시판후 조사 결과, 자살관념, 자살시도, 자살행위 뿐만 아니라 우울증 및 조증을 포함한 기분변화, 정신병, 환각, 편집증, 망상, 살인관념(homicidal ideation), 적개심, 초조, 불안, 공황상태가 포함되었습니다. 일부 보고된 증상들은 금연 환자들의 니코틴 금단 증상에 의해 악화되었을 수도 있습니다. 우울증은 니코틴 금단증상일 수 있습니다. 이렇게 드물게 자살관념을 수반하는 우울증은 의약품을 복용하지 않고 금연을 시도하는 흡연자들에서도 보고되었습니다. 그러나 이 증상들 중 일부는 흡연을 지속하면서 이 약을 복용중인 환자들에서도 발생되었습니다. 또한 이 증상이 보고된 대부분은 이 약을 복용 중이었지만 일부는 이 약의 복용을 중단한 이후 보고된 것이었습니다.

이러한 증상들은 기저 정신과 질환과 무관하게 발생하였으며 일부 환자들은 기저 정신과 질환의 악화를 경험하였습니다. 이 약을 치료 받는 모든 환자들에 대해서 신경정신과 증상 및 기저 정신과 질환이 악화되는지를 관찰해야 합니다. 정신분열병, 양극성 장애와 주요 우울장애 같은 중대한 정신과 질환이 있는 환자들은 이 약의 시판 전 임상시험에 참여하지 않았으며, 이러한 환자들에 대한 안전성 및 유효성은 확립되지 않았습니다. 이 약을 복용하는 동안 초조, 적개심, 우울증, 전형적이지 않은 행동 및 사고변화가 관찰되는 경우 또는 자살관념, 자살행동을 보이는 경우에는 즉시 복용을 중지하고 담당의사와 상의하도록 환자와 보호자에게 주의시키십시오. 시판후 조사 결과, 이 약의 투약을 중단한 경우 이러한 증상은 대부분 없어졌으나 일부 지속된 예도 있으므로 증상이 완전히 사라질 때까지 추적조사가 이루어져야 합니다.

이 약의 사용으로 인한 위험과 이득에 대해 신중히 고려하여야 합니다. 1년간 이 약과 위약으로 치료한 경우를 비교하였을 때 이 약은 흡연절제 가능성을 증가시키는 것으로 입증되었습니다. 금연에 대한 건강상의 유익성은 즉각적이며 근본적입니다.

2. 다음 환자에는 신중히 투여하십시오.

- 1) 임부
- 2) 수유부

3. 이상 반응

1) 약 4500명 이상에서 실시한 챔픽스의 시판 전 임상시험에서, 24주 이상 투여한 사람이 약 450명 이상이었으며, 1년 이상 투여한 사람은 약 100명 이었고, 대부분은 12주 이하로 투여하였습니다.

치료적 탐색 임상시험 및 치료적 확증 임상시험의 위약대조 연구에서, 3개월 간 1 mg씩 1일 2회로 투여한 환자에서 이상반응으로 투여 중단한 비율은 챔픽스의 경우에 12% 이었고, 위약은 10% 이었습니다. 이 군 중에서 챔픽스를 투여한 환자에서 가장 흔하게 나타난 이상반응에 대한 투여중단율은 다음과 같습니다: 오심(3% vs 위약 0.5%), 두통(0.6% vs 위약 0.9%), 불면(1.2% vs 위약 1.1%), 비정상적 꿈(0.3% vs 위약 0.2%)

2) 챔픽스와 관련된 가장 흔한 이상 반응(발생률이 5% 이상이며 위약군의 2배로 발생)은 오심, 수면 장애, 변비, 고창 및 구토이었습니다.

금연은 약물 투여여부에 상관없이 니코틴 금단증상과 관련이 있습니다. 이 약 투여와 관련된 가장 흔한 이상반응은 오심이었습니다. 챔픽스 초기 용량 적정 후 1mg씩 1일 2회의 최대 권장 용량으로 투여한 환자에서 오심 발생율은 약 30%이었으며 위약 투여군에서는 10%로 보고되었습니다. 챔픽스 초기 용량 적정 후 0.5 mg씩 1일 2회로 투여한 환자에서 초기 적정 후 오심 발생율은 16%이었으며 위약투여군에서는 11%였습니다. 오심은 일반적으로 경증 ~ 중등증 이었으며 종종 일시적으로 나타났습니다; 그러나, 일부 환자에서는 수개월 동안 지속되었습니다.

3) 고정-용량, 위약-대조 임상 연구에서 나타난 흔한 이상반응 (%)

(챔픽스 1 mg씩 1일 2회 투여군에서 ≥1%, 위약군보다 0.5% 이상 높은 발생률)

기관 분류	챔픽스 0.5 mg씩 1일 2회 N=129	챔픽스 1 mg씩 1일 2회 N=821	위약 N=805
<u>위장관계</u>			
위장관 증상 및 징후			
오심	16	30	10
복통*	5	7	5
고창	9	6	3
소화불량	5	5	3
구토	1	5	2
위장관 운동/배변 상태			
변비	5	8	3
위식도 역류 질환	1	1	0
타액선 상태			
구강 건조증	4	6	4
<u>정신 질환</u>			

수면 장애			
불면증**	19	18	13
비정상적인 꿈	9	13	5
수면 장애	2	5	3
악몽	2	1	0
<u>신경계</u>			
두통			
두통	19	15	13
신경계 질환			
미각이상	8	5	4
졸림	3	3	2
기면	2	1	0
<u>일반 질환</u>			
일반 질환			
피로/권태감/무력증	4	7	6
<u>호흡기/흉부/종격</u>			
호흡기 질환			
콧물	0	1	0
호흡곤란	2	1	1
상기도 질환	7	5	4
<u>피부/피하 조직</u>			
표피 및 진피 상태			
발진	1	3	2
가려움	0	1	1
<u>대사 및 영양</u>			
식욕/일반 영양 질환			
식욕 증가	4	3	2
식욕 감소 / 식욕부진	1	2	1

* 복부 (통증, 상부 통증, 하부 통증, 불쾌감, 압통, 팽창) 및 위부 불쾌감 포함

** 불면/초기 불면/중기 불면/조기 기상 포함

장기간 임상시험에서 이상반응의 전반적인 패턴과 빈도는 몇가지 가장 흔한 이상반응의 경우에는 위에 열거된 이상반응과 매우 유사했으나 더 높은 빈도로 보고되었습니다. 예를 들면, 오심의 경우 위약투여군에서는 8%의 피험자에서 발생하였으나 이 약을 1mg씩 1일 2회 1년간 투

여한 시험에서는 40%의 피험자에서 보고되었습니다.

4) 모든 임상 시험 중 챔픽스 투여 환자에서 보고된 이상반응

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

- 혈액 및 임파계: 흔하지않은 빈혈, 림프절병증. 드물게 백혈구 증가증, 혈소판 감소증, 비장 비대
- 심장: 흔하지않은 협심증, 부정맥, 서맥, 심실 기외수축, 심근경색, 심계항진, 빈맥. 드물게 - 심방세동, 심장조동, 관상동맥 질환, 폐성심, 급성 관상동맥 증후군.
- 귀 및 미로: 흔하지않은 이명, 어지러움. 드물게 난청, 메니에르(Meniere)병
- 내분비: 흔하지않은 갑상선 질환.
- 눈: 흔하지않은 결막염, 안구 건조, 눈 자극감, 흐려 보임, 시력 장애, 눈의 통증. 드물게 후천성 야맹증, 일과성 시각상실, 낭말 백내장, 안혈관 질환, 눈부심, 유리체 부유물
- 위장관계: 흔한 설사, 치은염. 흔하지않은 연하곤란, 소장결장염, 트림, 위염, 위장관 출혈, 구강 궤양, 식도염. 드물게 소화성 궤양, 장 폐쇄, 급성 췌장염
- 일반 질환 및 투여 부위: 흔한 흉통, 인플루엔자 유사 질환, 부종, 갈증. 흔하지않은 흉부 불쾌감, 오한, 발열
- 간담도계: 흔하지않은 담낭 질환.
- 면역계: 흔하지않은 과민반응. 드물게 약물 과민반응
- 조사증: 흔한 간기능 검사 이상, 체중 증가. 흔하지않은 심전도 이상, 근효소 증가, 뇨검사 이상
- 대사 및 영양: 흔하지않은 당뇨병, 고지혈증, 저칼륨혈증. 드물게 고칼륨혈증, 저혈당증.
- 근골격계 및 결합조직: 흔한 관절통, 요통, 근육 경련, 근골격통, 근육통. 흔하지않은 관절염, 골다공증. 드물게 근육염.
- 신경계: 흔한 주의력 장애, 어지러움, 감각 장애. 흔하지않은 기억상실증, 편두통, 이상후각, 정신운동 과항진증, 하지 불편 증후군, 실신, 떨림. 드물게 평형장애, 뇌혈관계 사건, 경련, 말더듬증, 안면 신경마비, 정신 장애, 다발성 경화증, 눈떨림, 정신운동 기능장애, 일과성 허혈 발작, 시야 결손.
- 정신 질환: 흔한 불안, 우울증, 정서 장애, 과민성, 안절부절. 흔하지않은 공격성, 초조, 지남력장애, 해리, 성욕 감퇴, 기분 동요, 비정상적 사고. 드물게 정신완서, 행복감, 환각, 정신 장애, 자살관념.
- 신장 및 비뇨기계: 흔한 다뇨증. 흔하지않은 신석증, 야뇨증, 비정상적인 뇨, 요도 증후군.

드물게 급성 신부전, 요저류.

- 생식기계 및 유방: 흔한 월경 장애. 흔하지않은 발기부전. 드물게 성적 기능장애.
- 호흡기계, 흉부 및 종격부: 흔한 비출혈, 호흡기 질환. 흔하지않은 천식. 드물게 늑막염, 폐색전증.
- 피부 및 피하조직: 흔한 다한증. 흔하지않은 여드름, 피부염, 피부 건조, 습진, 홍반, 건선, 두드러기. 드물게 광과민반응.
- 혈관 질환: 흔한 홍조, 고혈압. 흔하지않은 저혈압, 말초허혈, 혈전증.

5) 한국인에 대한 임상시험에서 나타난 이상반응

- 한국인 흡연자 125명에 대하여, 챔픽스를 1 mg씩 1일 2회 용법으로 12주까지 투여한 치료적 확증 임상시험 결과, 약물과의 인과관계에 상관없이 가장 빈번하게 보고된 이상반응은 다음의 표와 같습니다:

	챔픽스		위약	
	N	%	N	%
평가 가능한 총 환자	63		62	
이상반응을 나타낸 환자	58	92.1	50	80.6
이상반응으로 투여 중단한 환자	3	4.8	0	0.0
기관분류(SOC)				
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	10	15.9	3	4.8
비정상적인 꿈	7	11.1	1	1.6
흥분	3	4.8	0	0
새벽에 잠이 깬 (Early morning awakening)	3	4.8	1	1.6
불안	2	3.2	1	1.6
호흡기/흉부/종격(세로칸) 장애	8	12.7	11	17.7
기침	3	4.8	1	1.6
인두후두통	2	3.2	1	1.6
심장 장애	3	4.8	1	1.6
심계항진	2	3.2	1	1.6
조사증	3	4.8	1	1.6
체중증가	2	3.2	0	0.0
손상/중독/절차상의 합병증	2	3.2	3	4.8
열창	2	3.2	1	1.6
^a 챔픽스 투여군에서 $\geq 2\%$, 위약군 보다 높은 발생 빈도로 나타나는 것 SOC = system organ class				

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

6) 시판 후 조사

이 약의 시판 후 사용에서 다음과 같은 이상반응이 보고되었습니다. 이러한 이상반응은 숫자를 파악할 수 없는 불특정한 환자군으로부터 자발적으로 보고되기 때문에 발생빈도나 약물과의 인

과 관계에 대해서 신뢰할 만한 평가가 가능한 것은 아닙니다.

이 약을 복용하는 동안 금연을 시도한 환자들에서 자살관념, 자살시도 및 자살행위 뿐만 아니라 우울증, 조증, 정신병, 환각, 편집증, 망상, 살인관념(homicidal ideation), 공격성, 적개심, 불안, 공황상태가 보고된 바 있습니다(1. 경고 항 참조). 금연은 약물 투여 여부에 상관없이 니코틴 금단증상 및 기저 정신과 질환의 악화와 관련이 있습니다. 보고된 모든 환자들의 기저 정신과 질환을 알고 있었던 것은 아니며 모두 금연을 한 것도 아니었습니다.

이 약을 복용하는 환자들에서 혈관부종을 포함한 과민반응이 보고되었습니다(4. 일반적 주의 항 참조). 또한 스티븐스-존슨 증후군(Stevens-Johnson Syndrome) 및 다형 홍반과 같은 중대한 피부반응도 보고되었습니다(4. 일반적 주의 항 참조).

4. 일반적 주의

1) 오심은 챔픽스와 관련된 가장 흔한 이상 반응이며, 일반적으로 경증 ~ 중등증 이었으며 종종 일시적으로 나타났다. 그러나, 일부 환자에서는 수 개월 동안 지속되었습니다. 오심의 발생률은 용량의존적이며, 초기의 용량 적정은 오심의 발생률을 줄이는 데 유의하였습니다. 투여 첫 주의 용량 적정 이후 챔픽스 1 mg씩 1일 2회로 투여한 환자 중 약 30%에서 오심이 보고되었습니다. 챔픽스 0.5 mg씩 1일 2회로 투여한 환자에서 초기 적정 후 오심 발생률은 16%이었습니다. 12주간 챔픽스를 투여한 연구에서, 챔픽스 1 mg씩 1일 2회로 투여한 환자 중 약 3%가 오심으로 인해 투여를 중단하였습니다. 참을 수 없는 오심을 보이는 환자에서는 용량 감량을 고려해야 합니다.

2) 우발적 상해

시판후 조사 결과, 이 약을 복용한 환자에서 교통사고, 근접(near-miss) 교통사고 및 다른 우발적 상해가 보고되었습니다. 이중 일부는 운전이나 기계작동 중 졸림, 어지러움, 의식소실, 장애를 초래하거나 잠재적인 장애가 우려되는 집중력 저하가 나타났습니다. 따라서 환자들은 이 약이 환자들에게 어떻게 영향을 미칠 수 있는지 알기 전까지는 운전이나 기계작동 또는 다른 위험가능한 활동시 주의하여야 합니다.

3) 금연의 영향

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

4) 약물 남용 및 의존성

챔픽스를 투여한 임상 시험에서 1000명중 1명 미만에서 다행감이 보고되었고, 고용량 (2 mg 이상)에서 오심 및 구토 같은 위장관계 장애가 더 많은 빈도로 보고되었습니다. 임상 시험에서 치료 효과를 유지하기 위해 용량을 단계적으로 증가시킬 필요가 없었으며, 이것으로 내성이 생

기지 않음을 알 수 있습니다. 챔픽스의 갑작스런 투여 중단은 환자 중 최대 3%에서 나타난 수면 장애 및 과민성 증가와 관련이 있었습니다. 이것으로 일부 환자에서, 바레니클린 중독과는 관련 없는 경증의 신체적 의존성을 일으킬 수도 있음을 보여줍니다.

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

5) 금연과/또는 바레니클린이 환자들에게 어떤 영향을 미치는지 알기 전까지는 운전이나 기계 조작에 신중하도록 권고되어야 합니다.

6) 이 약을 복용하는 동안, 생생하거나 이상한 꿈을 경험할 수도 있음을 환자들에게 알려주어야 합니다.

7) 신경정신과 증상 및 자살경향성: 이 약의 복용 여부에 상관없이 금연은 니코틴 금단증상(우울, 초조)이나 기저정신과 질환의 악화와 관련될 수 있음을 환자들에게 알려주어야 합니다. 이 약을 복용하는 동안 금연을 시도한 일부 환자들은 자살관념, 자살시도, 자살행위 뿐만 아니라 우울증 및 조증을 포함한 기분변화, 정신병, 환각, 편집증, 망상, 살인관념(homicidal ideation), 적개심, 초조, 불안, 공황상태를 경험하였습니다. 만약 초조, 적개심, 우울증, 전형적이지 않은 행동변화 또는 자살관념, 자살행동을 보이는 경우에 환자들은 즉시 이 약의 복용을 중지하고 이러한 증상을 담당 의사에게 보고해야 합니다. 시판후 조사 결과, 이 약의 투약을 중단한 경우 이러한 증상은 대부분 없어졌으나 일부 지속된 예도 있으므로 증상이 완전히 사라질 때까지 추적조사가 이루어져야 합니다. 또한 환자들은 치료를 시작하기 전에 담당의사에게 정신과 질환의 과거 병력을 알려주어야 합니다.

8) 혈관부종 및 과민반응: 시판 후 조사 결과, 이 약을 복용한 환자에서 혈관부종을 포함한 과민반응이 보고되었습니다(3. 이상반응 항 참조). 임상적 증후로는 안면, 입(혀, 입술, 잇몸), 목(목구멍, 후두) 및 팔다리 부종이 나타났습니다. 이 중에는 호흡곤란으로 인해 응급 의료처치를 필요로 하는 생명이 위태로운 혈관부종도 드물게 보고되었습니다. 이러한 증상을 경험하는 환자들은 즉시 이 약의 투여를 중지하고 담당의사에게 알려야 합니다.

9) 중대한 피부반응: 시판 후 조사 결과, 이 약을 복용한 환자에서 드물게 스티븐스-존슨 증후군(Stevens-Johnson Syndrome) 및 다형홍반을 포함한 중대한 피부반응이 보고되었습니다(3. 이상반응 항 참조). 이러한 피부반응들은 생명을 위협할 수 있으므로 점막병변과 같은 피부발진 또는 다른 증후의 과민반응이 처음 나타났을 때 즉시 이 약의 투여를 중지하고 담당의사에게 알려야 합니다.

5. 상호작용

바레니클린의 디곡신, 와파린, 니코틴 경피제제, 부프로피온, 시메티딘, 메트포르민에 대한 약물 상호작용 임상 연구를 실시하였으며, 임상적으로 유의한 약물-약물간 상호작용은 없었습니다.

6. 임부에 대한 투여

1) Pregnancy Category C: 랫드 및 토끼에서 호박산바레니클린은 각각 15 mg/kg/일 및 30 mg/kg/일의 경구 용량 (사람에서 1 mg씩 1일 2회 투여시 AUC에 기초한 1일 최대 권장 노출정도의 36배 및 50배)까지 기형을 유발하지 않았습니다.

2) 비기형유발 작용

호박산바레니클린은 동물에 대한 생식독성시험에서 태자에 유해한 효과를 나타내었습니다. 임신한 토끼에 호박산바레니클린을 30 mg/kg/일 (사람에서 1 mg씩 1일 2회 투여시 AUC의 50배)의 용량으로 경구투여할때, 태자의 체중이 감소하였습니다. 이 감소는 10 mg/kg/일 (AUC에 기초한 사람의 1일 최대 권장 노출정도의 23배) 투여 후에는 나타나지 않았습니다. 또한, 호박산바레니클린을 투여한 임신 랫드의 새끼에서, 15 mg/kg/일 (사람에서 1 mg씩 1일 2회 투여시 AUC에 의한 1일 최대 권장 노출정도의 36배)로 경구 투여시, 수태능 감소와 청신경 놀람 반응의 증가가 나타났습니다.

3) 임부를 대상으로 한 적절하고 잘 대조된 임상 연구는 실시되지 않았습니다. 이 약으로 인한 잠재적인 유익성이 태아에 대한 잠재적인 위험성을 정당화시키는 경우에만 임신 중에 사용해야 합니다.

4) 분만

분만에 대한 캄픽스의 잠재적 영향은 알려진 바 없습니다.

7. 수유부에 대한 투여

이 약물이 모유로 이행되는지 알려져 있지 않지만, 동물 시험에서 바레니클린이 수유 중 인 새끼에게 이행할 수 있는 것으로 나타났습니다. 많은 약물이 모유로 이행되며 수유 중인 유아에서 캄픽스에 의한 중대한 이상 반응의 가능성이 있으므로, 수유부에 대한 이 약물의 중요성을 고려하여 수유 중단 또는 약물 중단 여부를 결정하여야 합니다.

8. 소아에 대한 투여

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

9. 노인에 대한 투여

1) 단회 및 반복 투여 약물 동태 연구에서, 7일간 16명의 건강한 노인 남성 및 여성 흡연자

(65 – 75세)에게 바레니클린 1 mg을 1일 1회 또는 1일 2회 투여시 약물 동태는 성인과 유사하게 나타났습니다. 노인과 성인 사이에 안전성 및 유효성은 전반적으로 차이가 없었으며, 다른 임상 경험으로 볼 때, 반응의 차이는 확인되지 않았으나, 일부 노인에서 감수성이 더 큰 것을 배제할 수는 없습니다.

2) 바레니클린은 대체로 신장을 통해 배설되는 것으로 알려져 있으므로, 신 기능 장애 환자에서 바레니클린에 대한 독성 반응의 위험이 더 클 수 있습니다. 고령자는 신장 기능이 저하될 가능성이 더 높으므로, 용량 선택에 주의를 기울여야 하며 신장 기능을 모니터링하는 것이 유용합니다.

3) 노인환자에서 용량 조절은 권장되지 않습니다.

10. 과량투여시의 처치

과량투여의 경우, 필요에 따라 표준 보조 요법을 실시해야 합니다.

말기 신장 질환 환자에서 바레니클린은 투석되는 것으로 나타났으나 과량 투여후 투석을 실시한 경험은 없습니다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관할 것

2) 의약품은 원래 용기에서 꺼내어 다른 용기에 보관하는 것은 의약품 오용에 의한 사고 발생이나 의약품 품질 저하의 원인이 될 수 있으므로 원래의 용기에 보관할 것

12. 기타

1) 발암성

CD-1 마우스 및 Sprague-Dawley 랫드에 장기간의 발암성 연구를 실시하였습니다.

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

2) 돌연변이원성

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

3) 생식능력 장애

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

4) 약물 남용 및 의존성

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

< 저장방법 및 사용기간 >

기밀용기, 15-30℃ 보관

사용기간: 제조일로부터 24개월

< 포장단위 >

0.5 mg : 11정

1 mg : 14정, 28정, 56정

※ 사용기간이 경과하였거나 변질 또는 오손된 제품은 약국, 병원, 의원, 도매상 개설자에 한하여 교환하여 드리오니 이와 같은 제품은 구입 유통 경로를 통해서 반송하여 주시기 바랍니다.

본 제품은 정부에서 고시한 소비자 피해보상규정에 의거 정당한 소비자의 피해에 대해 보상해 드립니다.

전화번호 (대표)02-317-2114

(수신자부담)080-022-1400

설명서 작성년월일 : 2007.3. 30

설명서 개정년월일 : 2009.9.24

K0909

수입판매원

한국화이자제약주식회사

서울시 중구 회현동 3가 1-11번지

계약 제조원

Pfizer Inc

New London, CT 06320, USA

위탁 제조원

Pfizer Manufacturer Deutschland GmbH

Heinrich Mack Strasse 35, Illertissen, Germany

가장 최근 개정된 제품설명서의 내용은 당사 홈페이지 (www.pfizer.co.kr)를 통해 확인하실 수 있습니다.

K0909