

변경 대비표

기 허가사항	변경 사항
1. ~ 11. <생략>	1. ~ 11. <기 허가사항과 동일>
<신 설>	<p>12. 전문가를 위한 추가 정보</p> <p>1) 약리작용</p> <p><u>졸피뎀타르타르산염의 활성성분인 졸피뎀은, 벤조디아제핀, 바르비투르 및 알려진 최면효과를 가진 다른 약물들과는 관련 없는 화학구조를 가진 수면제이다. 졸피뎀은 GABA-BZ 수용체 복합체와 반응하여 벤조디아제핀류의 약리학적 특성들 중 일부를 공유한다. 하지만 비선택적으로 모든 BZ 수용체들에 결합하는 벤조디아제핀류와는 다르게, 졸피뎀은 in vitro 상에서 $\alpha 1/\alpha 5$에 높은 결합률을 가지고 BZ1수용체에 우선적으로 결합한다. BZ1수용체에 대한 졸피뎀의 선택적 결합은, 동물시험에서 근이완 및 진경효과의 상대적 부재뿐만 아니라 이 약의 수면용량 임상시험에서의 깊은 수면단계 (3단계 및 4단계)의 보전을 부분적으로 설명한다고 할 수 있다.</u></p> <p>2) 약동학적 정보</p> <p><u>이 약의 약동학 프로파일의 특징은 건강한 피험자에서의 빠른 위장관 흡수 및 짧은 소실 반감기(T1/2)이다.</u></p> <p><u>45명의 건강한 피험자를 대상으로 이 약 5mg 및 10mg 을 투여한 단회투여, 교차 임상시험에서, Cmax는 각각 59(29-113), 121(58-272)ng/mL이었고, Tmax는 두 군 모두 1.6시간 이었다. 또한 이 약의 평균 소실 반감기는 각각 2.6(1.4-4.5), 2.5(1.4-3.8)시간 이었다. 이 약은 비활성 대사체로 전환되어 신장 배설을 통해 주로 제거된다. 이 약은 5-20mg 용량 범위에서 직선성을 나타낸다. 총 단백결합은 92.5±0.1% 로 나타났고, 이는 40-790 ng/mL 범위에서 용량에 관계없이 유지되었다. 젊은 성인에서 이 약 20mg을 2주간 밤에 투여하였을 때 축적되지 않았다.</u></p> <p><u>30명의 젊은 남성 피험자를 대상으로 이 약에 대한 음식물의 영향을 평가한 시험에서, 이 약 10mg을 공복상태에서 투여했을 때와 식사 20분 후 투여했을 때의 약동학을 비교하였다. 식사 후 투여하였을 때에 평균 AUC와 Cmax는 각각 15%, 25% 감소한 반면 평균 Tmax는 60% 증가하였다 (1.4→2.2시간). 반감기에 미친 영향은 없었다. 이 결과는, 빠른 수면 작용을 위해서 이 약을 식사와 함께 복용하거나 혹은 식사 직후 바로 복용하여서는 안 된다는 점을 시사한다.</u></p> <p>3) 임상시험 정보</p> <p>3-1) 일시적 불면증</p>

수면 시험실에서 1일째 밤에 일시적 불면증을 경험한 보통의 성인 462명을 대상으로 이 약 두 용량(7.5mg 또는 10mg)을 위약과 비교하는 이중맹검, 평행군, 단회 투여 임상시험이 실시되었다. 이 약을 투여한 두 용량군 모두는 위약군에 비해 수면잠복기, 수면기간, 깨어난 횟수의 객관적 측정 (수면다원검사) 에서 우월성을 입증하였다.

수면 시험실에서 첫 이틀 밤 동안 일시적 불면증을 경험한 보통의 노인 (평균연령 68세) 35명을 대상으로 이 약 4개 용량 (5, 10, 15, 20mg)을 위약과 비교하는 이중맹검, 교차투여, 2일간의 임상시험이 실시되었다. 모든 용량에서 이 약 투여군은 위약군에 비해 두 개의 주요 PSG 파라미터 (수면잠복기 및 효율) 및 모든 네 가지 주관적 결과 측정 (수면기간, 수면잠복기, 깨어난 횟수, 수면의 질)에서 우월성을 입증하였다.

3-2) 만성 불면증

이 약은 만성 불면증 (APA Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM-IVTR 에서 정의하는 원발성 불면증과 가장 유사) 치료를 위한 두 개의 대조 연구에서 평가되었다. 만성 불면증이 있는 성인 외래환자 75명을 대상으로 이 약 두 용량과 위약을 비교하는 이중맹검, 평행군, 5주 임상시험이 실시되었다. 수면잠복기 및 수면효율에 대한 객관적 측정 (수면다원검사)에서, 이 약 10mg 투여군은 첫 4주간의 수면잠복기와, 2주 및 4주째의 수면 효율에서 위약군에 비해 우월하였다. 깨어난 횟수는 이 약 두 용량 투여군과 위약군 간 유사하였다.

만성 불면증이 있는 성인 외래환자 141명을 대상으로 이 약 두 용량과 위약을 비교하는 이중맹검, 평행군, 4주 임상시험이 실시되었다. 이 약 10mg투여군은 위약군에 비해 4주 내내 수면잠복기에 대한 주관적 측정에서 우월하였고, 첫 1주간 총 수면 시간, 깨어난 횟수 및 수면의 질에 대한 주관적 측정에서도 우월하였다.

-
이 약을 투여한 임상시험들에서, 수면다원검사로 측정 한 수면시간 마지막 1/3 시간 동안의 불면의 증가는 관찰되지 않았다.

3-3) 진정제/수면제의 안전성과 관련된 임상시험정보

- 다음날 잔류 효과 : 이 약의 다음날 잔류효과는 일반 피험자가 참여한 7개의 임상시험에서 평가되었다. 성인에서의 3개 시험과 (일시적 불면증에 대한 phase advance model 임상시험 1개 포함) 노인에서의 1개 임상시험에서 DSST (Digit Symbol Substitution Test)로 관찰하였을 때, 위약군과 비교하여 이 약 투여군에서 적지만 통계적으로 유의한 활동 감소가 관찰되었다. 불면증을 가진 비-노인 환자를 대상으로 한 이 약의 임상시험에서, DSST, MSLT (Multiple Sleep Latency Test) 및 각성에 대한 환자의 평가로 평가하였을 때, 다음날 잔류효과는 관찰되지 않았다.

- 반동성 증상 : 이 약 투여 중단 후 밤중 수면을 평가한 시험들에서, 권장 용량을 투여하였을 때 반동성 불면증의 객관적 (수면다원검사) 증거는 관찰되지 않았다. 노인들에서 노인 권장 용량인 5mg 이상을 투여하였을 때, 치료 후 첫날 밤 수면 악화의 주관적 사례가 관찰되었다.

- 기억장애 : 성인을 대상으로 기억의 객관적 측정을 활용한 대조 임상시험들에서, 이 약의 투여 후 다음날 기억 장애가 일어난 일관적인 증거는 없었다. 하지만 이 약 10mg 및 20mg을 투여한 한 시험에서는, 약물 효과가 최대일 때 (투약 후 90분) 피험자에게 알려준 정보를 다음 날 아침에 다시 기억하는 데에 어려움을 겪는 현상이 나타났다 (즉, 이 피험자들은 선행성 건망증을 경험함). 또한, 주로 10mg 이상의 용량을 투여하였을 때, 이 약의 투여와 관련된 선행성 건망증에 대한 이상반응 데이터가 있다.

- 수면단계에 대한 영향 : 각 수면단계에서의 수면시간 비율을 측정한 시험들에서, 이 약은 일반적으로 각 수면단계를 유지함이 관찰되었다. 권장용량 투여 시, 3단계 및 4단계(깊은 수면)의 수면시간을 위약군과 비교하였을 때, 일관적이지 않은 사소한 REM (paradoxical) 수면의 변화가 있었을 뿐, 유사하였다.

4) 비임상 독성시험정보

발암성, 돌연변이성, 불임성

- 발암성 : 이 약을 4, 18, 80mg base/kg 용량으로 2년동안 마우스 및 랫드에게 경구투여 하였다. 마우스에서, 이 용량은 mg/m²기준으로 사람 최대 투여 권장량 (MRHD, Maximum Recommended Human Dose)인 10mg/day (졸피뎀 base로 약 8mg/day에 해당)의 각 2.5, 10, 50배에 해당한다. 랫드에서, 이 용량은 mg/m²기준으로 사람 최대 투여 권장량 (MRHD, Maximum Recommended Human Dose)의 각 5, 20, 100배에 해당한다. 마우스에서 발암 가능성의 증거는 관찰되지 않았다. 랫드에서 중간, 고용량 투여 시 신장암 (지방종, 지방육종)이 관찰되었다.

- 돌연변이성 : invitro유전독성시험(박테리아를 이용한 복귀돌연변이시험, 마우스 림프종시험, 염색체이상 시험) 및 invivo유전독성시험(마우스 소핵시험) 결과, 음성이었다.

- 불임성 : 이 약을 랫드에게 4, 20, 100mg base/kg/day 용량으로 교미 전 및 교미 중 경구투여하고, 암컷에게 분만 후 25일까지 지속적으로 투여하였을 때, 가장 고용량군에서 불규칙적인 발정주기와 길어진 성교 전 간격이 관찰되었다. 이러한 현상이 나타나지 않는 용량은 mg/m²기준으로 MRHD의 약 24배였다. 모든 용량의 시험에서 불임은 관찰되지 않았다.

5) 환자 상담 시 고려사항

- 환자 및 환자의 가족들에게 이 약의 유익성 및 위해성에 대해 알려주십시오.
- 환자에게 '환자용 설명서'가 있음을 알려주고, 치료 시작 전 및 재처방 시 읽게 하십시오.
- 치료 시작 전에 먼저 '환자용 설명서'를 검토하십시오.
- 환자 및 간병인에게 이 약은 처방대로만 복용해야 함을 알려주십시오.

중추신경 억제 효과 및 다음날 활동의 지장

- 이 약은 다음날 활동의 지장을 줄 수 있으며, 처방 지시사항을 따르지 않는다면 이러한 위험성이 증가될 수 있음을 환자에게 설명하십시오.
- 투약 후 운전이나 분명한 정신 상태를 요하는 작업을 하기까지 적어도 8시간 동안의 휴식이 필요함을 환자에게 설명하십시오.
- 완전히 잠에서 깨어났다는 느낌이 들어도 활동에 지장을 줄 수 있음을 환자에게 알려주십시오.

중증의 아나필락시스 반응 및 유사아나필락시스반응

- 환자에게 아나필락시스 반응 및 유사아나필락시스반응이 나타날 수 있음을 알리십시오.
- 이러한 반응에 대한 징후 및 증상을 알려주고, 이 증상이 나타났을 경우 즉시 치료를 받아야 함을 환자에게 알리십시오.

수면운전 및 기타 복합 행동

- 환자와 가족들에게 수면진정제는 비정상적인 생각과 행동변화를 유발시킬 수 있음을 설명하십시오. 이러한 현상에는 수면 운전 및 완전히 깨지 않은 상태에서의 기타 복합 행동 (음식준비 및 먹기, 전화하기, 성관계 등)이 포함됩니다.
- 이러한 증상 중 어느 한가지라도 나타날 경우, 즉시 처방의와 상담하도록 환자에게 설명하십시오.

자살

- 자살에 관한 생각이 들 경우 즉시 처방의와 상담하도록 환자에게 설명하십시오.

알코올 및 다른 약물

- 환자에게 알코올 섭취량, 현재 복용 중인 전문의약품 또는 일반의약품에 관해 질문하십시오.
- 환자에게 저녁이나 취침 전 술을 마셨다면 이 약을 복용하지 말 것을 알리십시오.

내성, 남용, 의존성

- 자의대로 이 약의 용량을 증가시키면 안되며, 만약 약의 효과가 없다고 생각될 경우 처방의와 상담을 하도록 환자에게 설명하십시오.

복용 방법

- 이 약은 취침 직전에 복용해야 하고, 일어나 다시 활동하기 전까지 7~8시간의 충분한 수면을 취할 수 있을 경우에만 복용하도록 설명하십시오.

- 식사와 함께 혹은 식사 직후에 이 약을 복용하지 않도록 설명하십시오..

만약 저녁에 술을 마셨다면 그날 밤에는 이 약을 복용하지 말아야 함을 환자에게 설명하십시오.