

신경계	-	두통, 졸림, 어지러움	머리가 멍함, 미각이상, 실신
일반 질환	-	피로/권태감/무력증	기슴불편함, 흉통
대사 및 영양	-	식욕감소/식욕부진	식욕 증가
피부/피하 조직	-	가려움, 발진	-
호흡기/흉부/종격	-	-	호흡근과, 가래증가
근골격계 및 결합조직	-	-	근육통
면역계	-	-	잇몸 부종
생식기계 및 유방	-	-	유두 통증

중대한 유해사례 발현율은 0.1%(4명, 7건)로, 불면증, 불안, 비정상성 사교, 신경영, 실신, 폐렴악화, 동맥혈액이 각 1건씩 보고되었다. 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응 발현율은 0.05%(2명, 4건)로, 불면증, 불안, 비정상성 사교, 실신이 각 1건이었다.

예상하지 못한 유해사례 발현율은 0.22%(8명/3.719, 9건)로, 머리가 멍함 2건, 공무기 과잉, 신경영, 가래증가, 폐렴악화, 동맥혈액, 유두통증, 약성신물음약화가 각 1건씩 보고되었다. 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응은 0.13%(5명, 5건)로, 머리가 멍함 2건, 공무기 과잉, 가래증가, 유두통증이 각 1건이었다.

재심사 기간 동안 국내 자발적 유해사례가 총 636건(1)이 보고되었으며, 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응이 674건 보고되었다. 이 중 중대한 유해사례로 의심, 우울증, 어지러움, 복통, 불면증, 불안, 호흡근관, 피로/권태감/무력증 등이 있었고, 예상하지 못한 유해사례로 효과부족, 머리가 멍함, 불쾌한 느낌, 정신적 고통, 탈모, 가래증가, 기역이상, 발한, 상태악화, 자극, 자절감, 혈압감소, 혈압상승 등이 보고되었다. 이는 불확실한 규모의 인공집단으로부터 보고되었으므로, 그 빈도 및 이 약과의 인과관계를 확실하 추정하기는 어렵다.

국내 재심사 유해사례와 자발적 부작용 보고자료를 재심사종료시점에서 통합 평가한 결과, 유해사례가 보고된 다른 의약품에서 발생한 유해사례에 비해 통계적으로 유의하게 많이 보고된 유해사례는 다음과 같이 나타났다. 다만, 이로써 곧 해당성분과 다음의 유해사례간에 인과관계가 입증된 것을 의미하는 것은 아니다.

- 중추 및 말초신경계 장애: 과다근육긴장증

- 위장관계 장애: 위궤양

11) 주요 우울장애에 환자에 대한 임상시험

(1) 이 약은 무작위, 이중맹검, 위약대조 시험에서 안정적으로 항우울제를 투여 받고 있고/또는 지난 2년 이내에 주요 우울증 사건을 경험한 후 성공적으로 치료받은, 주요 정신장애가 없는 우울증 환자(DSM-IV-TR) 525명을 대상으로 평가되었다. (2) 이 약을 투여한 환자에서 가장 흔하게(>10%) 나타난 이상반응은 오심(이 약 27.0% 대 위약 10.4%), 두통(16.8% 대 11.2%), 비정상적인 골(13.3% 대 8.2%), 불면증(10.9% 대 4.8%) 및 과민성(10.9% 대 8.2%)이었다. 또한, 어느 한쪽의 투여군에서는 2% 이상의 환자에서 보고된 정신과적 이상반응은 다음과 같다(이 약 또는 위약 투여군 각각): 불안(7.0% 대 9.3%), 초조성(6.6% 대 4.1%), 우울증(6.6% 대 4.8%), 긴장성(3.3% 대 3.0%), 우울한 기분(2.7% 대 3.7%), 수면장애(2.7% 대 1.5%), 작게심(2.0% 대 0.4%) 및 안절부절(2.0% 대 1.9%). 이 약과 위약 투여군 사이에 정상화된 평가자별 차이는 확인되었지만, 평가자별 집단 중 두 치료군 중 어느 군에서도 우울증의 전반적인 악화는 나타나지 않았다.

(3) 치료기간 및 비치료 추적조사 기간 동안 자살 관련 및/또는 자살 시도를 보인 환자의 비율은 이 약과 위약군 간에 유사하였다(치료기간 중 각각 6.0% 및 7.5%, 비치료 추적조사기간 동안 각각 6.2% 및 5.8%). 고의적인 자해/자살 시도일 수 있는 행위 1 건이 위약군의 일곱을 넘은의 기행력이 있는 환자에서 두루 걸쳐 7일째에 보고되었다. 이 약 투여군에서 시험약의 최종 투여 후 70일 이내에, 불만요청 과량투여에 의해 사망한 1명의 환자에서 자살의 가능성도 배제할 수 없다.

12) 안정형 정신분열병 또는 분열정동장애에 환자에 대한 임상시험

(1) 하나의 이중맹검 시험에서 항정신병약물 투여 중인 안정형 정신분열병 또는 분열정동장애가 있는 128명의 흡연자가 이 약(1mg 1일 2회 투여) 또는 위약투여군에 21로 무작위 배정되었으며, 12주와 12주기간과 12주의 비치료 추적조사를 통해 이 약의 약성과 내약성이 평가되었다.

(2) 이 약을 투여받은 환자에서 가장 흔하게 나타난 이상반응은 오심(이 약 23.8% 대 위약 14.0%), 두통(10.7% 대 18.6%) 및 구토(10.7% 대 9.3%)이었다. 신경정신과적 이상반응 중에서 어느 치료군도든 5% 이상의 환자에서 보고된 이상반응 중, 위약군보다 이 약 투여군에서 더 높은 비율로 보고된 유일한 이상반응은 불면증이었다(9.5% 대 4.7%).

(3) 전전적요, 어느 한 치료군에서도 정신질환의 최초로 평가된 질병병증상의 악화는 없었으며, 추적례도 징후에서도 전반적인 변화는 없었다.

(4) 등록 전(생애동안의 이력) 및 활성 치료기간 후(최초 약물 투여 후 33일째에서 85일까지), 자살관념 또는 자살시도는 위약군과 비교하여 이 약 투여군에서 더 많이 보고되었다. 활성 치료기간 동안, 자살관념 시간의 빈도는 이 약 투여군과 위약군간 유사하였다(각각 11% 대 9.3%). 자살 관련 사건 환자의 비율은 활성 치료기간과 비치료 기간을 비교할때도 이 약 투여군에서 변화가 없었다. 위약군의 경우에는 비치료 기간에서 더 낮았다. 자살시도가 성공한 사례는 없었으며, 이 약 투여군에서 이전에 여러 차례의 유사한 시도를 한 이력이 있었던 환자에서 1건의 자살시도가 있었다. 본 하나의 금연 연구로부터 얻은 제한적 자료는 명확한 결론을 도출하기에 충분하지 않다. 하지만, 이들 자료가 안정형 정신분열병 또는 분열정동장애에 환자에 이 약을 투여하는 자살경향성을 유발하거나 악화시킨다는 것을 시사하지는 않는다.

5. 일반적주의

1) 임상시험 및 국외 시판 후 조사에서 이 약을 투여한 환자에서 발작이 보고되었다. 몇몇의 환자는 발작의 기행력이 없었으나 다른 환자들은 회화하거나 조짐이 잘린 발작을 경험한 적이 있었다. 대부분의 경우, 발작은 치료 시작 첫 달 이내에 발생하였다. 발작의 기행력이 있는 환자 또는 발작의 역치를 높출 수 있는 요인을 가지고 있는 환자의 경우, 이 약을 처방하기 전에 잠재적 위험성이 잠재적 유익성을 상충하는지 평가해야한다. 만약 이 약을 투여하는 동안 발작을 경험한다면 환자는 즉시 이 약의 투여를 중지하고 담당의사에게 알려야 한다.

2) 오심은 이 약과 관련된 가장 흔한 이상반응이며, 일반적으로 경증 - 중증증 있었으며 종종 일시적으로 나타났다. 그러나, 일부 환자에서는 수 개월 동안 지속되었다. 오심의 발생률은 용량의존적이며, 초기의 용량 적정은 오심의 발생률을 줄이는 데 유용하였다. 투여 첫 추의 용량 적정 이후 이 약 1mg/kg 1일 2회로 투여한 환자 중 약 30%에서 오심이 보고되었다. 이 약 0.5mg/kg 1일 2회로 투여한 환자에서 초기 적정 후 오심 발생률은 16%이었다. 12주간 이 약을 투여한 연구에서, 이 약 1mg/kg 1일 2회로 투여한 환자 중 약 3%가 오심으로 인해 투여를 중단하였다. 침을 삼을 수 없는 오심을 보이는 환자에서는 용량 강감을 고려하여야 한다.

3) 유발성 성애

시판 후 조사 결과, 이 약을 복용한 환자에서 교통사고, 근전(near miss) 교통 사고 및 다른 우발적 상해가 보고되었다. 이중 일부는 운전이나 기계작동 중 졸림, 어지러움, 의식상실, 장애를 초래하거나 잠재적인 장애가 우려되는 집중력 저하가 나타났다. 따라서 환자들은 이 약이 환자들에게 어떻게 영향을 미칠 수 있는지 알기 전까지는 운전이나 기계작동 또는 다른 유발가능한 활동시 주의하여야 한다.

4) 금연의 영향

이 약의 투여를 동반하거나 동반하지 않은 금연에 의한 생리학적 변화로 일부 약물의 약물 동태 또는 약력학이 바뀔 수 있으며, 이 경우 용량 조절이 필요할 수 있다. (예, 테오피린, 와파린, 인슐린)

5) 약물 남용 및 의존성

(1) 이 약을 투여한 임상 시험에서 1,000명 중 1명 미만에서 다형강이 보고되었고, 고용량 (2mg 이상)에서 오심 및 구토 같은 위장장애 장애가 더 많은 빈도로 보고되었다. 임상 시험에서 치료 효과를 유지하기 위해 용량을 단계적으로 증가시킬 필요가 없었지만, 이것으로 내성이 생기기 않을을 알 수 있다. 이 약의 갑작스러운 투여 중단은 환자 중 최대 3%에서 나타난 수면 장애 및 과민성 증가와 관련이 있었다. 이것으로 일부 환자에서, 이 약이 중독에는 관련 없는 경증의 신체적 의존성을 일으킬 수도 있음을 보여준다.

(2) 사람의 약물남용 경향에 대한 실험실적 연구에서, 이 약 1mg 2회 투여 후 흡연자에서 유의하게 궁정적이거나 부정적인 주관적 반응이 나타나지 않았다. 비흡연자에서, 이 약 1mg은 일부 궁정적인 주관적 효과를 증가시켰으나, 부정적인 효과, 특히 우울한 증가를 동반하였다. 이 약 3mg 2회 경구 투여시, 흡연자 및 비흡연자에서 일반적으로 불쾌한 주관적 반응을 일으켰다.

(3) 치료 종료 시, 이 약의 중단은 최대 3%의 환자에서 과민성 흡연 증후, 우울증 및/또는 불면증의 증가와 연관되었다.

6) 금연과/또는 이 약의 환자들에게 어떤 영향을 미치는지 알기 전까지는, 운전이나 기계작동에 상충하도록 권고되어야 한다.

7) 이 약을 복용하는 동안, 생생하거나 이상한 꿈을 경험할 수도 있음을 환자들에게 알려주어야 한다.

8) 신경정신과 증상 및 자살경향성

이 약의 용용 여부에 상관없이, 금연은 니코틴 금단증상을 유발하거나 가중시키고도 질환의 악화과 관련될 수 있음을 환자들에게 알려주어야 한다. 이 약을 복용하는 동안 금연을 시도한 일부 환자는 자살관념, 자살시도, 자살행동뿐만 아니라 우울증도 증증을 포함한 기분변화, 정신병, 환각, 편집증, 망상, 살인관념(homicidal ideation), 작게심, 불안, 공황병상을 경험하였다. 만약 초조, 작게심, 우울한 기분, 전형적이지 않은 행동 및 사고변화 또는 자살관념, 자살행동을 보이는 경우에 환자들을 즉시 이 약의 복용을 중지하고 이러한 증상을 담당의사에게 보고해야 한다. 시판 후 조사 결과, 이 약의 투약을 중단한 경우 이러한 증상은 대부분 전에 없었으나 일부 지속된 예도 있으므로 증상이 완전히 사라질 때까지 추적조사가 이루어져야 한다. 또한 환자들은 치료를 시작하기 전에 담당의사에게 정신과 질환의 과거 병력을 알려주어야 한다.

정신과 질환 병력이 없는 환자 코호트(N=3,912)와 정신과 질환 병력이 있는 환자 코호트(N=4,003)를 대상으로 실시된 무작위, 이중눈가림, 활성 및 위약 대조 군에서 이 약의 신경정신과적 안전성이 평가되었다. 이 약은 정신과 질환 병력이 없는 환자에서 불안, 우울증, 비정상적인 EEG, 작게심, 초조, 공격성, 망상, 환각, 살인관념, 종종, 공황, 과민성(irritability)으로 구성된 복합하고 변수에서 임상적으로 유의한 신경정신과적 이상사례 발생 증가와 연관되지 않았다. 정신과 질환 병력이 있는 환자 코호트에서 정신과 질환 병력이 없는 환자 코호트와 비교시 각 치료군에서 더 많은 이상사례가 보고되었고, 복합하고 변수 이상사례 발생은 위약과 비교시 활성치료군에서 더 높게 나타났다. 위약 대비 위험차(RDs)(95%CI)는 이 약에서 2.7% (-1.0(-)0.5, 5.4), 부프로피온에서 2.2% (-0.5, 4.9) 그리고 니코틴 경피흡수제에서 0.4% (-2.2, 3.0)로 나타났다. 중대한 신경정신과적 이상사례는 정신과 질환 병력이 없는 환자 코호트의 경우 이 약 치료군 0.1% 중, 위약 치료군 0.4%에서 보고되었고, 정신과 질환 병력이 있는 환자 코호트의 경우 이 약 치료군 0.6%에서 보고되었으며, 이 중 0.5%가 정신과 입원과 관련되었다. 위약치료군에서 중대한 신경정신과적 이상사례는 0.6%로 발생하였고, 이 중 0.2%는 정신과 입원을 필요로 하였다.

9) 혈관부종 및 과민반응

시판 후 조사 결과, 이 약을 복용한 환자에서 혈관부종을 포함한 과민반응이 보고되었다(4, 이상반응 항 참조). 임상적 증후로는 인면, 입혀, 입술, 잇몸), 목목구멍, 후두) 및 팔다리 부종이 나타났다. 이 중에는 호흡관으로 인해 응급 의처치를 필요로 하는 생명이 위태로운 혈관부종도 드물게 보고되었다. 이러한 증상을 경험하는 환자들은 즉시 이 약의 투여를 중지하고 담당의사에게 알려야 한다.

10) 중대한 피부반응

시판 후 조사 결과, 이 약을 복용한 환자에서 드물게 스티븐스-존슨 증후군 (Stevens-Johnson Syndrome) 및 다형홍반을 포함한 중증의 피부반응이 보고되었다(4, 이상반응 항 참조). 이러한 피부반응들은 생명을 위협할 수 있으므로 적발변화과 같은 피부반응이나 발진, 또는 다른 중증의 과민반응이 처음 나타났을 때 즉시 이 약의 투여를 중지하고 담당의사에게 알려야 한다.

11) 실험관계 시간

안정형 실험관계 질환 환자를 대상으로 한 금연 시험과 15건의 임상시험에 대한 메타분석에서 일부 실험관계 시간의 위약군에 비해 이 약 투여 환자들에서 더 빈번하게 보고되었다. 환자들은 실험관계 질환의 증상이 새롭게 나타나거나 악화되면 담당의사에게 알리고, 실험관계이나 뇌출증의 징후 및 증상을 경험할 경우에는 즉시 진료를 받도록 지도 받아야 한다. 이 약의 위험은 실험관계 질환을 가진 흡연자들이 이 약을 사용함으로써 얻는 이득과 비교하여 신중히 고려되어야 한다(4, 이상반응 항 참조).

6. 상호작용

1) 이 약의 특성 및 현재까지의 임상 경험을 토대로 하여 이 약의 디곡신, 와파린, 니코틴 경피제제, 부프로피온, 시메티딘, 메트로프린에 대한 약물 상호작용 임상 연구를 실시하였으며, 임상적으로 유의한 약물 상호작용은 없었다. 이 약 또는 아래에 열거된 병용약물의 용량조절은 필요치 않다.

2) In vivo 시험에서 이 약이 시토크롬 P450 효소를 저해하지 않는 것으로 입증되었다. 저해 여부에 대해 검토된 P450 효소는 다음과 같다: 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5. 또한, in vitro 시험 간세포에서 이 약은 시토크롬 P450 효소 1A2 과 3A4의 활성을 유도하지 않는 것으로 관찰되었다. 또한, 이 약 대사는 이 약 체구의 10% 미만을 차지하므로, 시토크롬 P450 계에 영향을 미치는 것으로 알려진 활성 물질들이 이 약의 약동학을 변화시킬 가능성은 낮으며, 따라서 이 약의 용량 조절은 필요치 않다.

3) In vitro 시험에서, 이 약의 산성에서의 농동 분배는 사람 유기 양이온 수송체인 OCT2에 의해 매개되는 것으로 입증되었다. 이 약의 전노출 증가가 임상적으로 의미 있을 것으로 예상되지 않기 때문에, OCT2 저해와/또는 병용 투여 시 이 약의 용량 조절은 필요치 않다(이래 시메티딘과의 상호작용 항 참조).

4) In vitro 시험에서, 이 약이 치료 농도에서 사람의 신장 수송 단백질을 저해하지 않는 것으로 입증되었다. 따라서 신장 분비를 통해 제거되는 약물(예, 메트로프린 - 아래 참조)이 이 약에 의해 영향을 받을 가능성은 낮다.

5) 메트로프린 : 이 약(1mg 1일 2회)은 OCT2의 기질인 메트로프린(500mg 1일 2회)의 약동학에 영향을 미치지 않았다. 메트로프린은 이 약의 약동학에 영향을 미치지 않았다.

6) 시메티딘 : OCT2 저해제인 시메티딘(300mg 1일 4회)과 이 약(2mg 2회 투여)의 병용 투여 시, 이 약의 신장 청소율 감소로 인해 이 약의 전신노출이 29% 증가되었다.

7) 디곡신 : 이 약(1mg 1일 2회)은 1일 0.25mg 투여된 디곡신의 정상상태(steady-state) 약동학을 변화시키지 않았다.

8) 와파린 : 이 약(1mg 1일 2회)은 (R, S) 와파린 25mg 2회 투여에 대한 약동학을 변화시키지 않았다. 프로트롬빈 시간(PT/INR)은 이 약에 영향을 받지 않았다. 금연 자체는 와파린의 약동학에 변화를 가져올 수 있다.

9) 알코올 : 알코올이 이 약의 잠재적 상호 작용에 대한 임상 자료는 제한적이다. 국외 시판 후 조사 결과, 이 약을 투여한 일부 환자에서 알코올을 섭취 시 나타나는 효과의 증가가 보고되었다. 일부 사례에서는 비정상적이고 때때로 공격적인 행동이 보고되었으며 이러한 행동들은 자주 기역상실을 동반하였다. 따라서 이 약이 알코올에 대한 저항성에 영향을 미치는지 여부를 알기

전까지는 환자에게 이 약을 투여하는 동안 알코올의 섭취는 최소로하거나 피할 것을 권장해야 한다.

10) 기타 금연 요법과의 사용

(1) 부프로피온 : 이 약(1mg 1일 2회)은 부프로피온(150mg 1일 2회)의 정상상태(steady-state) 약동학을 변화시키지 않았다.

(2) 니코틴 대체 요법(NRT): 흡연자(N=24)를 대상으로 이 약(1mg 1일 2회)과 NRT(정기 21mg/day)를 12일 동안 병용 투여했을 때, 시험의 마지막 날 측정된 평균 수축기 혈압의 통계적으로 유의한 감소(평균 2.6mmHg)가 있었다. 본 시험에서는 오심, 두통, 구토, 어지러움, 소화불량, 피로의 발생률이 NRT 단독보다 병용군에서 더 높았다.

(3) 다른 금연 요법들과의 병용 투여 시 이 약의 안전성과 유효성은 연구되지 않았다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부에 대한 투여

(1) 시험에서 1mg/kg 1일 2회 투여시 AUC에 기초한 1일 최대 권장 노출정도의 36배 및 50배의 용량을 랫드 및 토끼에게 각각 투여하였을 때 기행을 유발하지 않았다. (13, 기타항 참조).

(2) 동물 시험에서 생식독성이 나타내지(13, 기타항 참조). 예방적 조치로써, 이 약은 임부에 투여하지 않는 것이 바람직하다. 임신 코호트 연구에서, 임신 중에 흡연한 모체로부터 태어난 신생아(7,784(2명)), 임신 중 흡연 모체의 자궁 내에서 이 약에 노출된 신생아(335명) 및 비흡연 모체에서 태어난 신생아(806,438명)를 대상으로 출산 전 - 후 안전성을 비교 평가하였다. 그 결과, 선천기형(이 약 노출 군 3.6% vs. 비노출 군 4.3%), 사산(0.3% vs. 0.5%), 조산(7.5% vs. 7.9%), 부당량태아(12.5% vs. 17.1%) 및 조기양막파수(3.6% vs. 5.4%) 등 출산 전 - 후 유해사건 발생률은 임신 중 흡연 모체에서 태어난 신생아 군에 비해 이 약 노출군에서 낮게 나타났다.

(3) 본안애에 대한 이 약의 잠재적 영향은 알려진 바 없다.

2) 수유부에 대한 투여

이 약물이 모유로 이행되는지 알려지지 있지 않지만, 동물 시험에서 이 약이 수유 중 인 새끼에게 이행할 수 있는 것으로 나타났다. 많은 약물이 모유로 이행되다 수유 중인 유아에서 이 약에 의한 중대한 이상반응의 가능성이 있으므로, 수유부에 대한 이 약물의 중요성을 고려하여 수유 중단 또는 약물 중단 여부를 결정하여야 한다.

8. 소아에 대한 투여

소아에서 이 약의 유효성은 입증되지 않았으므로, 이 약의 투여는 권장되지 않는다.

만 12-19세 312명을 대상으로 실시한 무작위, 이중맹검, 위약대조 임상시험에서 이 약의 안전성 및 유효성이 평가되었다. 환자들은 비레니클린 또는 위약군에 무작위 배정되어 12주의 투여기간 후 40주의 비치료기간을 거쳤으며 연령에 따른 적절한 상단이 제공되었다. 시험결과에 따르면, 만 12-19세 환자에서 비레니클린 투여는 위약과 비교하여 투여 9-12주 금연 지속률(continuous abstinence rates, CAR)의 향상을 보이지 않았다. 해당 시험에서 이 약의 안전성 프로파일은 성인 연구에서도 유사하였다.

9. 고령자에 대한 투여

1) 단회 및 반복 투여 약물 동태 연구에서, 7일간 16명의 건강한 고령 남성 및 여성 흡연자 (65 - 75세에게 이 약 1mg을 1일 1회 또는 1일 2회 투여 시 약물 동태는 성인과 유사하게 나타났다. 고령자와 성인 사이에 안전성 및 유효성은 전반적으로 차이가 없었으며, 다른 임상 경험으로 볼 때, 반응의 차이는 확인되지 않았으나, 일부 고령자에서 감수성이 더 큰 것을 배제할 수는 없다.

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

3) 정상 신기능을 가진 고령자(65 - 75세에서 이 약의 약동학은 젊은 성인과 유사하게 나타나므로 따로 용량 조절이 필요하지 않다. 그러나, 중추 신경계 장애가 있는 고령자에서는 용량 조절이 권장된다.

10. 과량투여시의 처치

1) 시판 전 임상 시험에서 보고된 과량 투여의 사례는 없었다.

2) 과량투여의 경우, 필요에 따라 표준 보조 요법을 실시해야 한다.

3) 알기 신장 질환 환자에서 이 약은 투석되는 것으로 나타났으나 과량 투여후 투석을 실시한 경험은 없다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

2) 의약품용 원래 용기에 깨어지 다른 용기에 보관하는 것은 의약품 용도에 의한 사고 발생이나 의약품 품질 저하의 원인이 될 수 있으므로 원래의 용기에 보관한다.

12. 약물동태동성시험 정보

가. 시험약 노코팅정(밀리그램(비레니클린)옥살산염수화물[한미약품주])과 대조약 헵믹스정(밀리그램(비레니클린테라트르산염[한국화이자제약(주)] 2x2 교차시험으로 각 1명의 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구투여하여 27명의 혈장 중 비레니클린을 측정할 결과, 비교평가항목(AUC, C_{max})을 로그 변환하여 통계처리 하였을 때, 평균치 차의 90%신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였다.

구분	비교평가항목		참고평가항목		
	AUC _{0-96hr} (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/ml)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)	
대조약	헵믹스정(밀리그램(비레니클린테라트르산염) [한국화이자제약(주)])	97,68±18,96	4,459±0,826	2,00(1,00~4,00)	16,68±2,64
시험약	노코팅정(밀리그램(비레니클린)옥살산염수화물) [한미약품(주)]	97,10±20,75	4,541±1,130	2,00(0,50~5,00)	16,55±3,12
90%신뢰구간* (기준: log0.8~log1.25)		log 0,9540~1,0282	log 0,9626~1,0610	-	-
(AUC, C _{max} , t _{1/2} 평균값±표준편차, T _{max} :중앙값(범위), n=27)					
AUC: 투약시간당 최종혈중농도 정량시간 1까지의 혈중농도-시간곡선하면적					
C _{max} : 최고혈중농도					
T _{max} : 최고혈중농도 도달시간					
t _{1/2} : 말단 소실 반감기					
* 비교평가항목치를 로그변환한 평균치 차의 90%신뢰구간					

나. 의약품동등성시험준 제조제형(에)에 대해, 시험약 노코팅정0.5밀리그램(비레니클린)옥살산염수화물[한미약품(주)]은 대조약 노코팅정(밀리그램(비레니클린)옥살산염수화물) [한미약품(주)]과의 비교용출시험자료를 제출하였으며, 대조약과 용출양상이 동등하였다. 이에 따라 해당 자료로서 생물학동등성을 입증하였다.

13. 기타

1) 비임상 안전성 자료

(1) 발암시험

CD-1 마우스 및 Sprague-Dawley 랫드에 장기간의 발암성 연구를 실시하였다. 이 약을 2년간 20mg/kg/일(AUC에 기초한 시험의 1일 최대 권장 노출정도의 47배까지) 경구 위약 투여한 마우스에서 발암성의 증가는 없었다. 랫드에 비레니클린 (1.5 및 15mg/kg/일을 2년간 경구 위약 투여시, 수컷 랫드에서(용량기준, 생체중량 65(마리씩), 갈색지방 종양의 발생이 중간 용량(중량 1건, 5mg/kg/일, AUC에 기초한 시험의 1일 최대 권장 노출정도의 23배) 및 최고 용량(중량 2건, 15mg/kg/일, AUC에 기초한 시험의 1일 최대 권장 노출정도의 67배)에서 증가하였다. 이 결과가 사람에게 어떤 임상적 관련성을 가지는지에 대해서는 확인되지 않았다. 암컷 랫드에서 발암성의 증가는 없었다.

(2) 돌연변이원성

대수 시험에서, 이 약은 대사 활성화를 동반하거나 동반하지 않는 경우 유전 독성을 보이지 않았다. Ames 박테리아 복귀돌연변이 시험, 포유류 CHO/HGPRT 시험, 랫드의 골수에서 in vivo 세포 유전 이상 시험, 사람의 림프구에서 in vitro 세포유전 이상 시험.

(3) 생식능력 장애

수컷 또는 암컷 Sprague-Dawley 랫드에게 호박산비레니클린을 15mg/kg/일 (1mg/kg 1일 2회 투여한 AUC에 기초한 시험의 1일 최대 권장 노출정도의 각각 67 및 36배까지) 투여하였을 때 생식능력 장애의 증가는 없었다. 그러나, 호박산비레니클린을 15mg/kg/일을 2년간 경구 위약 투여한 AUC에 기초한 시험의 1일 최대 권장 노출정도의 36배) 투여한 임신 실험의 태아에서 생식능력의 감소가 나타났다. 3mg/kg/일 (1mg/kg 1일 2회 투여한 AUC에 기초한 시험에서의 1일 최대 권장 노출정도의 9배) 경구 투여한 암컷 랫드의 태아에서 생식능력의 감소는 명확하지 않았다.

(4) 기형형성

랫드 및 토끼에서 호박산비레니클린은 각각 15mg/kg/일 및 30mg/kg/일(사람에서 1mg/kg 1일 2회 투여시 AUC에 기초한 1일 최대 권장 노출정도의 36배 및 50배의 용량으로) 경구투여할 때, 기형을 유발하지 않았다. 그러나 같은 시험에서 태아에 이상반응을 보였다. 임신한 토끼에게 호박산비레니클린을 30mg/kg/일(사람에서 1mg/kg 1일 2회 투여시 AUC에 기초한 시험의 1일 최대 권장 노출정도의 50배)의 용량으로 경구투여 시 태아의 체중이 감소하였으나, 10mg/kg/일(사람에서 1mg/kg 1일 2회 투여시 AUC에 기초한 시험의 1일 최대 권장 노출 정도의 23배) 투여 후에는 감소하지 않았다. 또한, 임신한 암컷에게 호박산비레니클린을 15mg/kg/일(사람에서 1mg/kg 1일 2회 투여시 AUC에 기초한 시험의 1일 최대 권장 노출정도의 36배)로 경구 투여시, 수태는 감소와 정신정 놀람 반응의 증가가 나타났다.

2) 약물 남용 및 의존성

실지류를 대상으로 한 동물시험에서 이 약은 니코틴에 의해 나타나는 행동학적 반응을 나타내었다. 생리식용성을 니코틴과 구별하도록 훈련받은 랫드에서 이 약은 니코틴에 대해 완전한 일반화를 나타내었다. 자가투여 시험에서 니코틴을 이 약으로 대체하는 정도는 시험 스케줄의 난이도에 좌우되었다. 쉬운 상황에서 니코틴을 자가투여하도록 훈련된 랫드는 니코틴과 대동한 정도로 이 약 자가투여를 지속했으나 이보다 어려운 상황에 있는 랫드는 니코틴보다 약한 정도로 이 약을 자가투여하였다. 이 약을 전자차일 경우 니코틴 자가투여를 감소시켰다.

[**저장방법**] 기밀용기, 실온(~30℃)보관

[**포장단위**] 노코팅정 0.5mg : 11정/상자(11정/PTPx)

노코팅정 1mg : 28정/상자(14정/PTPx2)

[**제품번호의치**] 한미약품(주) 소비자상담실 : 080-916-9000 (순수자외금부담)

※ 부작용 피해구제 상담 : 한국약물안전관리원 (14-3330)

※ 의약품 품질증 신고 : 한국약물안전관리원 (1644-6223)

※ 본 제품은 공정거래위원회 고시 소비자분쟁해결기준에 의거 보상받을 수 있습니다. (구입 시 사용/기한 또는 유통기한이 경과되었거나 변질, 변패, 오손된 제품은 구입처를 통하여 교환 또는 환불하여 드립니다.)

※ 사용기한이 경과한 제품은 복용하지 마십시오.

<p>※ 주의</p> <p>1. 처방된 증상, 처방된 환자 이외에는 사용하지 마십시오.</p> <p>2. 충분한 양의 물과 함께 복용하십시오.</p> <p>3. 포장용 개봉하여 복용 시 기밀 정제에 포장물이 같이 따라오는 경우가 있으므로 복용 시 정제에 포장물이 있는지 꼭 확인하고 복용하십시오.</p>	<p>제품 개봉 시 또는 취급 시에 포장재(용기, 케이스)에 상처를 입을 수 있으니 주의하십시오.</p>
---	--

설명서 작성연월일 : 2023. 03. 31

Hanmi 한미약품(주)

(본사) 서울특별시 송파구 위례성대로 14 (공정)경기도 화성시 팔탄면 무화로 214

※ 의약품을 사용하기 전에 사용자께서는

설명서를 주의깊게 읽으시고, 설명서를 의약품과 함께 보관하십시오.

노코틴정_112102439_001

Hanmi

Data info		Color info		Printing info	
Type	설명서	군청			
Material	모조지 (45g)				
Coating					
Size(LxWxHmm)	210X400				
Date(Y/M/D)	2023/04/05				
Country	대한민국				

Memo

신규

※오버프린팅없음!!
※PDF파일로 인쇄교정본을 대신합니다.
인쇄시 PDF파일과 인쇄 대조 바랍니다.