

항정신성
불면증 치료제
졸피뎀[®]
정
졸피메타타르산염
전문약품
분류번호 112

■ **원료약명 및 그 분량** : 약 1정 중 유효성분 : 졸피메타타르산염(EP) 10mg
첨가제(동물유래성분) : 유당수화물(소의 우유), 스테아르산마그네슘(소 또는 돼지의 기름)
기타 첨가제 : 미결정셀룰로스, 전분글리콜산, 트로스, 포비돈, 히프롬멜로스, 디아세틸레이티드모노글리세리드, 산화티탄, 카르나우바엽

■ **성상** : 흰색 장방형의 필름코팅정제
■ **효능·효과** : 성인에서의 불면증의 단기 치료
■ **용법·용량** : 이 약은 작용발현(드러냄)이 빠르므로 취침 바로 직전에 경구투여한다. 성인의 1일 권장량은 10mg이다.

가장 낮은 효과적인 용량을 사용해야 하며, 권장량 10mg을 초과하여서는 안 된다. 노인 또는 식이약 환자들의 경우, 이 약의 효과에 민감할 수 있기 때문에, 권장량을 5mg으로 하며 1일 10mg을 초과하지 않는다. 간 손상으로 이 약의 대사 및 배설이 감소될 수 있으므로, 노인 환자들에게서처럼 특별한 주의와 함께 용량을 5mg에서 시작하도록 한다. 65세 미만의 성인의 경우, 약물의 순응도가 높으면서 임상적 반응이 불충분한 경우 용량을 10mg까지 증량할 수 있다.

이 약을 복용한 다음날 오전 또는 완전히 각성된 상태에서 이루어져야 하는 다른 행동에 장애를 일으킬 수 있으므로 취침 직전에 1회 복용하되 약물 복용 후 가장 적지나 최소 7-8시간의 간격을 두도록 한다. 치료기간은 보통 수 일에서 2주, 최대간 4주까지 다양하며, 용량은 임상적으로 적절한 경우 점진적으로 감소시키도록 한다.

다른 수면제들과 마찬가지로 장기간 사용은 권장되지 않는다. 치료기간은 가능한 짧아야 하며, 4주를 넘지 않도록 한다. 치료기간에 따라 남용과 의존성의 위험이 증가하므로 환자 상태에 대한 재평가 없이 최대 치료기간을 초과하여 투여하여서는 안 된다.

어린이에게는 이 약을 투여하지 않도록 한다.

■ **사용상의 주의사항**

1. **경고**

- 1) 이 약의 첫 복용 혹은 재복용 후에 수면장애, 수면유전 그리고 완전히 깨지 않은 상태에서 의 다른 행위를 포함한 복합 수면 행동이 나타날 수 있다. 환자는 복합 수면 행동 중에 심각한 부상을 입거나 다른 사람에게 부상을 입힐 수 있다. 이러한 부상은 지머짐의 결과를 초래할 수 있다. 다른 복합 수면 행동(예, 음식 소비 및 욕기, 전화하기, 성관계)이 보고되었다. 환자들은 이러한 사건을 대체로 기억하지 못한다. 시험 후 조사 결과에 따르면 복합 수면 행동은 권장 용량에서의 이 약 단독 투여, 혹은 알코올 또는 다른 중추신경 억제제와 병용 투여 시 일어날 수 있다. 환자가 복합 수면 행동을 경험하는 경우 이 약 투여를 즉시 중단한다.
- 2) 수면 장애는 신체적 및/또는 정신적 장애를 나타내는 소견일 수 있으므로 환자를 주의 깊게 평가한 다음 불면증의 증상 치료를 시작한다. 7-10일 동안 치료 후 불면증이 완화되지 않을 경우 평가되어야 할 특발성(원인 불명의) 정신적 및/또는 의학적 장애에 의문을 품을 수 있다. 불면증의 악화 또는 새로운 사고 또는 행동 이상의 발현(드러냄)은 미확인된 정신적 또는 신체적 장애의 결과일 수 있다. 이러한 소견들은 이 약을 포함한 진정제/수면제 치료를 중단시키도록 한다.
- 3) 이 약물의 중요한 몇몇 이상반응들은 용량과 관련된 것으로 여겨지므로 특히, 고령자(노인에서 최소한의 유효용량을 사용하는 것이 중요하다).
- 4) 다양한 비정상적인 사고 및 행동 변화들이 진정제/수면제 사용과 관련하여 발생하였음이 보고되었다. 이러한 변화들 중 몇몇은 ஏ제 감소, 또는 비정상적인 공격성 및 의도성(불특정)을 포함하는 수면제 사용과 함께 보고되었다. 이와 관련하여 진정제/수면제 사용과 관련된 이 약의 위험을 평가할 수 있다.
- 5) 기억상실증 및 기타 신경 - 정신 증상을 예방할 수 없게 발생할 수 있다. 성인 대상의 역학연구에서 이 약 복용 시 주요 우울증 등의 정신과적 질환의 진단된 병력 유무와 무관하게 자살행동이나 자살 충동이 보고된 바 있다. 이 약과 자살행동 간 인과관계는 밝혀지지 않았다. 주로 우울증 환자에서, 자살 충동을 포함한 우울증 악화가 진정제/수면제 사용과 관련하여 보고되었다.
- 6) 위에 언급된 이상 행동들의 특성에 따라 이 약은 유망성이나, 보라 개발되거나, 또는 기본적인 정신적 또는 신체적 장애를 악화시키는 거의 확실하게 감칠 수 없다. 그럼에도 불구하고, 새로운 행동 징후 또는 관련된 증상의 발현(드러냄)은 주의 깊게 관찰할 수 있다.
- 7) 진정제/수면제의 추가적인 용량 감소 또는 갑작스러운 중단 이후 다른 중추신경계 억제 약물의 중단과 관련된 고지, 유사한 징후와 증상이 보고되었다.
- 8) 다른 진정제/수면제들과 마찬가지로, 이 약은 중추신경계 억제 효과가 있다. 빠른 작용 발현(드러냄)으로 인하여, 이 약은 취침 바로 전에 투여한다. 이 약 투여 후 취침할 때까지 또는 기계를 작동 시키거나 운전하는 등의 기계 조작을 피하는 위험한 일을 하지 않도록 주의하여야 하며, 이 약 복용 후 몇 시간 동안 일어날 수 있는 이러한 활동을 피하는데 잠재적인 손상을 주의하여야 한다.
- 9) 이 약은 알코올과 함께 복용할 때 상승적인 효과를 나타내므로 함께 복용하지 않도록 한다. 또한, 다른 중추신경계 억제 약물과의 복합 효과 가능성이 대하여 주의한다. 이 약과 이런 약물들과 병용(함께 복용)할 때 상승적인 효과의 가능성을 이해하여 용량 조절이 필요할 수 있다.
- 10) 아편양제제(opioids)와 이 약의 병용투여는 진정, 호흡 억제, 혼수상태 및 사망을 초래할 수 있다. 이러한 위험성 때문에 아편양제제와 이 약의 병용투여는 적절한 대체 치료방법이 없는 환자의 경우에 한하여 처방하도록 한다. 이 약과 아편양제제의 병용투여가 결정되면 최저 유효용량으로 최단 기간 처방하도록 하고 호흡 억제 및 진정의 징후와 증상(대개 환자를 면밀히 추적관찰하도록 한다).
- 11) 중추신경계의 마비나 마비 유사한 증상을 유발하는 약제에 대해 환자를 면밀히 추적관찰하도록 한다.

2. **다음 환자에는 투여하지 말 것**

- 1) 이 약 또는 이 약에 함유된 성분에 대해 과민증이 있는 환자
 - 2) 18세 미만의 소아
 - 3) 폐색성 수면 무호흡증후군 환자
 - 4) 중추신경 증상(근무력중 환자(myasthenia gravis))
 - 5) 중추신경 증상의 갑작스런(갑작) 환자
 - 6) 급성 또는 중추신경 증상의 호흡부전 환자
 - 7) 정신병 환자
 - 8) 이 약 복용 후 복합 수면 행동을 경험한 적이 있는 환자
 - 9) 이 약은 유당(당)을 함유하고 있으므로, 갈락토스(우유)내성(galactose intolerance), Lapp 유당(당) 분해 효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다.
3. **다음 환자에는 신중히 투여할 것**
- 1) 다음 환자에는 투여하지 않는 것이 원칙이지만 특별히 필요한 경우에는 신중히 투여한다. : 폐색성, 만성폐색성 폐질환, 기관지 천식 및 호흡기장애의 급성기 등에서 호흡 기능이 저하된 경우
 - 2) 고령(노인) 및/또는 심한 환자에서 노인 : 진정제/수면제에 대한 특별한 민감성 또는 반복 노출에 따른 손상된 운동 및/또는 인식 행위는 고령자(노인) 및 심약자의 치료에 있어서 중요하다. 따라서 이러한 환자에서 일어날 수 있는 부작용을 최소화하기 위해 이 약의 권장 용량은 5mg이며, 1일 10mg을 초과하지 않도록 한다. 이러한 환자는 감히 모니터링되어야 한다.
 - 3) 만성 폐색성 폐질환(COPD) 등 호흡기능이 저하된 경우 : 정상인 내지 중등도의 만성 폐색성 폐질환(COPD) 환자에서 이 약의 수면 용량에서 용량 억제 효과를 나타내지 않은 시합에도 불구하고 중등도 내지 중등도의 수면 무호흡 환자에게 졸피메타타르산염 속방성제제 10mg 투여 시 위역(속안약)에 비하여 최상 산소 포화도 감소 및 80% 미만의 산소 탈포 시간의 증가와 함께 전체 각성 지표(Total Arousal Index)의 증가가 관찰되었다. 그러나 호흡기능이 약화된 환자에게 이 약을 처방할 경우 진정제/수면제는 호흡을 감소할 수 있으므로 조심하여 관찰한다. 호흡 부전증의 시간 후 부고가 있었으며 대부분이 기증에 호흡 손상이 있는 환자와 관련되었다.
 - 4) 신장애(신장장애) 환자 : 이 약을 반복적으로 투여한 말기 신부전 환자에 대한 자료는 안정한 병수에 있어서 약물의 축적 또는 변화를 입증하지 못하였다. 신 손상 환자에서 용량 조절은 요구되지 않는다. 감히 모니터링되어야 한다.
 - 5) 간장애 환자 : 간 손상 환자에서의 연구에서 배설의 지연이 나타났다. 따라서, 간기능이 약한 환자에서 치료는 5mg으로 시작하여 감히 모니터링되어야 한다. 65세 미만의 성인의 경우, 약물의 순응도가 높으면서 임상적 반응이 불충분한 경우 용량을 10mg까지 증량할 수 있다.
 - 6) 우울증 환자에게 대한 사용 : 다른 진정제/수면제들과 마찬가지로, 우울 증상이 있는 환자들에게 사용 시에는 주의할 하여야 한다. 이런 환자들은 자살 경향을 가지고 있으며, 의도적으로 과용을 보일 수 있으므로, 효과를 나타낼 수 있는 최소량이 공급되도록 해야 한다. 기존에 잠재되었던 우울증이 이 약을 사용하는 중에 드러날 수 있다. 불면증은 우울증의 한 증상일 수 있으므로 불면증이 지속될 경우 환자의 질에 대해 다시 진단하여야 한다.

7) 정신병 병력이 있는 환자, 약물 또는 알코올 남용의 경향이 있는 환자에게 대한 사용 : 정신병 병력이 있는 환자, 약물 또는 알코올 중독 또는 남용 병력이 있는 환자는 습관성 및 의존성 위험이 높다. 이러한 환자들에게 이 약 또는 다른 수면제를 투여할 경우, 습관성 또는 정신적 의존성의 위험이 있으므로 주의 깊게 감시하여야 한다.

4. **이상반응**
이상반응의 발생빈도는 '매우 흔하게 ($\geq 10\%$)', '흔하게 ($\geq 1\%$, 10%)', '흔하지 않게 ($\geq 0.1\%$, 1%)', '드물게 ($\geq 0.01\%$, 0.1%)', '매우 드물게 (0.01%)'로 나타났고, 확보가능한 자료에서 발생빈도를 파악하기 어려운 경우는 '빈도불분명'으로 나타났다.

이 약 사용과 관련된 이상반응, 특히 몇몇 중추신경계 및 위장관 관련 이상반응들은 용량-의존적이라는 증거가 있다. 이론적으로는 취침 직전에 투여함으로써 이상반응을 줄일 수 있다. 이러한 이상반응들은 대부분 노인 환자들에게서 나타났다.

- 1) 신경계 이상반응
흔하게 : 졸음, 두통, 어지러움, 불면증 악화, 선행성 건망증(간담증 증상은 부적절한 행동과 연관될 수 있다.)과 같은 인성장애
흔하지 않게 : 감각이상, 떨림, 집중장애, 언어장애
드물게 : 의식 상태 저하(depressed level of consciousness)
- 2) 정신병적 이상반응
흔하게 : 환각, 초조, 악몽, 우울
흔하지 않게 : 혼동, 과민, 안절부절, 공격성, 무용무, 다발성
드물게 : 성욕장애
매우 드물게 : 망상, 의존성(금단증상 또는 치료종단 후의 반동성 효과)
빈도불분명 : 분노, 비정상적인 행동, 복합 수면 행동
대부분의 정신병적 이상반응은 역설적 반응과 연관되어 있다.
- 3) 전신 이상반응
흔하게 : 피로
드물게 : 보행장애, 넘어짐(fall) 주로 노인환자에서, 처방에 권장된 방법으로 복용하지 않은 경우 (5. 일반적 주의 사항 참조)
- 4) 빈도불분명 : 약물 내성
- 4) 인지장애
흔하지 않게 : 복시증, 시각혼탁
드물게 : 시간장애
- 5) 호흡기계 이상반응
매우 드물게 : 호흡억제
- 6) 위장관계 이상반응
흔하게 : 설사, 오심, 구토, 복통(배아음)
- 7) 근육격계 및 결핵조직 이상반응
흔하게 : 오열
흔하지 않게 : 관절통, 근통, 근경련, 경부통, 근무력
- 8) 피부 및 피하조직 이상반응
흔하지 않게 : 발진, 가려움, 다한증(따뜻다증)
드물게 : 두드러기
- 9) 면역계 이상반응
빈도불분명 : 혈관신경성 부종(부기)
- 10) 간담도 이상반응
흔하지 않게 : 간효소 상승
드물게 : 간세포·담낭염 또는 혼합성 간손상
- 11) 감염
흔하게 : 상기도감염, 하기도감염
- 12) 대사 및 영양장애
흔하지 않게 : 식욕 이상

5. **일반적 주의**

- 1) 수면제를 처방하기 전에, 불면증을 야기할 수 있는 원인이 있는지 그리고 치료가 필요한 다른 요인이 진행 중인지 살펴, 불면증의 원인을 찾으려 한다.
- 2) 만약 7-14일 동안의 약물 치료에도 불면증이 경감되지 않는다면, 불면증 이외에 다른 일차적 정신 신체적 질환이 있는지 의심해보아야 한다.
- 3) 이 약과 같은 수면제는 정신질환의 1차 치료제로 권장되지 않는다.
- 4) 내성
적용시간이 짧은 벤조다이아제핀계 약물 및 벤조다이아제핀 유사 약물 등과 같은 진정제 또는 수면제들을 몇 주간 반복 사용할 경우 수면 효과가 경감될 수 있다.
- 5) 의존성
이 약의 사용은 남용 그리고/또는 신체적·정신적 의존성을 야기할 수 있다. 이 약을 권장 용량으로 사용할 때 의존성의 위험을 최소화할 수 있으며, 이러한 위험도는 용량 및 치료 기간에 따라 증가한다. 이 약으로 4주 보다 긴 시간 동안 치료받은 환자들에서 의존성 사례가 더 자주 보고되었다. 남용과 의존성의 위험은 정신병 병력이 있는 환자, 알코올 또는 약물 남용의 경향이 있는 환자들에게서 더 크게 나타났다. 알코올 또는 약물 남용 중이거나 그러한 이력이 있는 환자에게 이 약 사용 시 극도의 주의를 기울여야 한다. 일단 신체적 의존성이 나타났을 때, 약물을 갑자기 중단하면 금단증상이 나타날 수 있다. 금단증상에는 두통, 근육통, 극도의 불면, 긴장, 초조, 혼동, 흥분성 등이 포함될 수 있다. 심한 경우 다음의 증상들이 나타날 수 있다. : 비현실감, 인성(자아실감), 정서적, 사자의 저림 및 무감각 및, 손상, 신체적 접촉에 대한 과민성, 환각 또는 뇌전증성 발작
- 6) 반동성 불면증
수면제 치료의 중단으로 보다 심한 형태의 일시적인 불면증이 재발할 수 있다. 이러한 증상에는 기분 변조, 불안, 초조를 포함한 다른 반응들이 함께 나타날 수 있다. 환자들의 불안을 최소화하기 위해서, 약물 사용 중단시에 이러한 반동성 증상이 나타날 수 있다는 것에 대해 환자들에게 숙지시키는 것이 중요하다. 약물 투여를 갑자기 중단하였을 때 이러한 금단 증상 또는 반동성 증상의 위험이 더 증가하므로, 임상적으로 적절한 경우에 용량을 점진적으로 감량(줄임)하는 것이 권장된다. 작용 시간이 짧은 벤조다이아제핀계 약물 및 벤조다이아제핀 유사 약물들의 경우, 이러한 금단 증상들이 약물 복용 중단에 발현(드러냄)될 수도 있다.
- 7) 간담도
벤조다이아제핀계 약물 및 벤조다이아제핀 유사 약물 등과 같은 진정제 또는 수면제들은 선행성 건망증을 야기할 수 있으므로, 고용량일수록 그 위험이 증가한다. 간담증으로 인해 부적절한 행동을 할 수도 있다. 이러한 현상은 대부분 약물 투여 몇 시간 후에 나타나므로, 이러한 위험을 감소시키기 위해서는 약물 복용 후 7-8시간 동안 수면이 방해받지 않도록 해야 한다.
- 8) 기타 정신병적 그리고 '역설적' 반응들
벤조다이아제핀계 약물 및 벤조다이아제핀 유사 약물들을 사용할 때, 초조, 불면증, 혼동, 동요, 흥분성, 공격성, 망상, 극조, 악몽, 환각, 비정상적인 행동, 무용무, 다른 부적절한 행위적 효과들과 같은 반응들이 나타나는 것으로 알려져 있다. 이러한 반응들이 나타나면 약물투여를 중단해야 한다. 이러한 반응들은 노년층에게서 더 자주 발생한다.
- 9) 정신운동부전
이 약은 중추신경계 억제 효과가 있다. 손상된 운전 능력을 포함하여 정신운동 부전의 위험이 증가되는 경우는 다음과 같다. : 각성상태의 정신을 필요로 하는 작업을 수행하기 전 7-8시간 안으로 투여한 경우, 권장량보다 높은 용량을 투여한 경우, 다른 중추신경계 억제제, 알코올, 항응고제, 항우울제, 항콜린제, 진정제, 항콜린제와 병용 투여한 경우
- 10) 심한 부상 : 이 약의 약리학 특성 때문에 졸음 및 의식 수준의 감소를 유발할 수 있으며, 이는 넘어짐 및 심한 부상으로 이어질 수 있다.
- 11) 음식물의 영향 : 이 약은 음식물과 함께 또는 식후 바로 투여 시 효과가 낮아질 수 있다.
- 12) 실험실적 검사 : 권장된 만한 특정 실험실적 검사는 없다.
- 13) 기계 조작 및 운전 관련 위험
비록 이 약 복용 후 몇 시간에 시뮬레이터된 차를 운전하는 시합에서 약물에 의한 영향이 나타났으나, 운전자 및 기계를 조작하는 자는 다른 수면제와 마찬가지로 약물 복용 후 운전 중에 졸음, 반응 시간의 연장, 단기 추월, 시야흐림, 복시, 주의력 감소와 손상된 운전 능력의 위험이 있을 것으로 예상되어, 이러한 위험을 최소화하기 위해 알코올 복용 후 7-8시간의 수면이 권장된다. 또한, 알코올 및 다른 중추신경계 억제제와 함께 병용(함께 복용)투여하는 이러한 위험의 위험을 증가시킨다. 환자는 이 약을 투여 시 알코올 또는 다른 정신 활성 물질을 복용하지 않아야 함을 주의하여야 한다.

6. **상호작용**

- 1) 중추신경계 작용 약물
긴장된 지원자에서의 몇몇 중추신경계 약물과의 단회-용량 상호작용시험에서 졸피메타타르산염의 속방성제제의 상호작용이 평가되었다.
- 2) 할로페리돌과 졸피메타타르산염의 시합에서 졸피뎀의 약동학 또는 약력학에 대한 할로페리돌의 영향은 없었다.
- 3) 졸피메타타르산염과 이미프린과의 병용(함께 복용)투여는 이미프린의 최고치에서의 20% 감소 이외에 약동학적 상호작용은 없었으나 각성 감소는 부가적인 효과가 있었다.
- 4) 유사하게, 클로르프라마진과의 병용(함께 복용)투여에서 약동학적 상호작용은 없었으나 부가적인 효과로서 각성 및 정신운동 실행의 감소가 있었다. 단회-용량 투여후 약물 상호작용의 결여는 만성투여 후의 결과를 예측하지는 않는다.
- 5) 알코올과 졸피메타타르산염과의 정신운동 실행에 대한 상거적인 효과는 입증되었다. 알코올과의 병용(함께 복용)에 의해 이 약의 진정작용이 증가할 수 있으므로 병용(함께 복용)하지 않는다. 이것은 몇몇 기계적 능력에 영향을 미친다.
- 6) 남성 지원자에서의 안정성에서 졸피메타타르산염 10mg과 플루옥세틴 20mg과의 단회-용량 상호 작용 시험은 임상적으로 유의한 약동학적 또는 약력학적 상호작용을 입증하지 못하였다. 안정 상태에서

졸피뎀타르타르산염과 플루옥세틴의 반복 용량에 대하여 건강한 여성에서 평가되었을 때 졸피뎀의 반감기가 유의하게 17% 증가하였다. 정신운동 실험에 대한 장기적인 효과의 증거는 없었다. 설트랄린 50mg 투여(17일 연속, 일 용량, 건강한 여성 지원자에 오전 7시) 투여와 함께 졸피뎀타르타르산염 10mg을 5일 연속 저녁에 투여한 후 졸피뎀의 C_{max} 는 유의하게 높아졌다(43%) $T_{1/2}$ 는 유의하게 감소하였다(53%). 설트랄린 및 N-desmethylsertraline의 약동학은 졸피뎀에 의한 영향을 받지 않았다.

다른 중추신경계 활성 약물과 병용(함께 복용)한 이 약의 전반적 평가는 제한적이었기 때문에 이 약과 사용된 중추신경계 활성 약물의 약리를 주의깊게 고려하여야 한다. 중추신경계 억제 효과가 있는 다른 약물은 이 약의 중추신경계 억제 효과를 상승시킬 수 있으므로 신중히 투여한다: 항정신병약, 수면제, 항알콜/저체중, 미약성 진통제, 항우울약, 항노화제, 마취제 및 진정작용이 있는 항히스타민제. 이 약과 이러한 약물의 병용(함께 복용)투여는 손상된 운전 능력을 포함하여 졸음, 정신운동 부진을 증가시킬 수 있다.

미약성 진통제의 경우, 두통감이 증가하여 정신적 의존성이 증가될 수 있다. 아편양제제와 이 약의 병용 투여는 심각한 중추신경계 억제 효과로 인해 진통, 호흡 억제, 혼수상태 및 사망의 위험성을 증가시킨다. 이 약과 아편양제제의 병용(함께 복용)투여 시 투여용량 및 투여간격을 제한하도록 한다.

2) 시트코플 P450을 통하여 약물 대사에 영향을 주는 약물 시트코플 P450을 억제하는 약물들과 병용(함께 복용) 시 졸피뎀과 같은 수면제의 작용이 증가할 수 있다. 10명의 건강한 지원자에서 이트라코나졸(200mg 일 1회, 4일 투여) 및 마지마 투여 후 5시간째에 졸피뎀 타르타르산염의 속방성제제 10mg의 반하투여 후 이 두 약물 사이의 무작용, 이중맹검, 교차 상호작용 시험에서 졸피뎀의 $AUC_{0-\infty}$ 가 34% 증가하였다. 주관적인 졸음, 자제 동료, 또는 정신운동 실험에 대한 졸피뎀의 유의한 약력학적 효과는 없었다.

리리시핀 및 세인트존스워트(S. John's Wort)와 같은 CYP3A4 유도인자와 병용(함께 복용)투여할 경우, 이 약의 약력학적 효과가 감소할 수 있다. 세인트존스워트는 이 약과 약동학적 상호작용을 보였다. 이 약을 세인트존스워트와 병용(함께 복용)투여 시, 이 약의 평균 C_{max} 및 AUC가 단독투여 시 보다 각각 33.7%, 30.0% 감소하였다. 세인트존스워트와 병용(함께 복용)투여 시 이 약의 혈중 농도가 감소할 수 있으므로 병용(함께 복용)투여는 권장되지 않는다.

8)명의 건강한 여성지원자에서 리리시핀(600mg, 5일 연속 투여)의 마지막 투여 후 17시간째에 졸피뎀 타르타르산염의 속방성제제 20mg의 단독 투여 후 이 두 약물 사이의 무작용, 위약속임약제. 교차 상호작용 시험에서 졸피뎀의 약력학적 효과에서의 유의한 감소와 함께 $AUC(-73\%)$, $C_{max}(-58\%)$, $T_{1/2}(-36\%)$ 의 유의한 감소를 나타내었다. CYP3A4 저해제(억제제)인 케토큰아졸(200mg 일 2회)과 병용(함께 복용)투여할 경우, 위약속임약에 비해 이 약의 속방성제제가 연장되었고, 총 AUC가 증가하였으며, 길보기 경구정수용액(apparent oral clearance)이 감소하였다. 이 약을 케토큰아졸과 병용(함께 복용)투여 할 경우, 임상적인 용량조정은 필요하지 않으나, 병용(함께 복용)투여할 경우 이 약의 진정효과가 증가될 수 있다는 사실은 환자에게 설명해야 한다.

플루보кса민의 병용(함께 복용)투여는 이 약의 혈중 농도를 증가시킬 수 있으므로 병용(함께 복용)투여는 권장되지 않는다. 시프로플록사신의 병용(함께 복용)투여는 이 약의 혈중 농도를 증가시킬 수 있으므로 병용(함께 복용)투여는 권장되지 않는다.

3) 기타 약물 졸피뎀타르타르산염과 시메티딘 및 졸피뎀타르타르산염과 라니티딘의 병용(함께 복용) 연구에서 졸피뎀의 약동학 또는 약력학에 대한 약물들의 효과는 없었다. 졸피뎀은 디루신의 동력학에 영향을 미치지 않았으며 정상인에서 와파린과 투여시 프로트롬빈 시간에 영향을 주지 않았다. 졸피뎀의 진정/수면 효과는 플루마제놀에 의해 차단되었다. 그러나, 졸피뎀의 약동학에서의 유의한 변화는 없었다.

4) 약물/실용성 검사와의 상호작용 졸피뎀은 일반적으로 실시되는 임상 실험성 검사를 방해하지 않는 것으로 알려져 있다. 또한 임상자료에 있어 졸피뎀은 벤조디아제핀류, 아편양제제, 바르비투르산염류, 코카인, 칸나비노이드, 아메타민과 교차 반응하지 않음을 보여주었다. **7) 임부 및 수유부에 대한 투여**

1) 비록 동물시험에서 어떠한 최기형성 또는 태아 독성 효과도 관찰되지 않았으나 임부에 대한 안전성이 확립된 것은 아니다. 다른 약물들과 마찬가지로 이 약은 임신 중, 특히 임신 초 3개월간은 투여를 피하도록 해야 한다. 2) 기타여성임신가능성 있는 여성이 임신을 하고자 하거나 임신이 의심되는 경우, 이 약물 사용 중단을 위해 의사와 상의해야 한다. 3) 이 약은 태반을 통과한다.

코호트 연구로부터 수집된 많은 양의 자료에서 임신 초기(first trimester)동안 벤조디아제핀계 약물 또는 이 약에 노출에 따른 기형 발생의 증가는 관찰되지 않았다. 그러나, 임신-대조군 역향연구에서 벤조디아제핀계 약물 노출에 따른 구순열 및 구개열 발생의 증가가 관찰되었다. 임신 초기(second trimester) 및/또는 말기(third trimester) 동안 벤조디아제핀계 약물 또는 이 약을 투여한 후에 태아 움직임 감소 및 태아 심박수 변동이 보고되었다. 임신 말기 동안이나 출산 중 또는 이 약 투여는, 이 약물의 약리학적 작용으로, 자제 동료, 근육 경직, 잘 뻗지 못하는 수유증, 출생 동물의 호흡 저하와 같은 신생아에 대한 영향이 나타날 수 있다. 임신 말기에 이 약을 다른 중추신경계 억제제와 함께 투여한 사례에서 중증의 신생아 호흡저하가 보고되었다. 이 약 단독으로 투여한 사례에서도 보고되었다.

벤조디아제핀계 약물 및 벤조디아제핀 유사 작용 약물들을 임신 후반기 동안에 만성적으로 복용한 임부로부터 태어난 신생아의 경우, 신체적 의존성을 나타낼 수도 있으며, 출생 후에 급근 증상을 일으킬 수 있는 위험성도 있다. 출생 후에 신생아의 적절한 모니터링이 권장된다. **4) 수유부에서 이 약 소량이 모유에서 발견되었다. 그러므로, 수유부에게는 이 약을 사용하지 않도록 한다.**

8) 소아에 대한 투여 18세 미만의 소아 환자에서의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다. 주의력결핍과다활동장애(ADHD)와 연관된 불만족 소아 환자(6~17세)를 대상으로 실시한 8주간의 임상시험에서, 위약속임약군에 비해 이 약 투여군에서 가장 흔하게 나타난 이상반응은 헛기침(3.0% vs. 1.5%), 두통(2.5% vs. 9.2%)과 환각(7.4% vs. 0%)을 포함한 정신 신경계 이상반응이었다.

9) 고령제노인에 대한 투여 60세 이상의 노인에게 대하여 이 약의 임상시험이 실시되었다(미국: 154명, 미국 외 국가: 897명). 미국에서 10mg 이상의 용량으로 이 약 또는 위약속임약을 투여한 시험에서 발현(더블블)이 위약속임약군에 비해 2배 이상(10% vs. 3%) 이상인 이상반응은 헛기침(지러움)(3%), 졸음(3%), 설사(3%)였다. 미국 외 국가에서 실시된 임상시험에 총 1959명의 환자를 대상으로 실시한 임상시험에서 30명(1.5%)의 환자에게 "쓰러짐(fall)"이 보고되었고, 이중 28명(93%)이 70세 이상의 노인 환자였다. 쓰러짐을 경험한 28명의 노인환자 중 23명(82%)은 이 약을 10mg 이상으로 투여받은 환자였다. 미국 외 국가에서 실시된 임상시험에 총 1959명의 환자를 대상으로 실시한 임상시험에서 24명(1.2%)의 환자에서 혼동 이 보고되었고, 이중 19명(78%)이 70세 이상의 노인 환자였다. 혼동을 경험한 19명의 노인환자 중 14명(78%)은 이 약을 10mg 이상으로 투여받은 환자였다.

10) 과량투여 1) 징후 및 증상 졸피뎀타르타르산염의 속방성제제를 단독으로 과량 투여된 시한후 보고서에서 의식 손실이 졸림에서 혼수의 범위에 있었다. 각각의 심혈관계 및 호흡기계 약화가 1배 있었다. 다양한 중추신경계 억제제(알코올)를 포함하여 이 약과 함께 과량투여시 치명적인 결과를 포함한 보다 심각한 증상이 나타날 수 있다. 2) 권장 치지법 일반적인 대증적(증상에 대응하여) 및 보조적 대책이 적절한 경우에 즉각적인 위생적이고 함께 사용되어 한다. 만약 위를 비우는 것이 아무런 이익이 없는 경우, 약용탄으로 흡수를 감소시키도록 한다. 정맥용 수액이 필요하다면 투여되어야 한다. 플루마제놀이 유용할 수 있다. 약물 과량투여의 모든 경우에서 호흡, 맥박, 혈압, 기타 적절한 징후를 모니터링하고 보조적인 대책을 취하여야 한다. 저혈압 및 중추 신경계 약제를 모니터링하고 적절한 의료 처치를 한다. 증상이 발생하더라도 이 약의 과량 투여 후 중단하여야 한다. 이 약은 투사되지 않는다.

11) 보관 및 투약주의 사항 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다. 2) 약효를 원래 용기에서 꺼내어 다른 용기에 보관하는 것은 약효 오용(잘못 사용)에 의한 사고 발생이나 약효 품질 저하의 원인이 될 수 있으므로 원래의 용기에 넣고 꼭 닫아 보관한다.

12) 전문가를 위한 추가 정보 1) 약리작용 졸피뎀타르타르산염의 활성성분인 졸피뎀은, 벤조디아제핀 바르비투르 및 알려진 최면 효과를 가진 다른 약물들과 관련 없는 화학구조를 가진 수면제이다. 졸피뎀은 GABA-BZ 수용체 복합체와 반응하여 벤조디아제핀류의 약력학적 특성을 중 입자를 공유한다. 하지만 비선택적으로 모든 BZ 수용체들에 결합하는 벤조디아제핀류와는 다르게, 졸피뎀은 in vitro 상에서 α1/α5에 높은 결합력을 가지고 BZ1 수용체에 우선적으로 결합한다. BZ1수용체에 대한 졸피뎀의 선택적 결합은, 동물시험에서 글리콜 및 진정 효과의 상대적 부재뿐만 아니라, 이 약의 수면 용량 임상시험에서의 깊은 수면단계(3단계 및 4 단계)의 보전을 부분적으로 설명한다고 할 수 있다. 2) 약동학적 정보 이 약의 약동학 프로파일의 특징은 건강한 피험자에서의 빠른 위장관 흡수 및 짧은 소실 반감기($T_{1/2}$)이다. 45명의 건강한 피험자를 대상으로 이 약 5mg 및 10mg을 투여한 단하투여, 교차 임상시험에서, C_{max} 는 각각 59(29~113), 121(58~272)ng/mL 이었고, $T_{1/2}$ 는 두 군 모두 1.6시간이었다. 또한 이 약의 평균 소실 반감기는 각각 2.1(1.4~4.5), 2.5(1.4~3.8)시간이었다. 이 약은 비활성 대사체로 전환하여 신장 배설을 통해 주로 제거된다. 이 약은 5~20mg 용량 범위에서 직선성을 나타낸다. 총 단백 결합은 92.5±0.1%로 나타났다. 이는 40~790ng/mL 범위에서 용량에 관계없이 유지되었다. 젊은 성인에서 이 약 20mg을 2주간 밤에 투여하였을 때 축적되지 않았다.

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 때 평균 AUC와 C_{max} 는 각각 15%, 25% 감소한 반면 평균 $T_{1/2}$ 는 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.

3) 임상시험 정보 3-1) 일시적 불면증 수면 시험실에서 1일째 밤에 일시적 불면증을 경험한 보통의 성인 462명을 대상으로 이 약 20mg (7.5mg 또는 10mg)을 위약과 비교하는 이중맹검, 평행군, 단회투여 임상시험이 실시되었다. 이 약을 투여한 두 용량군 모두는 위약군에 비해 수면잠복기, 수면시간, 깨어난 횟수의 객관적 측정(수면다원검사)에서 우월성을 입증하였다. 수면 시험실에서 첫 이를 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 임상 시험이 실시되었다. 모든 용량에서 이 약 투여군은 위약군에 비해 두 개의 주요 PSG 파라미터(수면잠복기 및 호흡) 및 모든 네 가지 주관적 결과 측정수면시간, 수면잠복기, 깨어난 횟수, 수면의 질에서 우월성을 입증하였다.

3-2) 만성 불면증 이 약은 만성 불면증(APA Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM-IV-TR)에서 정의하는 광범성 불면증과 가장 유사) 치료를 위한 두 개의 대조 연구에서 평가되었다. 만성 불면증에 있는 성인 외래 환자 75명을 대상으로 이 약 두 용량과 위약을 비교하는 이중맹검, 평행군, 5주 임상시험이 실시되었다. 수면잠복기 및 수면 호흡에 대한 객관적 측정수면다원검사(이하, 이 약 10mg 투여군은 첫 4주간의 수면잠복기와, 2주 및 4주째의 수면 호흡에서 위약군에 비해 우월 하였다. 깨어난 횟수는 이 약 두 용량 투여군과 위약군 간 우열성이 없었다. 만성 불면증에 있는 성인 외래환자 141명을 대상으로 이 약 두 용량과 위약을 비교하는 이중맹검, 평행군, 4주 임상시험이 실시되었다. 이 약 10mg 투여군은 위약군에 비해 4주 내내 수면잠복기(에 대한 주관적 측정)에서 우월하였고, 첫 1주간 수면시간, 깨어난 횟수 및 수면의 질에 대한 주관적 측정에서도 우월하였다. 이 약을 투여한 임상시험들에서, 수면다원검사로 측정된 수면시간 마지막 1/3시간 동안의 불면증의 증가는 관찰되지 않았다.

3-3) 진정제/수면제의 안전성과 관련된 임상시험정보 -다음날 잔류 효과: 이 약의 다음날 잔류 효과는 일반 피험자가 참여한 7개의 임상시험에서 평가 되었다. 성인에서의 3개 시험과 (일시적 불면증에 대한 phase advance model 임상시험) 및 4개 포함 노인에서의 7개 임상시험에서 DSST(Digit Symbol Substitution Test)로 관찰하였을 때, 위약군과 비교하여 이 약 투여군에서 적지 않은 통계적으로 유의한 활동 감소가 관찰되었다. 불면증 기간 비-노인 환자를 대상으로 한 이 약의 임상시험에서, HST, MSLT(Multiple Sleep Latency Test) 및 각성에 대한 환자의 평가로 평가하였을 때, 다음날 잔류 효과는 관찰되지 않았다. -반통증 조성: 이 약 투여 중단 후 반통증 효과를 평가한 시험에서, 권장 용량을 투여하였을 때 반통증 물약제의 객관적수면다원검사 증가는 관찰되지 않았다. 노인환자에서 노인 권장 용량인 5mg 이상을 투여하였을 때, 치료 후 첫날 밤 수면 약화의 주관적 시계가 관찰되었다. -기억 장애: 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 후 시험에서는, 약물 효과가 최대일 때(투여 후 90분) 피험자에게 알려진 정보를 다음날 아침에 다시 기억하는 데에 어려움을 겪는 현상이 나타났는데, 이 피험자들은 선행적 긴장증을 경험한, 또한 주로 10mg 이상의 용량을 투여하였을 때, 이 약의 투여와 관련된 선행적 긴장증에 대한 이상반응 데미타가 있다. -수면장애에 대한 영향: 각 수면단계에서의 수면시간 비율을 측정한 시험들에서, 이 약은 일반적으로 각 수면단계를 유지함에 관찰되었다. 권장 용량 투여 시, 3단계 및 4단계(깊은 수면)의 수면 시간을 위약군과 비교하였을 때, 일관적이지 않은 소소한 REM(paradoxical) 수면의 변화가 있었을 뿐, 무시하였다.

4) 비임상 독성시험 정보 발암성, 돌연변이성, 발암성 -발암성: 이 약을 4, 18, 80mg base/kg 용량으로 2년동안 마우스 및 랫드에게 경구투여 하였다. 마우스에서, 이 용량은 mg/m²기준으로 사람 최대 투여 권장량(MRD, Maximum Recommended Human Dose)인 10mg/day(졸피뎀 base로 약 8mg/day)에 해당, 쥐의 각 2.5, 10, 50배에 해당한다. 랫드에서, 이 용량은 mg/m²기준으로 사람 최대 투여 권장량(MRD, 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: in vitro 유전자 돌연변이(마이크로)를 이용한 복귀 돌연변이시험, 마우스 림프종시험, 염색체 이상 시험 및 in vivo 유전자 돌연변이(마우스 소핵시험) 결과, 음성이었다. -불임성: 인 유 랫드에게 4, 20, 100mg base/kg/day 용량으로 교미 전 및 교미 중 경구투여하고, 임박전에 분 한 후 25일까지 지속적으로 투여하였을 때, 가장 고용량군에서 복귀적인 발생주기와 길어진 성교 전 간격이 관찰되었다. 이러한 현상이 나타지지 않는 용량은 mg/m²기준으로 MRD의 이 상반이었다. 모든 용량의 시험에서 불임은 관찰되지 않았다.

5) 환자 사용 시 고려사항 -환자 및 환자의 가족들에게 이 약의 의약품 및 위험성에 대해 알려주십시오. -환자에게 "환자를 설명서"가 제공을 알려주었고, 치료 시작 전 및 재처방 시 읽게 하십시오. -치료 시작 전에 먼저 "환자를 설명서"를 검토하십시오. -환자 및 간병인에게 이 약은 처방대로만 복용해야 함을 알려주십시오. 중추신경 억제 효과 및 다음날 활동의 저장 -이 약은 다음날 활동의 저장을 줄 수 있으며, 처방 지시사항을 따르지 않는다면 이러한 위험성이 발생할 위험성에 설명하십시오. -투여 후 운전이나 보행한 정신 상태를 요하는 작업을 하기까지 적어도 8시간 동안의 휴식이 필요함을 환자에게 설명하십시오. -임상적 잠에서 깨어났다는 느낌이 들어도 활동에 지장을 줄 수 있음을 환자에게 알려주십시오. -중증의 아나필락시스 반응 및 유사 아나필락시스 반응 -환자에게 아나필락시스 반응 및 유사 아나필락시스 반응이 나타날 수 있음을 알려주십시오. -이러한 반응에 대한 징후 및 증상을 알려주고, 이 증상이 나타났을 경우 즉시 치료를 받아야 함을 환자에게 알려주십시오. **복합 수면 행동**

-환자 및 가족들에게 이 약은 완전히 깨지 않은 상태에서야 수면보행, 수면운전, 음식 준비 및 먹기, 진화하기, 성관계 등을 포함한 복합 수면 행동을 유발시킬 수 있음을 설명하십시오. 복합 수면 행동 중 심각한 부상이 발생할 수 있으며, 이러한 부상은 치명적이고 결과를 초래할 수 있습니다. -이러한 증상 중 어느 한 가지라도 나타날 경우, 복용을 중단하고 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 전문하십시오. -환자에게 저녁이나 취침 전 술을 마셨다면 이 약을 복용하지 말 것을 알려주십시오. **내성, 남용, 의존성**

-자극으로 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. -식사나 함께 혹은 식사 직후에 이 약을 복용하지 않도록 설명하십시오. -만약 저녁에 술을 마셨다면 그날 밤에는 이 약을 복용하지 말아야 함을 환자에게 설명하십시오.

- **지정방법**: 기밀용기, 실온(1~30°C)보관 (사용기간: 제조일로부터 36개월)
- **포장단위**: 28정/병, 100정/병
- **첨부문서 최종 개정일**: 2023년 09월 05일

* 본 의약품은 우수의약품 제조관리기준(GMP)에 따라 제조 및 품질관리를 위한 제품입니다. 만약 구입시 사용기간이 경과되었거나 변질, 변태 또는 오손된 의약품을 구입하였을 때, 구입처를 통해 교환하여 드립니다. * 부작용 보고 및 피해구제 신청: 한국약물안전관리원(1644-6223)

- * 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관하십시오.
- * 사용전에 첨부문서를 꼭 읽으십시오.
- * 기타 문의사항은 의 약사와 상의하거나 당시의 소비자 상담실 080-529-6100로 문의하십시오.
- * 첨부문서 최종 개정일 이후의 변경사항은 <http://www.nicepharma.com>에서 확인하실 수 있습니다.