사용상의주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약 또는 이 약에 함유된 성분에 대해 과민증이 있는 환자

2) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다.

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 신장애 환자('8. 신장애 및 간장애 환자'항 참조)

2) 간장애 환자('8. 신장애 및 간장애 환자'항 참조)

3) 자가면역질환이 있는 환자(임상투여경험이 없음)

4) 임부 및 수유부('6. 임부 및 수유부에 대한 투여' 참조)

3. 이상반응

1931명의 환자가 이 약을 복용하고 1642명의 환자가 위약을 복용한 임상시험에서, 이 약을 복용한 환자 중 48.8%, 위약을 복용한 환자 중 37.8%에서 이상반응이 보고되었다. 한 주당 100명의 환자에서 발생하는 이상반응 발생율은 이 약(3.013)보다 위약(5.743)에서 더 높았다. 가장 흔한 이상반응은 두통, 비인두염, 요통, 관절통이었다.

다음의 표는 임상시험 및 시판후 자발적 보고에서 나타난 이상반응 중 위약에 비해 빈도가 높은 이상반응을 정리한 것이다. 이 약을 복용한 환자의 9.5%, 위약을 복용한 환자의 7.4%에서 이상반응이 나타났다.

이상반응의 발생빈도는 '매우 흔하게' (≥1/10), '흔하게'(≥1/100, <1/10), '흔하지 않게'(≥1/1000, <1/100), '드물게'(≥1/10000, <1/1000), '매우 드물게'(<1/10000)로 나타냈고, 발생빈도를 파악하기 어려운 경우는 '빈도불명(이용 가능한 자료를 통해 평가할 수 없음)'으로 나타냈다.

신체부위	흔하지 않게	드물게	빈도불명
감염증		대상 포진	
혈액 및 림프계 이상		백혈구감소증, 혈소판감소증	
면역이상			과민성 반응
대사 및 영양이상		고중성지질혈증, 저칼슘혈증, 저나트륨혈증	
정신과적 이상	과민성, 신경과민, 초조, 불면증, 비정상적인 꿈, 악몽, 불안	기분변화, 공격성, 초조, 울음, 스트레스 증상, 방향감각상실, 이른 아침 각성, 성욕 증가, 우울한 기분, 우울증	
신경계 이상	편두통, 두통, 기면, 정신운동의 과다증, 어지러움, 졸림	실신, 기억 장애, 주의력 장애, 몽롱한 상태, 하지불안증후군, 질 낮은 수면, 지각이상	
눈 이상		시력감소, 시야흐림, 눈물분비증가	
귀 및 미로 이상		위치현기증, 현기증	
심장 이상		협심증, 두근거림	
혈관 이상	고혈압	안면홍조	

위장관계 이상	복통, 상복부통, 소화불량 입궤양형성, 입마름, 오심	위-식도역류, 위장 장애, 구강 점막 수포, 혀궤양, 소화불량, 구토, 장음이상, 고창, 타액과다분비, 입냄새, 복부 불쾌감, 위 질환, 위염	
간담도계 이상	고 빌리루빈혈증		
피부 및 피하조직 이상	피부염, 밤에 땀흘림, 가려움증, 발진, 전신성 소양증, 피부건조	습진, 홍반, 손피부염, 건선, 전신성 발진, 발진 소양성 발진, 손발톱 질환	혈관부종, 구강부종, 혀부종
근골격계 및 결합조직 이상	사지통증	관절염, 근육연축, 목 통증, 야간 경련	
신장 및 비뇨기계 이상	당뇨, 단백뇨	다뇨, 혈뇨, 야뇨증	
생식 기계 및 유방 이상	폐경기 증상	지속 발기증, 전립선염	유루증
전신이상 및 투여부위 상태	무력증, 가슴 통증	피로, 통증, 갈증	
시험검사치	간기능 검사 이상, 체중 증가	간장 효소 증가, 혈액 전해질 이상, 실험실 검사 이상	

국내 시판 후 조사 결과

국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 667명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 17.54%(117/667명, 163건)로 보고되었다. 이 중 인과관계와 상관없는 중대한 이상사례 및 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응은 발현 빈도에 따라 아래 표에 나열하였다.

		인과관계와 상관없는 중대한 이상사례 1.80% (12/667명, 16건)	인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응 0%(0/667명, 0건)
흔하지 않게(0.1%~1%미만)	감염 및 기생충 감염	폐렴, 전정 신경염, 충수염, 클로스트리듐 디피실레 감염	-
	각종 위장관 장애	소장 출혈, 십이지장 궤양	-
	각종 신경계 장애	베르니케 뇌 병증	-
	각종 심장 장애	협심증	-
	귀 및 미로 장애	이명	-
	생식계 및 유방 장애	양성 전립선 과형성	-
	손상, 중독 및 시술 합병증	요추 골절	-
	외과적 및 내과적 시술	백내장 수술	-
	전신 장애 및 투여 부위 병태	무력증	-
	피부 및 피하 조직 장애	울혈 피부염	-

또한, 인과관계와 상관없는 예상하지 못한 이상사례와 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응은 발현 빈도에 따라 다음의 표에 나열하였다.

		인과관계와 상관없는 예상하지 못한 이상사례 10.19% (68/667명, 84건)	인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응 1.80% (12/667명, 12건)

흔하지 않게 (0.1%~1%미만)	각종 위장관 장애	변비, 설사, 소장 출혈, 십이지장 궤양, 잇몸 통증	변비
	감염 및 기생충 감염	폐렴, 기관지염, 방광염, 비염, 전정 신경염, 족 백선, 충수염, 클로스트리듐 디피실레 감염, 하기도 감염	비염
	각종 신경계 장애	진정, 뇌경색, 베르니케 뇌 병증, 이상 감각, 작열감, 진전	진전
	신장 및 요로 장애	방광 기능 이상, 방광 과민, 방광 장애, 방광 통증, 빈뇨, 소변 정체	-
	전신 장애 및 투여 부위 병태	안면 부종, 오한, 이상한 느낌, 발열	안면 부종, 이상한 느낌
	호흡기, 흉곽 및 종격 장애	기침, 습성 기침, 알레르기성 비염, 콧물, 호흡 곤란	-
	근골격 및 결합 조직 장애	근육통, 근골격 통증, 근골격 경직, 척추 내 추간판 돌출	-
	생식계 및 유방 장애	양성 전립선 과형성, 골반 통증, 여성 생식기 루	-
	피부 및 피하 조직 장애	두드러기, 수포, 울혈 피부염, 탈모증	두드러기
	대사 및 영양 장애	식욕 감소, 통풍	-
	각종 눈 장애	눈 통증, 눈꺼풀 처짐, 황반 변성	눈꺼풀 처짐
	임상 검사	혈당 증가, 체중 감소	-
	각종 심장 장애	빈맥	빈맥
	각종 정신 장애	유뇨증	-
	각종 혈관 장애	기립성 저혈압	기립성 저혈압
	귀 및 미로 장애	이명	-
	손상, 중독 및 시술 합병증	요추 골절	-
	외과적 및 내과적 시술	백내장 수술	-

4. 일반적 주의

이 약은 졸음을 유발할 수 있다. 졸음으로 인해 위험해 질 수 있는 경우의 환자에게 주의해서 투여해야 한다.

5. 상호작용

1) 약동학적 상호작용

(1)멜라토닌은 최대유효량에서 CYP3A를 유도하는 것으로 관찰되었다. 임상적 관련성은 알려지지 않았으나 이 효소가 유도되면 병용 약물의 혈장 농도를 감소시키게 한다.

(2)멜라토닌은 최대유효량에서 CYP1A를 유도하지 않으므로 멜라토닌의 CYP1A 효소로 인해 다른 약물과의 상호작용은 유의하지 않다.

(3)멜라토닌은 대부분 CYP1A 효소에 의해 대사되므로 CYP1A에 영향을 주는 다른 약물과 병용투여시 약물상호작용이 일어날 수 있다.

(4)플루복사민(Fluvoxamine)을 복용하는 환자에게 이 약 투여시 간 CYP450 동종효소인 CYP1A2와 CYP2C19에 의한 대사를 저해하여 멜라토닌의 농도가 상승하므로(AUC는 17배 이상, 혈중 Cmax는 12배 이상) 병용투여는 피해야 한다.

(5)메톡살렌(5-, 8-methoxypsoralen; 5-,8-MOP)을 사용하는 환자에게 이 약 투여 시 멜라토닌의 대사를 저해하여 혈중 멜라토닌 수치를 증가시키므로 주의하여 투여해야 한다.

(6)에스트로겐을 복용하는 환자는 (피임제나 호르몬대체요법) CYP1A1과 CYP1A2의 대사를 저해하여 멜라토닌의 수치를 상승시키므로 주의하여 투여해야 한다.

(7)퀴놀론과 같은 CYP1A2저해제는 멜라토닌의 노출을 증가시킬 수 있다.

(8)흡연은 CYP1A2를 유도하여 혈중 멜라토닌의 수치를 감소시킬 수 있다.

(9)카바마제핀, 리팜피신과 같은 CYP1A2 유도제는 멜라토닌의 혈중 농도를 감소시킬 수 있다.

(10)시메티딘을 복용하는 환자에게 이 약 투여 시 시메티딘의 CYP2D의 저해작용으로 멜라토닌 대사를 저해시켜 혈중 멜라토닌 수치를 증가시키므로 주의하여 투여해야 한다.

(11)아드레날린 작용약물이나 길항제, 아편수용체 작용약물이나 길항제, 항우울제, 프로스타글란딘 저해제, 벤조디아제핀, 트립토판과 알코올이 내인성 멜라토닌 분비에 끼치는 영향에 대한 많은 연구결과가 있다. 하지만 상기 약물들의 이 약과의 약물동력학 및 약물동태학적 영향에 대한 연구는 시행되지 않았다.

2) 약력학적 상호작용

(1)알코올은 이 약의 수면효과를 감소시키므로 이 약을 알코올과 함께 복용하지 않는다.

(2)이 약은 잘레프론, 졸피뎀, 조피클론 등과 같은 벤조디아제핀 및 비-벤조디아제핀 수면제의 진정작용을 향상시킬 수 있다. 임상시험결과, 이 약과 졸피뎀을 1시간 간격으로 병용투여 시 일시적인 약물동력학 상호작용이 명백하게 관찰되었다. 졸피뎀 단독 투여 시 보다 주의력, 기억력, 협응력에 대해 손상이 높아졌다.

(3)이 약을 치오리다진과 이미프라민, 중추신경계에 영향을 끼치는 약물과 병용투여 한 연구결과 임상적으로 유의성 있는 약물동태학적 상호작용은 나타나지 않았다. 하지만, 이 약과 병용 투여 시 이미프라민 단독 투여 시 보다 안정감의 증가와 활동수행의 어려움이 더 많았고 치오리다진 단독 복용 시 보다 "머리가 멍한"의 느낌이 느낌이 증가하였다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부를 대상으로 한 임상시험은 실시되지 않았다. 동물시험 결과 임신, 배/태자 발생, 분만 또는 출생 후 발생에 대한 직접적 또는 간접적으로 유해한 영향을 나타내지는 않았으나, 임상데이터가 불충분하므로 임부나 임신을 준비하는 여성에게는 권장하지 않는다.

2) 내인성 멜라토닌은 모유로 분비된다. 설치류, 양, 영장류를 대상으로 한 동물시험에서, 태반이나 모유를 통해 태아에게 전달되는 것으로 나타났다. 따라서, 수유부에게 권장하지 않는다.

7. 소아에 대한 투여

18세 이하의 소아에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

8. 신장애 및 간장애 환자

1) 신장애 환자: 신장애 환자에 대한 이 약의 약동학 연구가 수행되지 않았으므로 신중히 투여한다.

2) 간장애 환자: 간장애 환자에게 이 약을 투여한 경험이 없으므로 신중히 투여한다. 해외에서 보고된 바에 따르면, 간장애 환자에서 청소율이 감소됨에 따라 내인성 멜라토닌 수치가 낮시간(주간) 동안 현저히 증가한다는 보고가 있다. 따라서 이 약을 간장애 환자에게 투여하는 것은 권장되지 않는다.

9. 기계 조작 및 운전에 대한 영향

운전이나 기계 조작 능력에 영향을 미친다. 이 약은 졸음을 유발할 수 있으므로, 이 약을 투여중인 환자는 자동차운전 등 위험을 수반하는 기계조작을 하지 않도록 주의한다.

10. 과량투여시의 처치

과량투여에 대한 사례는 보고되지 않았다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

2) 의약품을 원래 용기에서 꺼내어 다른 용기에 보관하는 것은 의약품 오용에 의한 사고 발생이나 의약품 품질 저하의 원인이 될 수 있으므로 원래의 용기에 넣고 꼭 닫아 보관한다.

12. 의약품동등성시험 정보

가. 시험약 서카딘서방정2mg(멜라토닌)(제조)(건일제약㈜)과 대조약 서카딘서방정2mg(멜라토닌)(수입)(건일제약㈜)을 2×2 교차시험으로 각 1정씩 건강한 성인에게 공복 및 식후 시 단회 경구투여하여 43명(공복) 및 49명(식후)의 혈중 멜라토닌을 측정한 결과, 비교평가항목치(AUC_t, C_{max})를 로그변환하여 통계 처리하였을 때, 기하평균비율의 90% 신뢰구간이 80.00 ~ 125.00% 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였다.

<공복>

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		$AUC_{0\sim12hr}$ (ng·hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
대조약	서카딘서방정2mg (멜라토닌)(수입) (건일제약㈜)	5.599±4.061	1.777±1.375	0.75 (0.25~2.00)	2.60±1.21
시험약	서카딘서방정2mg (멜라토닌)(제조) (건일제약㈜)	5.272±3.284	1.717±1.072	1.00 (0.25~2.00)	2.38±1.01
기하평균비율의 90%신뢰구간 (기준 : 80.00 ~ 125.00%)		89.76 ~ 103.81 %	92.32 ~ 115.15%	-	-
(AUC_t, C_{max}, $t_{1/2}$; 평균값±표준편차, T_{max} ; 중앙값(범위), n=43) AUC_t : 투약 시간부터 최종혈중농도 정량 시간 t까지의 혈중농도-시간곡선하면적 C_{max} : 최고혈중농도 T_{max} : 최고혈중농도 도달 시간 $t_{1/2}$: 말단 소실 반감기					

<식후>

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		$AUC_{0\sim12hr}$ (ng·hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
대조약	서카딘서방정2mg (멜라토닌)(수입) (건일제약㈜)	5.221±3.626	1.673±1.174	2.50 (0.50~5.00)	1.52±1.73
시험약	서카딘서방정2mg (멜라토닌)(제조)	5.315±3.652	1.572±1.195	2.50	1.85±1.34

(건일제약㈜)	[illegible]	[illegible]	(0.25~4.00)	[illegible]
기하평균비율의 90%신뢰구간 (기준 : 80.00 ~ 125.00%)	93.99 ~ 108.20 %	82.67 ~ 100.58%	-	-

(AUC$_t$, C$_{max}$, t$_{1/2}$; 평균값±표준편차, T$_{max}$; 중앙값(범위), n=49)

AUC$_t$: 투약 시간부터 최종혈중농도 정량 시간 t까지의 혈중농도-시간곡선하면적

C$_{max}$: 최고혈중농도

T$_{max}$: 최고혈중농도 도달 시간

t$_{1/2}$: 말단 소실 반감기