

안전성유효성검토서

(■최초, □변경)

2009년 06월 일

담당자	연구관	과장
임숙	윤미옥	최기환

종류¹⁾: 안전성유효성심사(허가신청)

① 회사명	한국릴리(유), 요하네스 윗스트하이슨	② 문서번호	20090375444(2009.4.20.)
③ 제품명	스트라테라캡슐80밀리그램 (아토목세틴염산염)	④ 구분	의약품,수입,전문,119
⑤ 원료약품분량 (주성분)	이 약 1캡슐(300mg) 중 아토목세틴염산염 80mg		
⑥ 성상	흰색 가루가 충진된 상부 갈색, 하부 흰색의 경질 캡슐제		
⑦ 효능.효과 (기허가사항과 동일)	종합적 치료 프로그램의 일부로서, 6세 이상의 소아 및 청소년의 주의력 결핍/과잉행동 장애(ADHD)의 치료제. 진단은 DSM-IV 기준 또는 ICD-10의 가이드라인에 따라 실시해야 한다.		
⑧ 용법.용량 (기허가사항과 동일)	경구 투여한다. 이 약은 식사와 관계없이 오전에 1일 1회 투여할 수 있다. 이 약을 1일 1회 투여하였을 때 만족할 만한 임상적 반응(내약성 또는 유효성)에 도달하지 못하는 환자들은 오전과 늦은 오후 또는 이를 저녁에 동일한 용량으로 1일 2회 분할 투여할 수 있다. - 70 kg 체중까지의 소아/청소년에 대한 용량 : 이 약은 1일 총 약 0.5 mg/kg의 용량으로 시작해야 한다. 최초 용량은 임상적 반응 및 내약성에 따라 용량을 단계적으로 상승시키기 전 최소한 7일 동안 유지해야 한다. 권장 유지 용량은 약 1.2mg/kg/day이다. (환자의 체중 및 사용되는 이 약 함량에 따라 다름) 1.2 mg/kg/day보다 높은 용량에서 추가적인 이득은 입증되지 않았다. 소아 및 청소년에서 1일 총 용량으로 1.4mg/kg 또는 100mg을 초과해서는 안된다.		

1) 신청서류를 구분하여 작성한다. ① “안전성유효성(허가신청)” 허가신청서중 안유심사시, ② “안전성유효성심사제외(허가신청)” 허가신청서중 안전성유효성제외여부 심사시, ③ “안전성유효성(단독심사)” 안전성유효성심사의뢰서만 접수시

<p>- 70 kg 체중을 초과하는 소아/청소년에 대한 용량 : 이 약은 1일 총 약 40mg의 <u>용량으로</u> 시작해야 한다. 최초 용량은 임상적 반응 및 내약성에 따라 용량을 단계적으로 상승시키기 전 최소한 7일 <u>동안</u> 유지해야 한다. 권장되는 유지 용량은 80mg이다(사용상의 주의사항 참고). 최대 권장 1일 총 용량은 100mg이다. 고용량에서의 효과가 증가한다는 자료는 없다. 70kg 체중을 초과하는 소아 및 청소년에 대한 최대 권장 1일 총 용량은 100mg이다.</p>
<p>- 간기능장애환자 :</p> <p>중등도의 간기능장애(Child-Pugh Class B)가 있는 환자에 대해서는, 초기 용량 및 목표 용량을 통상적인 용량의 50%로 감소시켜야 한다. 중증의 간기능장애(Child-Pugh Class C)가 있는 환자에 대해서는, 초기 용량과 목표 용량을 통상적인 용량의 <u>25%</u>로 감소시켜야 한다.</p>
<p>- 신기능장애환자 :</p> <p>말기 신장 질환자들은 건강한 피험자에 비해 이 약에 대한 전신노출 정도가 더 높지만(약 65% 증가), mg/kg 용량에 대하여 노출을 조정하였을 때는 차이가 없었다. 따라서 말기 신장 질환이 있거나 낮은 수준의 신기능장애가 있는 ADHD 환자에게 통상적인 용법으로 투여 할 수 있다. 이 약은 말기 신장질환이 있는 환자에 대하여 고혈압을 악화시킬 수 있다.</p>
<p>- 6세 미만의 소아에 대한 이 약의 안전성과 유효성은 확립되지 않았다. 따라서, 이 약은 6세 미만의 소아에게 사용해서는 안된다.</p>
<p>- 노인 환자: 해당 사항 없음.</p>
<p>- 지속/ 연장 치료 :</p> <p>위약 대조 연구에서, ADHD 환자를 얼마동안 이 약으로 치료 해야 하는지를 제시해 주는 유용한 증거는 없었다. 그러나 일반적으로, ADHD의 약물학적 치료는 광범위한 기간동안 이루어져야 한다는 것에는 동의한다. 그럼에도 불구하고, 이 약을 연장된 기간 동안 사용하기로 결정한 의사는, 각각의 환자에 대해 약물의 장기간 사용의 효용성을 주기적으로 재평가 해야 한다.</p>
<p>- 일반적 용량 정보</p> <p>이 약은 공복 혹은 음식물과 함께 복용 할 수 있다.</p> <p>120mg이 넘는 1회 용량과 150mg을 넘는 1일 총 용량에 대한 안전성은 체계적으로 평가 되지 않았다.</p> <p>CYP2D6 강력 저해제와의 병용에 대한 용량 조절- CYP2D6 강력 저해제(예; paroxetine, fluoxetine 및 quinidine)를 투여 받은 70kg 체중까지의 소아와 청소년에게, 이 약은 0.5mg/kg/day로 시작해야 하고, 4주 후에도 증상이 개선되지 않고, 초기 용량의 내약성이 좋을 경우에, 목표 용량인 1.2mg/kg /day까지 증량되어야 한다.</p>

	<p>CYP2D6 강력 저해제(예; paroxetine, fluoxetine 및 quinidine)를 투여 받은 70kg 체중이상에서의 소아와 청소년에게, 이 약은 40mg/day로 시작해야 하고, 4주 후에도 증상이 개선되지 않고, 초기 용량의 내약성이 좋을 경우에, 목표 용량인 80mg/day까지 증량되어야 한다.</p> <p>이 약은 용량 감량 없이 중단 할 수 있다.</p>
⑨ 저장방법 및 사용기간 (기허가사항과 동일)	기밀용기, 실온보관(25℃이하), 제조일로부터 36개월
⑩ 기원 및 개발경위	
⑪ 약리작용기전	노르에피네프린의 재흡수를 선택적으로 억제
⑫ 국내외 사용현황	<ul style="list-style-type: none"> ○ 국내 : 스트라테라 10mg, 18mg, 25mg, 40mg, 60mg (06.09.29.허가) ○ 국외(Martindale) <ul style="list-style-type: none"> · 영국-Strattera(Lilly), 10, 18, 25, 40, 60, <u>80</u> mg · 미국-Strattera(Lilly) 10, 18, 25, 40, 60, <u>80</u>, 100mg
⑬ 관련조항	의약품등 품목허가 · 신고 · 심사규정 제5조제2항 별표1, II 자료제출의약품 3. 유효성분의 함량증감
⑭ 검토결과	시정적합
붙임 1. 시정사항	

<불임1> 시정사항

1. 제조방법 중 염산아토목세틴을 아토목세틴염산염으로 고치고,

2. 사용상의 주의사항을 다음과 같이 시정하기 바랍니다.

- 다음 -

1. 경고

1) 자살과 관련된 행동

아토목세틴을 투여한 환자들에서 자살과 관련된 행동이() . 이중맹
검으로 수행된 임상시험에서, , 아토목세틴을 투여한 소아 및
청소년에서는 자살과 관련된 행동이 드물었지만 더 높은 비도로 관찰되었다. 12 |의 임상시험 중 아
토목세틴을 투여한 환자들에서 0.44% [투약군 1357 6 (1 , 자살
관념 5)]. (n=851). 7
~ 12 . 주의력결핍과잉행동장애(ADHD) . 인해 치료를 받고 있는 환자들은 자살과 관련된 행
동의 발현 또는 악화에 대하여 신중하게 모니터링되어야 한다.

2) 적개심 또는 감정적 불안정성

임상시험에서 아토목세틴을 투여한 소아 및 청소년에서 위약을 투여한 피험자에 비해 적개심(,
공격성,) . 주의력결핍과잉행동
장애(ADHD) , 적개심 또는 감정적 불안정성의 발
현 또는 악화를 신중하게 모니터링하여야 한다.

3) 중대한 간 손상

시판 후 시장조사 결과 이 약은 심각한 간 손상을 일으킬 수 있다는 보고가 있었다. 6000 |의 환자
를 대상으로 한 임상 시험에서 간 손상이 발견 되지 않았음에도 불구하고, 2 |만명 이상의 환자를
대상으로 한 초기 2 , 다른 명백한 설명 요인이 없는 상태에서 간 효
소와 빌리루빈이 현저하게 상승된 보고가 있었다. 간손상이 보고된 대부분 경우에는 아토목세틴 투
여시작 120 , ((ULN) 20). ((ULN) 2) , 아토목세
틴 복용 중단 후에 회복되었다. 한 환자에게서, ((ULN) 40
배에 이름) (ULN 12) , 재투약시 재발하고 휴약시에 회
복되어 이 약이 간 손상의 원인임을 시사해 주었다. 이런 반응은 치료가 시작된 후 수개월 후에 발
생할 수 있으나, . 실제보다 적게 보고되
었을 가능성도 있으므로, . 언급된 환자는 간 손
상에서 회복 되었고, 간이식을 필요로 하지는 않았다. , 심각한 약물 관련 간
손상이 사망이나 간이식을 요하는 급성간부전으로의 이행을 유발할 수도 있다.
이 약은 황달이나 간 손상의 검사적 증거가 있는 환자에게는 투여를 중단해야 하며, 재투약해서도
안된다. 간 효소 수준의 측정을 위한 실험실적 검사는 간기능장애의 일차 증상 또는 징후가 나타났
을 때 수행해야 한다(. , , , 우측 상부 복벽의 과민성 또는 설명되지 않는 “+감
- ”).

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 이 약의 주성분 또는 기타 성분에 과민증을 나타내는 환자
- 2) MAO : MAO (monoamine oxidase inhibitors) 와 병용해서는 안된다. MAO 2 마찬가지로 이 약 투약 종료 후 2 MAO 뇌의 monoamine 농도에 영향을 주는 약물과 MAO, 간대성 근경련, 정신착란과 혼수상태로 전이될 수 있는 과도한 혼분을 포함 하는 정신 상태의 변화). 몇 예는 신경이완적 악성증후군과 비슷한 양상을 보이기도 했다. 이런 반응은 이들 약물이 동시에 투여되거나 근접하여 투여될 때 발생할 수 있다.
- 3) : 녹내장이 있는 환자에게는 사용해서는 안된다., 협우각

3.

- 1) 알러지 반응의 가능성
드물지만 이 약을 투여한 환자들에게서 발진, 두드러기 등의 알러지 반응이 보고되었다.
- 2) 갑작스런 사망과 이전의 구조적인 심장 이상 또는 다른 심각한 심장 문제
이 약의 상용량을 복용한 구조적인 심장 이상이 있는 소아와 청소년에서 갑작스런 사망이 보고되었다. 이 약은 심각한 구조적인 심장 이상을 가진 어린이와 청소년에게는 주의를 가지고 사용해야 하고 심장 전문의와 상의를 해야 한다.
- 3) 심혈관계에 미치는 영향
이 약을 투여하는 많은 환자들은 약간의 맥박수 증가(<10 bpm) / (< 5 mmHg) + 경험했다. 이 약은 고혈압, 정기적으로 측정해야 한다. 투여하는 동안 맥박과 혈압을 환자에게 저혈압을 일으킬 수 있는 질환이 있는 경우 주의하여 사용한다.
- 4) 이 약은 선천적 또는 후천적 긴 QT QT 연장 가족력 환자에게 주의하여 사용한다.
- 5) 간에 미치는 영향
황달 또는 간 손상에 대한 검사적 증거가 있는 환자에 대해서는 이 약을 중단해야 하며, 재투여해서는 안된다. 매우 드물게 황달과 함께 간 효소 수치 및 빌리루빈의 상승에 의해 나타나는 간 독성이 보고되었다.
- 6) 성장과 발달
이 약 투여 기간 동안 성장 및 발달을 모니터링해야 한다. 장기간의 치료를 요하는 환자들을 모니터링하고, 성장하지 않거나 만족할만한 체중 증가를 나타내지 못하는 환자에 대해서는 용량을 감소시키거나 치료를 일시 중지하는 것을 고려해야 한다.
임상 데이터는 인지 기능 또는 성적 성숙에 대한 이 약의 유해 작용을 시사하지 않지만, 가용할 수 있는 장기간의 데이터는 제한적이다. 따라서 장기적인 치료를 요하는 환자들에 대해서는 신중하게 모니터링해야 한다.
- 7) 정신병적 또는 조증의 증상

이 약의 상용량에 의해 이전의 정신질환 또는 조증 이력이 없는 소아 및 청소년에서 투여 후 정신병적 또는 조증의 증상(, ,) 약에 의한 효과 및 치료 중단을 고려해야 한다. 가울러 기준의 정신병적 또는 조증 악화를 일으킬 수 있는 가능성도 배제할 수 없다.

8) 발작

이 약은 발작의 잠재적 위험을 가지고 있다. 발작 병력을 가지고 있는 환자에게는 주의해서 사용해야 한다. 발작이 발병되거나 다른 이유가 밝혀지지 않은 발작 횟수가 증가된 환자에서는 약의 중단은 고려되어야 한다.

9) 6 | 이하의 소아

6

10) 다른 효능효과

이 약은 주요우울증과/는 불안증에 대한 임상 시험의 결과에서 위약과 대조하여 어떠한 효력도 보이지 않았고 그러므로 효과가 없었다.

4. 이상반응

1) 임상시험 경험

이 약은 임상 연구에서 주의력결핍과잉행동장애(ADHD) 가진 5382명의 소아와 청소년 및 1007명의 성인에게 투여 되었다. ADHD , 1625명의 환자가 1 ! 이상 그리고 2529명의 환자가 6 .

임상 시험은 광범위하게 변화하는 조건 하에서 실행되었기 때문에 이 약의 임상시험에서 발견된 이상 반응율은 다른 약의 임상시험에서의 것과 직접 비교할 수 없고 이것은 실제에서 관찰되는 발생율을 반영하지 않는다.

2)

○ 소아와 청소년의 임상 시험에서 이상 반응으로 인한 치료 중단의 원인

소아와 청소년의 위약 대조 급성 시험에서, 이 약 투여군의 3.0%(48/1613) 및 위약 투여군의 1.4% (13/945) (open-label 연구와 장기간 연구

포함), extensive metabolizer (EM) †자의 6.3%와 poor metabolizer (PM) †자의 11.2%가 이상 반응으로 인해 치료를 중단하였다. , 1 (0.3%, N=5), (0.3%, N=5),

공격성(0.2%, N=4), (0.2%, N=4), (0.2%, N=4), (0.2%, N=4), (0.1%, N=2), 그리고(0.1%, N=2), (0.1%, N=2) (0.1%, N=2).

○ 팔작

이 약은 시판전임상에서 발작장애를 않는 소아 환자들이 배제되었으므로 이 환자들에서 체계적으로 평가되지 않았다. 10 (6 ~ 16) 0.2%(12/5073)

에서 보고되었다. extensive metabolizer 0.2%(11/4741) | 비해 poor metabolizer 0.3%(1/293).

○ 소아와 청소년의 급성 위약 대조 시험에서, 일반적으로 관찰되는 이상 반응 위약군에서는 관찰되지 않고, (2% 또는 그 이상의 발생률) Table1 . 1 2 (BID) 1 1 (QD) Table2 | 내용을 제외하고 서로 비슷했다. 이 약 투여 환자에서 가장 일반적으로 관찰되는 이상 반응(BID 또는 QD , 5% 2)은 소화불량, , 구토, , 복통, (Table 1 2).

Table1: (18주까지) 서 이 약 투여에 관련되어 일반적으로 나타나는 치료-성 이상 반응

이상 반응 ^a	보고된 이상 반응의 환자 비율(%)	
	아토독세틴(N=1597)	위 약(N=934)
위장관 이상		
복통 ^b	18	10
구역	11	6
현기증	10	5
일반적 장애와 투여부위의 상태		
피곤	8	3
짜증	6	3
기대하지 않은 치료반응	2	1
검사(Investigations)		
체중 감소	3	0
대사 및 영양 이상		
식욕 감소	16	4
식욕 감퇴	3	1
신경계 이상		
두통	19	15
기면	11	4
어지러움	5	2
피부 및 피하 조직 이상		
발진	2	1

a) 이 약을 투여한 환자 중 최소 2% 이상에서 이상반응이 보고되었으며, 이는 위약군보다 큼 수치이다.

기준에는 부합되지 않았으나, 아토믹 세팅과 관련 가능성이 있는

을 투여한 환자의 최소 2%, 위약군보다 적거나 같은 비도로 보고된 이상반응은 관절통, 바이러스성

위장염, (초기 불면증,), 인후염, , , , , 상기도 감염이다.

b) 복통은 상부 복통, , , , :

c) 기면은 집정, _____:

100

Table2: (18주까지) 서 이 약 투여에 관련되어 일반적으로 나타나는 치료-성 이상 반응

이상 반응	BID 투여에서 보고된 이상 반응의 환자 비율(%)		QD 투여에서 보고된 이상 반응의 환자 비율(%)	
	아토모세틴 (N=715)	위약 (N=434)	아토모세틴 (N=882)	위약 (N=500)
위장관 이상				
상부 복통	20	16	16	9
복통 ^a	17	13	18	7
변비 ^b	2	1	1	0
메스꺼움	7	6	12	2
구토	11	9	15	1
일반적 질환				

피로	6	5	9	2
정신계 이상				
기분동요(mood swings) ^c	2	0	1	1

^a 복통은 상부 복통, , , , .

^b 빈비는 Breslow-Day test

^c 기분 동요는 0.05 Breslow-Day test p 0.1 ().

Poor metabolizer(PM) 환자의 최소 2% 이상에서 발생되었고, extensive metabolizer(EM) 환자의 2 배 또는 통계학적으로 유의하게 더 많은 수에서 발생한 이상반응은 다음과 같다.

불면증(PMs 15%, EMs 10%); (PMs 7%, EMs 4%); (PMs 7%, EMs 1 4%); 우울¹(PMs 7% EMs 4%), (PMs 5%, EMs 1%); (PMs 4%, EMs 2%); 결막염(PMs 3%, EMs 1%); (PMs 3%, EMs 1%); (PMs 2%, EMs 1%) (PMs 2%, EMs 1%); (PMs 2%, EMs 1%)

¹ 우울은 다음 용어를 포함한다: , , , , 불쾌감

3) :

○ 성인의 위약 대조 급성 시험에서 이상 반응 때문에 치료를 중단했을 경우, 그 원인 성인의 위약 대조 급성 시험에서, 11.3%(61/541)의 이 약 투여군과 3.0%(12/405)의 위약군이 이상 반응 때문에 시험을 중단하였다. , 1 ! 이상이 불면증(0.9%, N=5); 메스꺼움(0.9%, N=5); 흉통(0.6%, N=3); 피곤(0.6%, N=3); (0.4%, N=2); (0.4%, N=2); (0.4%, N=2); (0.4%, N=2); 심계항진(0.4%, N=2 0.7%, N=2); (0.4%, N=2)로 치료를 중단하였다.

○ 발작

이 약은 시판전 임상에서 발작질환을 가진 성인 환자들이 배제되었으므로 이 환자들에서 체계적으로 평가되지 않았다. 0.1%(1/748) . 임상 시험에서 poor metabolizer (0/43) extensive metabolizer 0.1%(1/7 05) .

○ 성인의 위약 대조 급성 시험에서 일반적으로 관찰 되는 이상 반응

이 약의 사용과 관련하여 일반적으로 관찰되는 이상 반응(2%) + 위약 투여 환자에서 같은 빈도로 발생하지 않는 이상 반응(약군보다 이 약 투여군에서 더 많이 발생) Ta ble3 . (5% 혹은 그 이상의 발생률 및 위약군 발생률의 최소 2) , , , , 피로, 식욕저하, 불면증, , / / , 생리 불순 및 안면홍조이다(Table 3 참조).

Table3: (25주까지) |서 이 약 투여에 관련되어 일반적으로 나타나는 치료-성 이상 반응

이상 반응 ^a	보고된 이상 반응의 환자 비율(%)	
장기 분류/ 이상 반응	아토목세틴(N=540)	위약(N=402)
심장 이상		

심계항진	<u>3</u>	1
위장관 이상		
구강 건조	21	6
<u>메스꺼움</u>	<u>21</u>	<u>5</u>
<u>변비</u>	<u>9</u>	<u>3</u>
<u>복통^b</u>	<u>7</u>	<u>5</u>
소화 불량	<u>4</u>	<u>2</u>
구역	<u>3</u>	<u>2</u>
전신 이상 및 투여 부위 증상		
피로	<u>9</u>	4
오한	3	1
기대하지 않은 치료반응	<u>3</u>	<u>1</u>
신경과민	<u>2</u>	0
검사(Investigations)		
체중 감소	2	1
대사 및 영양 이상		
식욕 감소	<u>11</u>	<u>2</u>
신경계 이상		
현기증	6	<u>4</u>
<u>기면^c</u>	<u>4</u>	<u>3</u>
동 두통(sinus headache)	3	1
<u>진전</u>	<u>2</u>	<u>0</u>
정신계 이상		
<u>불면증^d</u>	<u>15</u>	<u>7</u>
성욕 저하	<u>4</u>	2
수면 이상	<u>3</u>	<u>1</u>
신장 및 비뇨기 이상		
배뇨 지연 및/ 혹은 뇨 저류	<u>7</u>	<u>1</u>
<u>배뇨곤란</u>	<u>3</u>	0
생식계 및 유방 이상		
<u>발기 장애^e</u>	<u>9</u>	1
<u>생리 불순</u>	<u>6</u>	<u>2</u>
사정지연 및/ 또는 사정장애	<u>3</u>	<u>1</u>
<u>생리 불규칙^f</u>	<u>2</u>	0
피부 및 피하 조직 이상		
<u>다한증</u>	<u>4</u>	<u>1</u>
<u>발진</u>	<u>2</u>	<u>1</u>
혈관 이상		
안면 홍조	<u>8</u>	1

^a아토목세틴 투여 환자에서 위약군 보다 최소 2% 이상 더 많이 보고된 반응.

기준에는 적합하지 않았지만, 위약군보다 아토목세틴 투여군에서 더 많이 보고된 반응으로 아토목세틴 치료와의 관련 가능성
이 있는 이상반응은 이른 아침에 잠에서 깨, , , , , , . 아토목세틴

투여 환자에서 위약군보다 최소 2% , , , , , .

^b복통은 상부 복통, , , , : .

^c기면은 진정, : .

^d불면은 불면증, , , : .

^e총 남성 환자 수를 근거로 합(, N=326; , N=260)

『총 여성 환자 수를 근거로 함(, N=214 , N=142)

○ 남성 및 여성의 성기능 장애

이 약은 몇몇 환자에게서 성기능에 손상을 주는 것으로 나타났다. , 성행위 및 성만족도의 변화는 의사와 환자간에 서로 다루기 힘든 부분이고 특별한 주의를 요하기 때문에, 대부분의 임상시험에서 잘 평가되지 못했다. 따라서 제품라벨에 언급되어 있는 부적당한 성경험과 성행위 발생률의 평가는 실제 발생률보다 낮게 측정되었을 수 있다. [Table 3 : 위약대조시험에서 이 약 투여 환자의 최소 2%](#)

[이 약과](#) 관련된 성기능 장애 조사에 대해 적절하게 잘 관리된 연구는 없다. 이 약 사용과 관련된 성기능 장애의 위험성을 정확하게 알기 힘들기 때문에, 의사는 이러한 이상 반응에 대해 정기적으로 조사해야 한다.

4) , 중국 및 멕시코에서 임상시험을 실시한 결과 [아토목세틴](#) 복용환자의 이상반응은 다음과 같다.

	중국, , 한국인 임상 (N=164)	한국인 (N=29)
식욕부진	61(37.2%)	-
식욕감소	46(28.0%)	16(55.2%)
두통	25(15.2%)	12(41.4%)
졸림	43(26.2%)	11(37.9%)
오심	33(20.1%)	10(34.5%)
피로	13(7.9%)	7(24.1%)
복통	15(9.1%)	6(20.7%)
상기도감염	9(5.5%)	6(20.7%)
현기증	25(15.2%)	5(17.2%)
신경과민	-	5(17.2%)
체중감소	-	5(17.2%)

5) 외국에서의 시판 후 사용 경험

간기능검사 이상, , , 지속발기증 등의 이상 반응이 매우 드물게 보고되었다

다음의 시판 후 이상반응은 이 약의 치료와 일시적인 [연관이 있는 것으로](#) 보고되었고 이것은 이 약의 [시판전 임상과는 연관이 없었다](#). 자발적 보고라는 한계를 고려한다면 이 이상반응들의 발생률이나 원인을 정확하게 측정하기는 어렵다.

- : QT , 실신

- : 기면

- : ; 소아와 청소년에서의 이상감각

- : 환각을 포함한 감각 장애

- : . 시판 후 발작 사례는 전에 존재했던 발작장애와 밝혀진 위험인자를 가진 환자, . 주

[의력결핍과잉행동장애\(ADHD\)](#) -자의 발작의 배경이 불확실함으로 이 약과 발작 사이의 정확한 관

계를 평가하기는 힘들다.

_____ : _____ ; 소아와 청소년에서의 뇌저류

5. 일반적인 주의

- 1) 주의력결핍과잉행동장애(ADHD)(DSM-IV) , 손상을 초래하는 충동적 과잉행동 또는 부주의한 증상을 포함하며, 7 . 유사한 발달 과정에 있는 개개인에서 전형적으로 보여지는 것보다 심해야 하며, 임상적으로 유의한 손상을 일으켜야 하고(: ,), 2 (:). 학교() . 충동적 유형에서는, 6 6 . 세부적인 주의력 부족/ , , , , . 충동적 과잉행동 유형 . 지속적인 정신적 노력을 요하는 작업의 기피, 6 6 . : / , , “ ”, 말수가 과도하게 많음, , . 복합적 유형으로 진단된 경우에는, 충동적 과잉행동 및 부주의 기준에 모두 부합해야 한다.
- 2) : 주의력결핍과잉행동장애(ADHD)의 뚜렷한 병인은 알려져 있지 않고, . 교육적 및 사회적 자료가 필요하다. . 진단은 환자의 완전한 기록과 평가에 기반 해야 하며, DSM-IV 기준에서 요구되는 점수를 만족하는 것만으로 진단되어서는 안된다.
- 3) : 주의력결핍과잉행동장애(ADHD) 전체 치료 프로그램에서는 이 약이 필수적인 부분을 차지 하고 있으며, (, ,) . 약물 치료 도 포함될 수 있다. . 정신병을 포함하는 다른 일차적 정신질환을 경험한 환자들에게는 권장되지 않는다. 진단을 받은 소아와 청소년에게는 적절한 교육이 필수적이며, 의사가 환자의 증상 이 만성적인지 여부 및 중증도를 평가하여 약물 치료의 처방을 결정한다.
- 4) : . 교육적 및 사회적 조치를 포함하며, (short attention span), . 충동성, . 경미한 신경학적 징후 및 비정상적 뇌과의 만성적인 병력을 포함하는 증상들로 특징 지워지는 행동적 증후군을 가진 소아들을 안정화시키는데 목적이 있다. 학습 능력은 손상될 수도, . 약물학적 치료는 이러한 증후군을 가진 모든 소아에게 적용되지 않으며, 약물 사용에 대한 결정은 소아의 연령 및 증상의 지속성과 관련하여 해당 소아에게서 나타나는 증상의 중증도를 철저하게 평가한 후 이루어져야 한다.
- 5) 주의력결핍과잉행동장애(ADHD) 치료에 대한 적절한 지식과 경험이 있는 의사에 의해 또는 의사의 감독 하에서 치료를 시작해야 한다. . 유의한 이상 반응이 나타나는 경우, 이 약을 갑자기 중단하거나 적절한 기간동안 서서히 감량할 수도 있다. 증상이 성인기까지 지속되고 치료로부터 명백한 도움을 보인 청소년에 대해서는, 성인기에도 치료

를 계속하는 것이 적합할 수 있다.

6) : (9 10 : 이
상), 이 약을 연장하여 사용하기로 결
정한 의사는,

6. 상호 작용

1) 이 약에 영향을 줄 수 있는 상호작용

○ MAO : MAO (내용상의 주의사항 2. 다음 환자에는 투여하지 말 것 항 참고).

○ CYP2D6 저해제 (SSRIs, 플루옥세틴,) :
이 약은 CYP2D6 경로에 의해 주로 4-아토록시아토록세틴으로 대사된다. CYP2D6 | 선택적 저해제는 CYP2D6 poor metabolizer 환자보다 CYP2D6 extensive metabolizer 환자들에서 아토록세틴의 정상 상태 혈장 농도를 증가시킬 수 있다. 파록세틴이나 플루옥세틴을 투여받은 extensive metabolizer는 아토록세틴 단독투여군보다 아토록세틴의 AUC 6~8, Css, max 3~4. In vitro 시험에서, CYP2D6 poor metabolizer Cytochrome P450 저해제의 병용투여는 이 약의 혈장 농도를 증가시키지 않을 것이라는 것을 시사하였다. CYP2D6 저해제를 함께 투여하고 있는 환자에 대해서는 이 약의 용량을 서서히 단계적으로 증가시킬 필요가 있다.

○ 살부타몰 : 이 약은 살부타몰의 심혈관계에 대한 작용이 강화될 수 있으므로, 고용량의 살부타몰 (beta2) () : 받고 있는 환자에게 주의하여 투여해야 한다. 전신 투여된 살부타몰(600μg i.v) : 심박동과 혈압의 증가를 유도한다. (5 60mg 1 2) | 의해 증가되고 살부타몰과 아토록세틴의 초기 병용투여에 의해 가장 두드러졌다. extensive metabolizer | 건강한 아시아 성인을 대상으로 한 임상시험에서 살부타몰 표준 흡인량(200μg) | 대한 혈압과 심박동에 대한 효력은 정맥투여와 비교하여 임상적으로 유의하지 않았고 아토록세틴의 단기 병용투여(5 80mg 1 2) (800μg) | 다회 흡입 후의 심박동은 아토록세틴의 투여와 관계없이 유사했다.

○ 이 약이 QT (. , class IA III , , 예리스로마이신, , ,) |나 전해질 불균형을 야기시키는 약물(.) CYP2D6 QT 간격 연장에 대한 위험을 잠재적으로 증가시킬 수 있다.

○ 이 약은 발작에 대한 잠재적 위험을 가지고 있다. (. 항우울제, , ,)

○ 혈압강하제 : 이 약은 혈압에 영향을 미칠 수 있으므로, 이 약은 혈압강하제와 함께 사용하는 경우 주의하여 사용해야 한다.

○ 노르아드레날린에 영향을 미치는 약물 : 노르아드레날린에 영향을 미치는 약물은 이 약과 병용 투여시 추가적 또는 상승적 약리 작용의 가능성성이 있으므로 주의해서 사용해야 한다. 이러한 예로는 이미프라민(imipramine), (venlafaxine) (mirtazapine) | 같은 항우울제 또는 충혈제거제인 슈도에페드린 또는 페닐에프린이 포함된다.

○ 위의 pH : pH (/ , 오메프라졸)

○ 혈장 단백질에 강하게 결합하는 약물 : 치료적 농도의 이 약과 기타 단백 결합력이 높은 약물을

이용하여 In vitro , 페니토인 및 디아제팜은
이 약의 사람 알부민에 대한 결합에 영향을 미치지 않았다. , 이 약은 이러한 약물
의 사람 알부민에 대한 결합에 영향을 미치지 않았다.

2) 이 약이 다른 약물에 영향을 줄 수 있는 상호작용

○ Cytochrome P450 : CYP1A2, CYP3A, CYP2D6, CYP2C9 등 Cytochrome P450 효소
를 임상적으로 유의한 저해 또는 유도를 일으키지 않았다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

- 1) 이 약은 잠재적인 이득이 태아에 대한 잠재적 위험성을 상회하지 않는 한 임신 기간 동안 사용해서는 안된다. 동물 시험에서는 일반적으로 임신, / , 분만 또는 출산 후 발달과 관련하여 직접적 또는 간접적 유해 작용을 나타내지 않았다.
- 2) 랫트에서 이 약 및/ 이 약이 사람의 유즙으로 분비되는지 여부는 알려지지 않았다.

8. 소아에 대한 투여

- 1) 6 6 | 미만의
소아에게 사용해서는 안된다.
- 2) 9 1 ! 이상 투여에서의 이 약의 안전성은 체계적으로 평가된 바 없다.

9. 고령자에 대한 투여

고령자에 대한 이 약의 안전성과 효능은 확립되지 않았다.

10. 운전 및 기계 사용능력에 미치는 영향

운전 및 기계 사용 능력에 미치는 영향에 대한 시험은 수행되지 않았다. 이 약은 위약보다 상대적으로 피로 발생율이 증가하였고, 따라서 환자들에게 자동차 운전 또는 위험한 기계를 작동할 때 주의하도록 지도해야 한다.

11. 실험실적 검사

정기적인 실험실적 검사는 필요하지 않다.

CYP2D6 - CYP2D6 poor metabolizer (PMs) extensive metabolizer (EMs) , 주어진 이 약 용량에 대해 10 AUC 5 7% P
Ms CYP2D6 PMs PMs C
YP2D6 PMs |서 이 약의 높은 혈중약물농도는 이상반응 발생률을 높인다(사용상의 주의사항 4. 이상반응 항 참조).

12. 과량 투여시의 처치

- 1) , 이 약의 치명적이지 않은 급성 및 만성적인 과량 투여가 보고되었다. 급성 및 만성적인 과량 투여시 가장 흔하게 보고된 증상은 기면, , , 대부분의 반응들

은 경도 내지 중등도였다. 교감 신경계 활성과 관련된 경도 내지 중등도의 징후 및 증상(, 동공 확대, ,) : 관찰되었고, 가려움증과 발진도 보고되었다. 모든 환자들은 이러한 반응으로부터 회복되었다.

- 2) . 적절한 증상적 및 보조적 조치와 함께 심장 및 혈액 징후의 모니터링을 권장한다. . 흡수를 제한하기 위해서 활성탄이 유용할 수도 있다.

13. , 수태능력 손상

- 1) : 2 . 47 458mg/kg/day 까지 각각 투여 했을 때, mg/m2 , 소아 및 성인 용량의 각각 약 8 5 . 같은 용량에서 뱃트의 혈장 중 이 약의 AUC : 인체에 대한 최대 용량을 투여한 환자의 각각 약 1.8 (extensive metabolizer) 0.2 (poor metabolizer) . 마우스에 투여된 최고 용량은 mg/m2 , 3 9 26 .
- 2) : , (Ames Test), in vitro , 중국 햄스터의 난소세포 염색체변이시험, DNA , in vivo 소핵 시험을 포함하는, , 중국 햄스터의 난소 세포에서 이배체 염색체 (diplochromosome) , () 시 사하는 것이다.
- 대사체인 N-]스메틸아토목세틴염산염은 Ames Test, , DNA 향성 시험에서 음성이었다.
- 3) : , mg/m2 , 인체에 대한 최대용량의 약 6 57mg/kg/day , .

14. 신체적 및 정신적 의존

- 1) , , . 이 약은 흥분성 혹은 도취성의 반응 패턴과 관련이 없었다.
- 2) 2000 ! 이상의 소아, 청소년 및 성인 주의력결핍과잉행동장애(ADHD)환자와 1200 ! 이상의 우울증 이 있는 성인을 대상으로 실시한 임상 연구에서 이 약과 연관된 약물 전환 또는 부적절한 자가투여 가 나타났다. 약물 중단 혹은 금단 증상을 초래하는 이상 반응이나 증상 반향에 대한 증거는 없었다.
- 3) 뱃트와 원숭이에서 실시한 약물 식별 연구는 이 약과 코카인 간에 자극 일반화현상이 일치하지 않음을 보였다.

15. 기타

(1) 약력학적 특성

약물 치료학적 그룹: 중추에 작용하는 교감신경 작용제

ATC code: N06BA09

아토목세틴은 시냅스 전 노르아드레날린 수송체의 매우 선택적이고 유효한 저해제로, 세로토닌이나 도파민 수송체에 직접적으로 영향을 미치지 않으면서 작용한다. 아토목세틴은 다른 노르아드레날린 수용체 또는 다른 신경 전달물질 수송체 또는 수용체에 대해 경미한 결합력을 나타낸다. 아토목세

아토목세틴은 노르아드레날린 수송체의 저해제로서 아토목세틴과 동등한 효력을 나타내지만, 아토목세틴과 달리 세로토닌 수송체에서 약간의 저해 작용을 나타낸다. , 대부분의 4-]드록시아토목세틴이 추가로 대사되어, (extensive metabolizer

는 아토목세틴 농도의 1%, poor metabolizer 0.1%) 이러한 수송체에 대한 영향은 경미할 것으로 보인다. N-]스메틸아토목세틴은 아토목세틴에 비해 상당히 낮은 약리 작용을 나타낸다. extensive metabolizer , poor metabolizer

는 모성분과 동등한 농도로 혈장에서 순환한다.

아토목세틴은 정신 자극제가 아니며, . 성인에서 무작위, , 위약군 대조로 이 약과 위약의 효과를 비교한 남용- , 이 약은 흥분성 혹은 도취성의 반응 패턴과 관련이 없었다.

아토목세틴은 주의력결핍과잉행동장애(ADHD)가 있는 5000] 이상의 소아와 청소년을 대상으로 한 시험에서 연구되었다. ADHD | 치료에 있어서 아토목세틴의 급성기 유효성은 6 \geq 9 6 개의 무작위 배정, . ADHD | 정후 및 증상은 아토목세틴 투여 환자와 위약 투여 환자에 대하여 시험 전에 비해 시험 종료시 평균 변화를 비교하여 평가되었다. 6 , ADHD | 정후 및 증상을 감소시키는데 있어서 위약에 비해 통계적으로 유의하게 우수하였다. , 400 1 !간의 위약 대조 시험에서(3 9 |월간의 이중 맹검 위약 대조 유지기간) . 1 ! 후 재발한 환자의 비율은 아토목세틴과 위약군 각각 18.7% 31.4% . 1 , 6 |월 더 아토목세틴을 계속 투여한 환자들은 활성 약물의 투여를 중단하고 위약으로 전환한 환자들에 비해 재발 또는 부분적 증상 재발이 각각 2% 12% . 소아와 청소년에 대하여, 장기간 치료에서 지속치료가 갖는 가치에 대한 주기적인 평가가 수행되어져야 한다.

아토목세틴은 1 1 / |른 저녁의 분할 투여가 효과적이었다. 1 1 | 투여한 아토목세틴은 선생님과 부모님에 의해 평가되었을 때, 위약에 비해 주의력결핍과잉행동장애(ADHD) 증상의 증증도를 통계적으로 유의하게 더 많이 감소시켰다.

아토목세틴은 주의력결핍과잉행동장애(ADHD)와 함께 동반 만성 운동 턱 또는 뚜렛장애(Tourette's Disorder)

주의력결핍과잉행동장애(ADHD)가 있는 536 2 10 , 이중맹검, . 60 ~ 120mg/day 1 2 | 아토목세틴을 투여하였고, . 두 시험에서 아토목세틴의 평균 최종 용량은 약 95 mg/day . ADHD CAARS scale ADHD 증상 점수에 대해 평가하였을 때, 아토목세틴에서 통계적으로 유의한 개선을 나타내었다. 성인에서 증상 개선의 크기는 소아에게서 관찰된 것보다 낮았다.

(2) 약동학적 특성

소아와 청소년에 대한 아토목세틴의 약동학은 성인에서와 유사하다. 6 | 미만의 소아에 대해서는 평가되지 않았다.

흡수: , (Cmax) 투여 후 약 1 ~ 2 . 경구 투여 후 아토목세틴의 절대 생체 이용률은 초회 대사에 있어서 나타나는 개인간 약간의 차이에 따라 63% \leq 94% . 아토목세틴은 식사와 관계없이 투여할 수 있다.

분포: , , (98%) 결합을 나타낸다.

생체 변환: Cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) 효소 경로를 통해 생체 변환을 한다. 주요한 산화 대사체는 4-아토록시아토목세틴이며, 4-히드록시아토목세틴은 아토목세틴과 동등한 효력을 나타내지만, 혈장에서 매우 낮은 농도로 순환한다. CYP2D5 , CYP2D6 , 여러 다른 Cytochrome P450 효소에 의해 4-아토록시아토목세틴이 형성될 수 있지만, 아토목세틴은 치료적 용량에서 CYP2D6 .

배설: extensive metabolizer 3.6 , poor 4-hydroxyatomoxetine-O-glucuronide 의 형태로 배설된다.

선행성/ - : extensive poor metabolizers | 대하여 시험한 용량 범위에서 선행성을 나타낸다.

(3) 전임상시험

1) 임신한 토끼에게 기관 형성기에 위관 영양법을 통해 이 약을 100mg/kg/day 투여했다. 이 용량에서, 3 1 경동맥의 부정형적 기원과 쇄골하 동맥의 부재도 약간 증가했다. 미약한 모계 독성을 유발하는 용량에서 이런 현상이 관찰되었다. 30mg/kg/day . 100mg/kg mg/m² 기준으로, 23 ; 100mg/kg/day 투여한 토끼에서 비결합 아토목세틴에 대한 노출(AUC) : 인체에 대한 1 3.3 | (extensive metabolizer) 0.4 (poor metabolizer) 10 () 2 () 컷) 50mg/kg/day (mg/m² 6 배) 2 1 . 새끼의 생존률 감소는 25mg/kg(13mg/kg) 10 () 2 () 터 기관형성 기 동안 이 약을 투여 받은 랙트 연구에서, () | 감소와 태아 추골궁의 불완전한 골 형성 발생이 40mg/kg/day (mg/m² | 준으로 최고인체용량 약 5) , 20mg/kg/day 에서는 관찰되지 않았다. 150mg/kg/day (mg/m² | 준으로 인체에 대한 최대 용량의 약 17) .

2) 성장과 신경행동학적 및 성적 발달에 대한 이 약의 효과를 평가하기 위해 어린 랙트에서 연구가 실시되었다. (!후 10일) , 1, 10, 50mg/kg/day(mg/m² | 준으로 인체에 대한 최대 용량의 각각, 0.2, 2, 8) . 질 열림() 귀두표 피 분리 시기가(10, 50mg/kg) , (10, 50mg/kg) + 조금 감소 하고, (50mg/kg) . 50mg/kg 에서 앞니 발생 시기가 다소 느려졌다. 15 (10, 50mg/kg, 50mg/kg) 30 ! 째에 (50mg/kg) , 60 . 학습과 기억력 시험에서 이 약이 미치는 영향은 없었다. 이런 결과의 사람에 대한 유의성을 알려지지 않았다.

16. 취급상의 주의

이 약의 캡슐을 열어서는 안된다. 캡슐 내용물이 눈 안으로 들어갈 경우, 눈을 물로 즉시 행구고 의학적 자문을 얻어야 한다. 손과 이 약이 묻은 곳은 가능한 한 빨리 씻어야

한다. .