

- 3%) ; 중기 불면증(PMs)의 5%, EMs)의 3%) ; 말기 불면증(PMs)의 3%, EMs)의 1%) ; 뇨저류(PMs)의 6%, EMs)의 1%) ; 발기 장애(PMs)의 21%, EMs)의 9%) ; 사정 장애(PMs)의 6%, EMs)의 2%) ; 다한증(PMs)의 15%, EMs)의 7%) ; 말초한랭(PMs)의 3%, EMs)의 1%)
- 남성과 여성의 성기능 장애 : 이 약은 몇몇 환자에게서 성기능에 손상을 주는 것으로 나타났습니다. 성욕, 성행위 및 성만족도의 변화는 의사와 환자간에 서로 다루기 힘든 부분이고 특별한 주의를 요하기 때문에, 대부분의 임상시험에서 잘 평가되지 못했습니다. 따라서 제플라벨에 언급되어 있는 부적당한 성경험과 성행위 발생률의 평가는 실제 발생률보다 낮게 측정되었을 수 있습니다. Table 4에 위약대조시험에서 이 약 투여 환자의 최소 2% 이상 보고된 성적 이상 반응의 발생률이 나타나 있습니다.
- 이 약과 관련된 성기능 장애 조사에 대해 적절하게 잘 관리된 연구는 없습니다. 이 약 사용과 관련된 성기능 장애의 위험성을 정확하게 알기 힘들기 때문에, 의사는 이러한 이상반응에 대해 정기적으로 조사해야 합니다.
- 4) 한국 소아를 대상으로 임상시험을 실시한 결과 아토크세틴 복용환자에서 일반적으로 나타나는 이상반응은 다음과 같습니다.

이 약 투여에 관련되어 나타난 이상반응	0.01 ~0.35mg/kg/day N=51명 n(%)	0.36 ~0.85mg/kg/day N=54명 n(%)	> 0.85mg/kg/day N=48명 n(%)
이 약 투여에 관련되어 나타난 1회 이상의 이상반응을 보인 환자수	15(29.41)	22(40.74)	28(58.33)
복통	0(0)	0(0)	1(2.08)
상부 복통	0(0)	5(9.26)	4(8.33)
복노	0(0)	0(0)	1(2.08)
갈증등마	0(0)	1(1.85)	0(0)
식욕부진	2(3.92)	2(3.70)	6(12.50)
불안	1(1.96)	1(1.85)	0(0)
출수염	0(0)	1(1.85)	0(0)
천식	0(0)	0(0)	1(2.08)
기침	0(0)	0(0)	1(2.08)
결막염	0(0)	0(0)	1(2.08)
변비	0(0)	1(1.85)	0(0)
식욕감소	1(1.96)	4(7.41)	6(12.50)
흥미감소	0(0)	0(0)	1(2.08)
수면위상지연	1(1.96)	0(0)	0(0)
설사	0(0)	0(0)	2(4.17)
어지러움	1(1.96)	3(5.56)	0(0)
소화불량	0(0)	1(1.85)	0(0)
말다듬	0(0)	0(0)	1(2.08)
정서장애	0(0)	0(0)	1(2.08)
야뇨증	2(3.92)	0(0)	0(0)
트림	0(0)	0(0)	1(2.08)
피곤	0(0)	1(1.85)	0(0)
두통	0(0)	2(3.70)	2(4.17)
식욕증가	0(0)	1(1.85)	0(0)
불면증	0(0)	1(1.85)	0(0)
짜증	2(3.92)	2(3.70)	4(8.33)
관절염좌	0(0)	0(0)	1(2.08)
비인두염	3(5.88)	4(7.41)	2(4.17)
구역	2(3.92)	3(5.56)	2(4.17)
악몽	0(0)	1(1.85)	0(0)
기립성 저혈압	0(0)	0(0)	1(2.08)
인후통	0(0)	1(1.85)	0(0)
폐렴	0(0)	0(0)	1(2.08)
두드러기	1(1.96)	0(0)	0(0)
정신운동 과행동	1(1.96)	0(0)	0(0)
교통사고	0(0)	0(0)	1(2.08)
진정	1(1.96)	0(0)	1(2.08)
부비동염	0(0)	0(0)	1(2.08)
수면 장애	4(7.84)	0(0)	1(2.08)
졸림	0(0)	1(1.85)	4(8.33)
진전	1(1.96)	0(0)	1(2.08)
틱	0(0)	1(1.85)	0(0)
상부 호흡기계 감염	0(0)	1(1.85)	1(2.08)
수두	1(1.96)	0(0)	1(2.08)
구토	2(3.92)	0(0)	1(2.08)
체중감소	1(1.96)	1(1.85)	0(0)

- 5) 외국에서의 시판 후 사용 경험
- 다음의 시판 후 이상반응은 이 약의 치료와 일시적인 연관이 있는 것으로 보고되었고 이것은 이 약의 시판 전 임상과는 연관이 없었습니다. 자발적 보고라는 한계를 고려한다면 이 이상반응들의 발생률이나 원인을 정확하게 측정하기는 어렵습니다.
- 심혈관계 : QT 지연, 실신, 레이노 현상
 - 전신 이상 : 기면
 - 신경계 이상 : 지각감퇴, 소아에서의 감각 이상 ; 이상감각, 틱
 - 정신 이상 : 우울증과 우울한 기분, 불안, 정신병(환각 포함), 초조, 자살관련 사건, 공격, 적개심, 감정적 불안정
 - 발작 : 발작은 시판 후 기간 동안 보고되었습니다. 시판 후 발작 사례는 전에 존재했던 발작 장애와 발작전 위험인자를 가진 환자, 그리고 과거력이나 밝혀지지 않은 위험인자에 대한 환자 또한 포함합니다. 주의력결핍과잉행동장애(ADHD)환자의 발작의 배경이 불확실함으로 이 약과 발작 사이의 정확한 관계를 평가하기는 힘듭니다.
 - 피부, 피하조직 이상 : 다한증
 - 비호생식기계 : 남성 골반 통증 ; 소아에서의 뇨지체 ; 소아에서의 뇨자류, 지속발기증, 남성 생식기 통증
 - 간-담도 이상 : 간기능 검사 이상, 황달, 간염
- 6) 국내 시판 후 조사 결과
- ① 국내에서 재실사를 위하여 6년 동안 654명을 대상으로 실시한 사용성적조사 결과, 유해사례 발현율은 16.67%(109/654명, 139건)로 주로 졸림 3.21%(21명), 구역 3.21%(21명), 진정 2.75%(18명), 식욕 감소 2.75%(18명) 등이 나타났습니다.
- 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응 발현율은 15.75%(103/654명, 129건)이었으며, 주로 구역 3.21%(21명), 졸림 3.06%(20명), 진정 2.75%(18명), 식욕감소 2.45%(16명) 등이 나타났습니다.
- 이 약과의 인과관계에 상관없이 중대한 유해사례 보고되지 않았으며, 예상하지 못한 유해사례로 비정상적 꿈, 주의산만, 빈뇨, 구강 건조가 1건씩 보고되었습니다.
- ② 재실사 기간 동안 국내 자발적 유해사례가 총 78건이 보고되었으며, 이 중 중대한 유해사례가 시령 3건, 안압 상승, 의식, 자살시도가 각 1건씩 있었고, 주 유해사례로 두통 및 효과 부족이 각 9건, 구역 7건, 식욕 감소 6건, 발작 및 틱 각 4건, 복통, 구토 및 졸림 각 3건, 불면증 및 안압 상승 각 2건 등이 보고되었습니다. 이는 불확실한 규모의 인구집단으로부터 보고되었으므로, 그 빈도 및 이 약과의 인과관계를 확실히 추정하기는 어렵습니다.

5. 일반적임의 주의
- 1) 주의력결핍과잉행동장애(ADHD)(DSM-IV)의 진단은, 손상을 초래하는 충동적 과잉행동 또는 부주의적인 증상을 포함하며, 이는 7세 이전에 나타나 수 있습니다. 증상은 지속적이어야 하고, 유사한 발달 과정에서 있는 개개인에서 전형적으로 보여지는 것보다 심해야 하며, 임상적으로 유의한 손상을 일으켜야 하고(예: 사회적, 학문적 혹은 직업 기능 등), 2가지 혹은 그 이상의 환경에서 나타나야 합니다(예: 학교(혹은 직장)와 집). 다른 정신 질환에 의한 증상이 더 많은 비율을 차지해서는 안됩니다. 충동적 유형에서는, 다음의 증상 중 적어도 6가지 이상이 최소 6개월 이상 지속되어야 합니다 : 세부적인 주의력 부족/부주의한 실수, 지속적인 주의력 결핍, 침침능력 부족, 업무수행 능력 부족, 단체 부작용, 지속적인 정신적 노력을 요하는 작업의 기피, 잦은 분노, 주의 산만, 건망증. 충동적 과잉행동 유형에서는, 다음의 증상 중 적어도 6가지가 최소 6개월 이상 지속되어야 합니다 : 조바심/부주의한 실수, 자리를 버려남, 부적절한 질주기/머뭇춤, 조용하게 행동하는데 어려움, "끊임없이 활동함", 말수가 과도하게 많음, 엉덩이결에 대담함, 차례를 기다리지 못함, 참견은 참견. 복합적 유형으로 진단된 경우에는, 충동적 과잉행동 및 부주의의 기준에 모두 부합해야 합니다.
- 2) 특별히 진단적으로 고려해야 할 사항 : 주의력결핍과잉행동장애(ADHD)의 뚜렛한 병인은 알려져 있지 않고, 단일 진단 방법도 없습니다. 적절한 진단을 위해서는 의학적뿐만 아니라 특별한 정신학적, 교육적 및 사회적 자료가 필요 합니다. 학습 능력은 손상될 수도, 손상되지 않을 수도 있습니다. 진단은 환자의 완전한 기록과 평가에 기반 해야 하며, DSM-IV 기준에서 요구되는 점수를 만족하는 것만으로 진단되어서는 안됩니다.
- 3) 심화 치료 프로그램의 필요성 : 주의력결핍과잉행동장애(ADHD) 전체 치료 프로그램에서는 이 약이 필수적인 부분을 차지 하고 있으며, 이 증후군 환자를 위한 다른 방법들(정신학적, 교육적, 사회적)도 포함될 수 있습니다. 약물치료가 이 증후군을 가진 모든 환자들에게 적절한 것은 아닙니다. 약물 치료는, 환경적 요인에 의해 부차적으로 증상을 경험하거나, 정신병을 포함하는 다른 일차적 정신질환을 경험한 환자들에게는 권장되지 않습니다. 진단을 받은 소아에게는 적절한 교육이 필수적이며, 정신 사회적인 중재가 종종 도움이 됩니다. 교정적 방법만으로 불충분 할 때, 의사가 환자의 증상이 만성적이지 여부 및 중증도를 평가하여 약물 치료의 처방을 결정합니다.
- 4) 본제의 안전한 사용을 위한 추가 정보 : 종합적 치료 프로그램에는 전형적으로 심리학적, 교육적 및 사회적 조치를 포함하며, 많은 집중력 기간(short attention span), 주의 산만, 감정적 불안정성, 충동성, 중등도 내지 중증의 과잉행동, 경미한 신경학적 징후 및 비정상적 뇌파의 만성적인 이 병력을 포함하는 증상들로 특징 지워지는 행동적 증후군을 가진 소아들을 인식하기는데 목적이 있습니다. 학습 능력은 손상될 수도, 손상되지 않을 수도 있습니다. 약물학적 치료는 이러한 증후군을 가진 모든 소아에게 적용되지 않으며, 약물 사용에 대한 결정은 소아의 연령 및 증상의 지속성과 관련 하여 해당 소아에게서 나타나는 증상의 중증도를 철저하게 평가한 후 이루어져야 합니다.
- 5) 주의력결핍과잉행동장애(ADHD) 치료에 대한 적절한 지식과 경험이 있는 의사에 의해 또는 의사의 감독 하에서 치료를 시작해야 합니다. 연구 프로그램에서, 뚜렛한 급만 증상은 나타나지 않았습다. 유의한 이상반응이 나타나는 경우, 이 약을 갑자기 중단하거나 적절한 기간 동안 서서히 감량할 수도 있습니다.
- 증상이 성인기까지 지속되고 치료로부터 명백한 도움을 보인 12세 이상의 소아에 대해서는, 성인기에도 치료를 계속하는 것이 적절할 수 있습니다. 하지만, 성인기에 이 약 투여를 시작하는 것은 적절하지 않습니다.
- 6) 장기사용 : 이 약의 장기 사용에 대한 효과는(예: 소아에게 9주 이상 및 성인에게 10주 이상) 아직까지 대조 시험에서 체계적으로 평가되지 못했습니다. 따라서, 이 약을 연장하여 사용하기로 결정한 의사는, 각 환자에 대해 약물의 장기 사용의 효용성을 기간별로 재평가해야 합니다.

6. 상호작용

- 1) 이 약에 영향을 줄 수 있는 상호작용
- MAO 억제제 : 이 약을 MAO 억제제와 사용해서는 안됩니다(‘사용상의 주의사항 2. 다음 환자에는 투여하지 마십시오.’항 참고).
 - CYP2D6 저해제(탄산제로토딘제출수 억제제(SSRIs, 플루옥세틴, 파록세틴), 퀴니딘, 테르비나핀) : 이 약은 CYP2D6 경로에 의해 주로 4-히드록시아토목세틴으로 대사됩니다. CYP2D6 Extensive metabolizer 환자들은 CYP2D6의 강력한 저해제에 노출 시, CYP2D6 Poor metabolizer에게 관찰되는 것과 유사한 정도까지 아토목세틴의 항정상태 혈장농도를 증가시킵니다. 파록세틴이나 플루옥세틴을 투여받은 extensive metabolizer는 아토목세틴만 단독투여보다도 아토목세틴의 AUC가 6~8배, C_{ss}, max가 약 3~4배 더 큼니다. In vitro 시험에서, CYP2D6 poor metabolizer에 대한 Cytochrome P450 저해제의 병용투여는 이 약의 혈장 농도를 증가시키지 않을 것이라는 것을 시사하였습니다. CYP2D6 저해제를 함께 투여하고 있는 환자에 대해서는 이 약의 용량을 서서히 단계적으로 증가시킬 필요가 있습니다.
 - 살부타롤 : 이 약은 살부타롤의 심혈관계에 대한 작용이 강화될 수 있으므로, 고용량의 살부타롤(또는 기타 beta2 호르몬제)의 분부 투여 또는 전신 투여(경구 또는 정맥내)를 받고 있는 환자에게 주의하여 투여해야 합니다. 전신 투여된 살부타롤(두시간 동안 600μg iv)은 심박동과 혈압의 증가를 유도합니다. 이 효력은 아토목세틴(5일 동안 20mg 1일 2회 투여)에 의해 감소되고 살부타롤과 아토목세틴의 초기 병용투여에 의해 가장 두드러졌습니다. 아토목세틴의 extensive metabolizer인 건강한 아시아 성인을 대상으로 한 임상시험에서 살부타롤 표준 흡입량(200μg)에 대한 혈압과 심박동에 대한 효과는 정맥투여와 비교하여 임상적으로 유의하지 않았고 아토목세틴의 단기 병용투여(5일 동안 80mg 1일 2회 투여)에 의해 증가하지 않았습니다. 살부타롤(800μg)의 다회 흡입 후의 심박동은 아토목세틴의 투여와 관계없이 유사했습니다.
 - 이 약이 QT 연장시킬 수 있는 약물(예: 신경이완제, class IA와 III 항부정맥제, 목시폴로사신, 에리트로마이신, 메티론 메클로판, 삼함제 항우울제, 리튬 또는 시사프라이드)이나 전하질 불균형을 야기시키는 약물(예: 티아지드 이뇨제) 또는 CYP2D6 억제제와 함께 투여 시 QT 간격 연장에 대한 위험을 잠재적으로 증가시킬 수 있습니다.
 - 이 약은 발작에 대한 잠재적 위험을 가지고 있습니다. 발작 역치를 낮추는 것으로 알려진 약물(예: 항우울제, 신경이완제, 메플로렌, 부프로피온 또는 트라마돌)과 병용투여 시 주의가 필요 합니다.
 - 고혈압치료제 및 혈압상승제 : 이 약은 혈압에 영향을 미칠 수 있으므로, 고혈압치료제 및 혈압상승제(예: 도파민, 도부타민) 또는 혈압을 증가시킬 수 있는 기타 약물과 함께 사용하는 경우 주의하여 사용해야 합니다.
 - 노르아드레날린에 영향을 미치는 약물 : 노르아드레날린에 영향을 미치는 약물은 이 약과 병용 투여 시 추가적 또는 상승적 약리 작용의 가능성이 있으므로 주의해서 사용해야 합니다. 이러한 예로는 이미프라민(imipramine), 벤리파킨(wenlafaxine) 및 멀타자핀(mirtazapine)과 같은 항우울제 또는 충혈 제거제인 슈도에페린 또는 페닐레프린이 포함됩니다.
 - 위의 pH에 영향을 미치는 약물 : 위의 pH를 상승시키는 약물(수산화마그네슘/수산화알루미늄, 오메프라졸)은 이 약의 생체이용률을 영향을 미치지 않았습니다.
 - 혈장 단백질에 강하게 결합하는 약물 : 치료적 농도의 이 약과 기타 단백질 결합력이 높은 약물을 이용하여 in vitro 약물 치환 시험을 수행하였습니다. 아파린, 아세틸살리실산, 페니토인 및 디아제팜은 이 약의 사람 알부민에 대한 결합에 영향을 미치지 않았습니다. 이와 마찬가지로, 이 약은 이러한 약물의 사람 알부민에 대한 결합에 영향을 미치지 않았습니다.
 - 이 약이 다른 약물에 영향을 줄 수 있는 상호작용
 - Cytochrome P450 효소 : 이 약은 CYP1A2, CYP3A, CYP2D6, CYP2C9 등 Cytochrome P450 효소를 임상적으로 유의한 저해 또는 유도를 일으키지 않았습니다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

- 1) 이 약의 임부에 대한 적절하고 잘 관리된 연구는 없었습니다. 이 약은 잠재적인 이득이 태아에

대한 잠재적 위험성을 상회하지 않는 한 임신 기간 동안 사용해서는 안됩니다. 동물 시험에서는 일반적으로 임신, 배아/태아 발달, 분만 또는 출산 후 발달과 관련하여 직접적 또는 간접적 유해 작용을 나타내지 않았습니다.

- 2) 랫드에서 이 약 및/또는 그 대사물은 유증으로 분비되었습니다. 이 약이 사람의 유증으로 분비 된지는 여부는 알려지지 않았습니다. 이 약의 투여는 수유기간 동안에는 피해야 합니다.

8. 소아에 대한 투여

- 1) 6세 미만의 소아에 대한 이 약의 안전성과 유효성은 확립되지 않았습니다. 따라서 이 약은 6세 미만의 소아에게 사용해서는 안됩니다.

- 2) 9주 이상의 투여에서 이 약의 효과와 1년 이상 투여에서의 이 약의 안전성은 체계적으로 평가된 바 없습니다.

9. 고령자에 대한 투여

고령자에 대한 이 약의 안전성과 효능은 확립되지 않았습니다.

10. 운전 및 기계 사용능력에 미치는 영향

운전 및 기계 사용 능력에 미치는 영향에 대한 시험은 수행되지 않았습니다. 이 약은 위약보다 상대적으로 피로 발생률이 증가하였고, 소아 환자에 대해서는 위약보다 기면 발생률이 증가하였습니다. 따라서 환자들에게 자동차 운전 또는 위험한 기계를 작동할 때 주의하도록 지도해야 합니다.

11. 실험실적 검사

정기적인 실험실적 검사는 필요하지 않습니다.

CYP2D6 대사- CYP2D6 poor metabolizer 환자(PMs)는 extensive metabolizer 환자(EMs)에 비해, 주어진 이 약 용량에 대해 10배 높은 AUC와 5배 높은 피크 농도를 나타냅니다. 코카서스인의 약 7%가 PMs입니다. 실험실적 검사는 CYP2D6 PMs를 가려내는데 사용됩니다. PMs에서 이 약의 혈중 농도는 CYP2D6의 강력한 저해제에 의한 혈중 농도와 유사합니다. PMs에서 이 약의 높은 혈중약물농도는 이상반응 발생률을 높입니다(‘사용상의 주의사항 4. 이상반응’항 참조).

12. 과량투여시의 처치

- 1) 이 약 과량 투여에 대한 임상 경험은 제한적이며, 사망은 관찰되지 않았습니다. 시판 후 조사에서 이 약과 최소 하나의 다른 약을 함께 과량복용한 사망사건이 보고되었습니다. 1,400mg을 넘는 고의적 과량투여를 포함하여 이 약을 단독투여 시의 과량투여와 관련된 사망보고는 없었습니다.

이 약을 포함한 과량투여 사례에서 발작이 보고된 바 있습니다. 이 약의 급성 및 만성적인 과량 투여 시 가장 흔하게 보고된 증상은 위장관 증상, 졸림, 어지러움, 떨림, 비정상적 행동이었습니다. 과잉행동과 초조도 보고되었습니다. 경도에서 중등도의 교감신경계 활성화 상응하는 증상과 징후(빈맥, 혈압상승, 동공산대, 구강 건조)도 보고되었습니다. 대부분의 반응은 경도 내지 중등도였으며 일반적으로 있지만 QT연장 및 방향감각 상실과 환각과 같은 정신기능 변화도 보고되었습니다.

- 2) 과량투여의 처치는 기도를 확립해야 합니다. 적절한 증상적 및 보조적 조치와 함께 심장 및 혈액 징후의 모니터링을 권장합니다. 투여 직후라면 위세척이 필요할 수도 있습니다. 흡수를 제한하기 위해서 활성탄이 유용할 수도 있습니다. 이 약은 단백질 결합률이 높으므로, 투석은 유용하지 않을 것입니다.

13. 발암원, 변이원성, 수태능력 손상

- 1) 발암원 : 이 약은 2년 동안 랫드와 마우스의 시간-체중당 평균 47 및 체중당 평균 458mg/kg/day 까지 각각 투여 했을 때, 발암성을 보이지 않았습니다. 랫드에서 최대 용량은 mg/m²를 기준으로, 소아 및 성인 용량의 각각 약 8 및 5배였습니다. 같은 용량에서 랫드의 혈장 중 이 약의 AUC는 인체에 대한 최대 용량을 투여한 환자의 각각 약 1.8배(extensive metabolizer) 및 0.2배(poor metabolizer)였습니다. 마우스에 투여된 최고 용량은 mg/m²를 기준으로, 소아와 성인의 인체에 대한 최대 용량의 각각 약 39배 및 26배였습니다.

- 2) 변이원성 : 이 약은, 복귀 돌연변이 시험(Ames Test), in vitro 마우스 림프종 시험, 중국 햄스터의 난소세포 염색체변이시험, 랫드 간세포에서의 부정기 DNA합성 시험, 마우스에서의 in vivo 선택 시험을 포함하여, 유전자 독성 종합 연구에서 음성을 나타냈습니다. 그러나, 중국 햄스터의 난소 세포에서 이배체 염색체(diplochromosome) 비율의 미세한 증가가 있었고, 이것은 핵대변화(수적 변이)를 시사하는 것입니다.
- 대사체인 N-데스메틸아토목세틴염산염은 Ames Test, 마우스 림프종 시험, 부정기 DNA합성 시험에서 음성이었습니다.

- 3) 수태능력의 손상 : 이 약은, 랫드에게 mg/m²를 기준으로, 인체에 대한 최대용량의 약 6배인 57mg/kg/day까지 투여했을 때, 생식력에 손상을 주지 않았습니다.

14. 신체의 및 정신적 의존

- 1) 성인에서 무작위, 이중 맹검, 위약군 대조로 이 약과 위약의 효능과 부작용을 비교한 남용-가능성 연구에서, 이 약은 흥분성 혹은 도취성의 반응 패턴과 관련이 없었습니다.
- 2) 2,000명 이상의 소아 및 성인 주의력결핍과잉행동장애(ADHD)환자와 1,200명 이상의 우울증이 있는 성인을 대상으로 실시한 임상 연구에서 이 약과 연관된 약물 전한 또는 부작용에 대한 증거가 나타났습니다. 약물 중단 혹은 금단 증상을 초래하는 이상반응이나 중증 부작용에 대한 증거는 없었습니다.

- 3) 랫드와 원숭이에서 실시한 약물 식별 연구는 이 약과 코카인 간에 자극 일반화현상이 일치하지 않음을 보였습니다.

15. 기타

- 1) 약력학적 특성
- 아토목세틴은 시냅스 전 노르아드레날린 수송체의 매우 선택적이고 유효한 저해제로, 세로토닌이나 도파민 수송체에 직접적으로 영향을 미치지 않으면서 작용합니다. 아토목세틴은 다른 노르아드레날린 수송체 또는 다른 신경 전달물질 수송체 또는 수송체에 대해 경미한 결합력을 나타냅니다. 아토목세틴은 2개의 주요 산화 대사체가 있습니다 : 4-히드록시아토목세틴 및 N-데스메틸아토목세틴. 4-히드록시아토목세틴은 노르아드레날린 수송체의 저해제로서 아토목세틴과 동등한 효력을 나타내지만, 아토목세틴과 달리 세로토닌 수송체에서 약간의 저해 작용을 나타냅니다. 하지만, 대부분의 4-히드록시아토목세틴이 추가로 대사되어, 혈장에서는 매우 낮은 농도로 순환하기 때문에(extensive metabolizer는 아토목세틴 농도의 1%, poor metabolizer는 아토목세틴 농도의 0.1%) 이러한 수송체에 대한 영향은 경미할 것으로 보입니다. N-데스메틸아토목세틴은 아토목세틴에 비해 상당히 낮은 약리 작용을 나타냅니다. 이것은 정상 상태에서 extensive metabolizer는 모성분보다 낮은 농도로, poor metabolizer는 모성분과 동등한 농도로 혈장에서 순환합니다.

아토목세틴은 정신 자극제가 아니며, 알페타민 유도체가 아닙니다. 성인에서 무작위, 이중 맹검, 위약군 대조로 이 약과 위약의 효과와 비교한 남용-가능성 연구에서, 이 약은 흥분성, 혹은 도취성의 반응 패턴과 관련이 없었습니다.

아토목세틴은 주의력결핍과잉행동장애(ADHD)가 있는 5,000명 이상의 소아를 대상으로 한 시험에서 연구되었습니다. ADHD의 치료에 있어서 아토목세틴의 급성기 유효성은 6~9주간 실시된 6개의 무작위 배정, 이중 맹검, 위약 대조 시험을 통해 확립되었습니다. ADHD의 징후 및 증상은 아토목세틴 투여 환자와 위약 투여 환자에 대하여 시험 전에 비해 시험 종료 시 평균 변화를 비교하여 평가되었습니다. 6개의 시험 각각에서, 아토목세틴은 ADHD의 징후 및 증상을 감소시키는데 있어서 위약에 비해 통계적으로 유의하게 우수하였습니다. 또한, 주로 유립에서 진행된 400명의 환자에 대한 1년간의 위약 대조 시험에서(약 3개월간의 개방 급성 투여 기간 후 9개월 간의 이중 맹검 위약 대조 유지 기간) 증상 반응을 유지하는데 있어서 아토목세틴의 유효성이 입증되었습니다. 1년 후 재발한 환자의 비율은 아토목세틴과 위약군 각각 18.7%와 31.4%였습니다. 1년간의 아토목세틴 투여 후, 6개월 더 아토목세틴을 계속 투여한 환자에서는 활성 약물의 투여를 중단하고 위약으로 전환한 환자들에 비해 재발 또는 부분적 증상 재발이 각각 2%와 12%로 더 적게 나타났습니다. 소아에 대하여, 장기간 치료에서 지속치료가 갖는 가치에 대한 주기적인 평가가 수행되어야 합니다.

아토목세틴은 1일 1회 투여 및 오전과 늦은 오후/이른 저녁의 분할 투여가 효과적이었습니다. 1일 1회 투여한 아토목세틴은 생선상과 부모님에 의해 평가되었을 때, 위약에 비해 주의력결핍과잉행동장애(ADHD) 증상의 중증도를 통계적으로 유의하게 더 많이 감소시켰습니다. 아토목세틴은 주의력결핍과잉행동장애(ADHD)와 함께 동반 만성 운동 틱 또는 뚜렛장애(Tourette's Disorder)가 있는 환자에서 틱을 악화시키지 않습니다. 주의력결핍과잉행동장애(ADHD)가 있는 536명의 성인 환자가 2개의 10주간의 무작위 배정, 이중 맹검, 위약대조 임상시험에 등록되었습니다. 60~120mg/day의 용량 범위에서 1일 2회 아토목세틴을 투여하였고, 임상 반응에 따라 용량을 단계적으로 증가시켰습니다. 두 시험에서 아토목세틴의 평균 치료 용량은 약 95mg/day였습니다. 두 시험에서, ADHD 증상은 CAARS scale로부터 ADHD 증상 척도에 대해 평가하였을 때, 아토목세틴에서 통계적으로 유의한 개선을 나타내었습니다. 성인에서 증상 개선의 크기는 소아에게서 관찰된 것보다 낮았습니다. 성인에 대한 장기간의 효과 유지는 확인되지 않았습니다.

건강한 성인 CYP2D6 poor metabolizer(PM) 피험자를 대상으로 QT/QTc 시험을 실시한 결과, 아토목세틴 1일 2회, 1회 60mg 투여 시 최고 혈장농도(예측값)에서 위약에 비해 임상적으로 유의한 차이를 나타내지 않았습니다. 또한, 아토목세틴 용량 증량 시(처용량: 1회 20mg 투여, 고용량: 1회 60mg 투여) QTc 간격이 약간 증가하였습니다.

2) 약동학적 특성

소아에 대한 아토목세틴의 약동학은 성인에서와 유사합니다. 아토목세틴의 약동학은 6세 미만의 소아에 대해서는 평가되지 않았습니다.

- 흡수 : 아토목세틴은 경구 투여 후 신속하고 거의 완전하게 흡수되며, 평균 최대 혈장 농도는(C_{max}) 투여 후 약 1~2시간에 관찰됩니다. 경구 투여 후 아토목세틴의 절대 생체 이용률은 초회 대사에 있어서 나타나는 개인간 약간의 차이에 따라 63%~94%입니다. 아토목세틴은 식사와 관계없이 투여할 수 있습니다.
- 분포 : 아토목세틴은 광범위하게 분포하며, 혈장 단백질, 주로 알부민에 상당한(98%) 결합을 나타냅니다.
- 생체 변환 : 아토목세틴은 주로 Cytochrome P450 2D6(CYP2D6) 효소 경로를 통해 생체 변환을 합니다. 주요한 산화 대사체는 4-히드록시아토목세틴이며, 이는 신속하게 글루쿠론산으로 포함됩니다. 4-히드록시아토목세틴은 아토목세틴과 동등한 효력을 나타내지만, 혈장에서 매우 낮은 농도로 순환합니다. CYP2D6에 의해 주로 형성되며, CYP2D6 효력이 부족한 사람에서는, 여러 다른 Cytochrome P450 효소에 의해 4-히드록시아토목세틴이 형성될 수 있지만, 그 속도는 느립니다. 아토목세틴은 치료적 용량에서 CYP2D6를 저해하거나 유도하지 않습니다.
- 배설 : 경구 투여 후 아토목세틴의 평균 소변 배설기는 extensive metabolizer에서 3.6시간이며, poor metaboliser에서 2시간입니다. 아토목세틴은 주로 뇨에서 주로 4-hydroxyatomoxetine-O-glucuronide의 형태로 배설됩니다.
- 신장성/비-신장성 : 아토목세틴의 약동학은 extensive 및 poor metabolizers에 대하여 시험한 용량 범위에서 신장성을 나타냅니다.

3) 비임상시험

- 임신한 토끼에게 기관 형성기에 위한 영양법을 통해 이 약을 100mg/kg/day까지 투여했습니다. 이 용량에서, 3개 중 1개의 연구에서 태자생존률의 감소와 조산의 증가가 관찰되었습니다. 경도/중도의 부정형적 기형과 세골화 동맥의 부재도 약간 관찰했습니다. 미약한 정도 독성을 유발하는 용량에서 이런 현상이 관찰되었습니다. 이런 영향을 주지 않는 용량은 30mg/kg/day였습니다. 100mg/kg 용량은 mg/m²를 기준으로, 인체에 대한 최대 용량의 약 23배입니다 : 100mg/kg/day를 투여한 토끼에게서 비결합 아토목세틴에 대한 노출(AUC)은 인체에 대한 1회 최대 용량을 투여한 사람에서의 결과의 약 3.3배(extensive metabolizer) 및 0.4배(poor metabolizer)로 측정되었습니다. 랫드는 고미 10주 전(수컷) 또는 2주 전(암컷)부터 기관 형성기와 수유기 동안 이 약을 50mg/kg/day까지(mg/m²기준으로 최고인체용량 6배) 투여받았습니다. 2개 중 1개의 연구에서, 새끼의 체중과 생존률이 감소되었습니다. 새끼의 생존률 감소는 25mg/kg(13mg/kg은 아남)에서도 관찰되었습니다. 고미 10주 전(수컷) 또는 2주 전(암컷)부터 기관형성기 동안 이 약을 투여 받은 랫드 연구에서, 태자 체중(임컷만)의 감소와 태자 주골골의 불완전한 골형성 발생이 40mg/kg/day에서(mg/m²기준으로 최고인체용량 약 5배) 관찰되었으나, 20mg/kg/day에서는 관찰되지 않았습니다. 기관형성기 동안 이 약을 위한 영양법을 통해 150mg/kg/day(mg/m²기준으로 인체에 대한 최대 용량의 약 17배)까지 투여 했을 때, 치명적인 이상반응은 없었습니다.
- 성장과 신경행동학적 및 성적 발달에 대한 이 약의 효과를 평가하기 위해 어린 랫드에서 연구가 실시되었습니다. 랫드는 출생 초기부터(생후 10일) 성인이 내내, 이 약 1, 10, 50mg/kg/day(mg/m²기준으로 인체에 대한 최대 용량의 각각, 약 0.2, 2, 8배)용량을 투여 받았습다. 질 열림(최대 용량) 귀두표피 분리 시기(10, 50mg/kg) 다소 지연되었고, 부고환 중량과 정자 수(10, 50mg/kg)가 조금 감소하고, 황체(50mg/kg)가 약간 감소하였으며, 수태가능성이나 생식능력에 대한 영향은 없었습니다. 50mg/kg에서 얻은 발생 시기가 다소 느려졌습니다. 생후 15 일째와(수컷은 10, 50mg/kg, 암컷은50mg/kg) 30일째에(암컷 50mg/kg) 운동성이 약간 줄고 하였으나, 60일째에는 증가하지 않았습니다. 학습과 기억력 시험에서 이 약이 미치는 영향은 없었습니다. 이런 결과의 사람에 대한 유의성은 알려지지 않았습니다.

16. 취급상의 주의

이 약의 캡슐을 열어서는 안됩니다. 아토목세틴은 안 자극성입니다. 캡슐 내용물이 눈 안으로 들어갈 경우, 눈을 물로 즉시 행구고 의학적 자문을 얻어야 합니다. 손과 이 약이 묻은 곳은 가능한 한 빨리 씻어야 합니다.

■ 저장방법 : 기밀용기, 실온(25C 이하)보관

■ 사용(유효)기간 : 제조일로부터 36개월

■ 포장단위

- 환인아토목세틴캡슐 10mg 30, 100캡슐
- 환인아토목세틴캡슐 18mg 30, 100캡슐
- 환인아토목세틴캡슐 25mg 30, 100캡슐
- 환인아토목세틴캡슐 40mg 30, 100캡슐
- 환인아토목세틴캡슐 60mg 30, 100캡슐
- 환인아토목세틴캡슐 80mg 30, 100캡슐

※ 본 제품은 GMP규정에 따라 엄격한 품질관리를 필한 제품입니다. 사용기한의 경과, 변질, 변패, 오염되거나 손상된 제품은 약국개설자 및 의약품 판매업자를 통하여 교환하여 드립니다.

■ 제품문의처 : 고객상담전화(080-405-1238)

약은 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관하십시오

※ 이 첨부문서 개정일자(2015년 7월 20일) 이후 변경된 내용은 www.whanin.com이나 고객상담전화(080-405-1238)에서 확인하실 수 있습니다.

문안최종개정일자 : 2015. 07. 20
3018168-0