

주제/로제	정체활동, 진전, 교육활동	근육 강직, 타액 분비, 운동기능, 곁굴운동 이상, 운동기능, 삼킴장애, 근긴장이상, 안구운동 이상	느린 움직임
혈액계			호산구증가증, 빈혈, 혈소판감소증
심혈관계	빈맥	기립성저혈압, 심계항진, 저혈압, 고혈압, 사맥, 부정맥, 심신, ECG 이상	협관 확장, 혈전색전증 (폐색전증과 심부정맥 혈전증 포함)
간	AST상승, ALT 상승, LDH 증가	ALP 증가, γ-GTP 상승, 빌리루빈혈증	
호흡기계	조기기	기관지 폐쇄, 비염, 기관지염	기침 증가
소화기계	변비, 식욕부진	식욕 증가, 구역, 구토, 복부통증, 장폐색, 설사, 소화불량	복부팽만감, 위염, 위장관 질환, 토혈, 설사, 질한
안과		동공 반사 이상	악시, 굴절안
내비뇨기계	고포락막신염증, TA 감소	혈당 이상, 갑상선 질환, 고콜레스테롤혈증, 고지혈증	T3 감소
관만반응	반진		기러움
비노기계		베노징에, 오일증, 요저류, BUN 증가	시각 이상, 발기부전
기타	관태감, CK 증가	발한 증가, 체중 감소, 고지혈증, 저 아미노, 고지혈증, 비만, 부종, 인만 흉조, 지통	언어 부동, 목 경직, 비통결핵, 고지혈, 골반통, 치아 질환, 통증, 관절통, 관절염, 관절염, 근구축력, 근육, 약화운동, 우발적 손상, 과 질환, 마직이상, 여름

15) 혈전색전증: 항정신병약에서 폐혈전증, 정맥혈전증 등의 혈전색전증이 보고되었으므로 관심을 기울여야 하고 술량, 가용성, 시기의 통중, 부종 등이 인정되는 경우 무작위 중재하는 등 적절한 처치를 한다.

16) 식이: 식사 후 조식량과 국내에서 제식사를 위하여 6년 동안 3,500여명의 대조군에 실시한 사후조사에서 결과 이상비율의 비혈전증은 인과관계의 상관성이 62.8% (5.79%/3.23%)로 보고되었고, 이 중 이 약과 인과관계가 있는 것으로 조사된 것은 5.79%/187(3.23%)였다. 총합이 3.37%(약/3.23%)으로 조사되었고 다른 다음은 변비가 0.59%(약/3.23%), 정맥혈은 0.53%(17/3.23%), 어지러움 0.46%(15/3.23), 두근 0.29%(약/3.23%), 구역 0.22%(약/3.23%)으로 나온 나타났다. 이 중 시간 전 도입식사에서 나타나지 않았던 새로운 이상비율은 피로, 시각이상 이 각 대역 부임되었다.

5. 일반적 주의

- 1) 심혈관계 질환: 이 약은 심혈관 질환, 비혈관 질환 혹은 저혈압을 유발하는 질환을 가진 환자에게 신중히 투여하여야 한다. 이 약은 특히 초기발행투여시-용량조정 시기에 기립성저혈압을 일으킬 수 있다. 이것은 종종 한자보다 고령자에게 흔히 나타난다. 어지러움이나 기립성 어지러움과 같은 저혈압 증상이 나타나는 경우 용량 강령과 같은 적절한 처치를 취한다.
- 2) QT 연장: 임상시험에서 쿠파메타민은 지속성 QT 기간연장과는 관련이 없었다. 그러나 외국의 시판용 조제에서 광범용 QT 연장기 보고되었다. 다른 항정신병약과 마찬가지로 심혈관 질환 혹은 QT 연장을 일으키는 환자들에게 쿠파메타민을 처방할 경우 주의가 요구된다. QT 기간을 연장하는 것으로 알려진 약물은 QT 연장증상의 병용투여, QT 연장의 위험성이 높은 환자, 예를 들면, 고령자, 신장기능 이상증상, 골밀감소, 심장병, 저칼륨혈증, 저마그네슘혈증 환자의 경우 이 약 처방시 주의가 요구된다.
- 3) 체중증가: 이 약의 투여로 체중이 증가할 수 있다. 비만에 유의하고, 비만 증상이 나타나는 음식조절이나 운동을 포함하는 적절한 처치를 한다.
- 4) 발작: 임상시험에서 이 약 투여군과 위약군 사이에 발작 발생의 차이가 없었다. 다른 항정신병약과 같이 발작의 발병이 있어도 이 약을 사용하여서 치료와 같이 고령자에게 발작이 생기지 않는 환자를 대상으로는 주의하여야 한다. 발작 역치를 낮출 수 있는 조제는 65세 이상에서 더 흔할 수 있다.
- 5) 고포락막신염: 이 약을 이용한 임상시험에서 포락막신의 증가가 나타나지 않았으나 텍스트 시합에서 포락막신 증가있었고 텍스트 유전 약물의 증가와 관련 있었다. 적정 배양 시합에 의하면 유방암의 약 1/3은 in vitro에서 포락막신에 의존한다. 포락막신은 이전에 유방암이 발생한 환자에서 이러한 약물의 치료 효과에 중요한 요소이다. 비록 유방암과도, 유방암, 여성형 유방, 발기부전과 같은 장애가 포락막신 증가를 특징으로 보고되었지만 발한 포락막신 증가의 임상적 중요성은 대부분의 환자에서 알려져 있지 않다. 지금까지 수행된 임상시험이나 역학조사에서 이 약을 포함한 약물의 만성 투여와 신장에서의 중성 발한 관계는 아직 나타나지 않았다. 현재로서는 결론을 내리기 부족하다.
- 6) 체온 조절: 이 약에서 보고되었는 않았으나 중성 체온을 감소시킬 수 있는 신체 능력의 과다 항정신병 약물에 기인하여도, 중성 체온 상승, 예를 들면, 심한 운동, 극도의 열에 대한 노출, 항정신병 항정 약물의 병용투여, 매달 매달 시운 산악 등에 노출된 환자들에 이 약을 투여할 때 적절한 주의가 요구된다.
- 7) 삼킨것과: 삼킨 모든 것은 흡인하여 항정신병 약을 사용과 관련이 있다. 흡인성 폐렴은 노인, 특히 진행성 말초하여 치매 환자와의 이혼물 사용물의 흔한 원인이다. 흡인성 폐렴 위험이 있는 환자에서는 이 약과 다른 항정신병 약물을 신중하게 사용하여야 한다.

- 8) 자살:
 - (1) 자살 시도의 발생성은 양극성 질환과 정성분열증에서 고유하므로 치료시 고위험 환자와의 면담을 권장할 수 있어야 한다. 과용성의 위험을 줄이기 위해서 환 자 권리와 입원정도는 최소의 양을 처방하여야 한다.
 - (2) 주요증상을 가진 환자에서, 소아는 항우울제와 병용되어야도, 질의 위험한 한 초점이 있는 때까지 우용증상의 악화, 자살 충동과 행동(자살 성향), 비정상 적 행동 변화와 위험을 경감할 수 있다.
 - (3) 자살은 우용증 및 비만 다른 정신과적 질환의 일정한 위험요소이다. 이러한 질환들은 그 자체나 자살의 가장 강력한 예측인자이다. 그러나 항우울제나 치료 초기 단계 동안 이러한 환자들에 있어서는 우용증상의 악화 및 자살성향의 발 현을 유발할 수 있다는 우려가 장기간 지속되어 있다. 항우울제(SNRI 및 기타의 유도체, 단기간 임상시험의 통합 분석은 이러한 위험요인이 주요 우용증 및 다른 정신과적 질환을 가진 소아, 청소년 및 젊은 성인(18~24세)에서 자살 생각 및 행동(자살성향)의 위험성을 증가시킨다는 것을 나타내었다. 단기간의 연구에서는 25세 이상의 성인에서 위약과 비교하였을 때 항우울제 자살성향 위험 증가를 나타내지 않았다. 65세 이상의 성인에서는 위약에 비해 항우울제에서 이러한 위험이 감소하였다.
 - (4) 주요우용증, 갑상선 및 다른 정신과적 질환을 가진 소아 및 청소년을 대 상으로 한 위약 대조 임상시험의 통합 분석은 4,400명 이상 환자에서 9개 우용 물제에 관한 총 24건의 단기간 임상시험을 포함하였다. 주요우용증 및 다른 정 신과적 질환을 가진 성인들 대상으로 한 위약 대조 임상시험 통합분석은 77,000 이상 환자에서 11개 항우울제에 관한 총 295건의 단기간(중요성: 2개월 의 지속 기간) 임상시험을 포함하였다. 위약군에서 자살성향의 위험도가 있어서는 상당한 차이가 있었으나, 연구된 대부분의 약에서 높은 성인에서의 자살성향에 유의한 차이가 없었다. 다른 항우울제에서 자살성향의 위험도에 있어서는 자살성향 vs 위험도는, 주요우용증에서 가장 발생 소아, 청소년, 그러나, 위험 도의 차이(위험도 vs 위험)는 연령을 내세워, 그리고 적정 기간에 상대적으로 인정하였다. 이러한 위험도-이익(리)의 차이를 환자 1000명 당 자살성향 발생수에 있어서 항우울제-위약간의 차이를 아래 표) 기에 나타내었다.

연대	치료받은 환자 1,000명 당 자살성향 발생수에 있어서 항우울제 - 위약간의 차이	항우울제 관련 증가
18	140에 있음	
18~24	50에 있음	
	항우울제 관련 감소	
25~64	10에 있음	
≥65	80에 있음	

- 5) 어떠한 환자 임상시험에서도 자살은 발생하지 않았다. 성인에서의 임상시험에 는 자살이 발생하였으나, 그 수와 자살에 대한 위험의 영향에 대해 여러 결론 을 내릴 만큼 충분하지 않았다. 자살성향의 위험이 약물의 장기적용, 여러약 시 사용여부에 의존할 수 있는 자에 대해서는 알려져 있지 않다. 그러나 우용 증을 가진 성인들을 대상으로 한 위약 대조의 지속성인 임상시험으로부터 항우 용증의 자살 위험도의 재발은 치료 및 소아는 충분한 근거가 있는 것이 알 수 없으나, 항우울제를 사용 중인 환자에게서 투여 소아 개별 동안 또는 용법 변경(중증)을 경험할 때 다른 자살성향, 자해, 자살 위험의 발현을 주의있게 모니터링 하여야 한다.
- 6) 항우울제 사용 환자에서 불안, 초조, 광항장애, 기분 흥분, 적대감, 공격성, 충동 성, 정동불안증, 경조증, 조증은 나타날 수 있다. 이러한 증상과 관련성은 상당한 차이가 있었으나, 연구된 대부분의 약에서 높은 성인에서의 자살성향에 유의한 차이가 없었다. 다른 항우울제에서 자살성향의 위험도에 있어서는 자살성향 vs 위험도는, 주요우용증에서 가장 발생 소아, 청소년, 그러나, 위험 도의 차이(위험도 vs 위험)는 연령을 내세워, 그리고 적정 기간에 상대적으로 인정하였다. 이러한 위험도-이익(리)의 차이를 환자 1000명 당 자살성향 발생수에 있어서 항우울제-위약간의 차이를 아래 표) 기에 나타내었다.

- 7) 동반 질환이 있는 환자에서의 사용: 특정 동반 전신 질환이 있는 환자에서 이 약의 임상 적용은 제한적이다. 이 약은 신경장애이나 불완전한 성장 질환의 치료에 병용을 가진 환자에서는 평가되지 사용되지 않았다. 어떤 전신증 받은 환자는 관련 임상 시험에서 제외되었다. 이 약으로 인한 기립성저혈압의 위험 때문에 심장질환 환자에게는 주의하여야 한다.
- 8) 급성 골다공증: 항정신병약을 장기지 중단하여 구역, 구토, 불만을 포함하는 급성 골다공증의 약물 드물게 나타남. 또한 항정신병 약물의 재투여나 내일 수 있으며 중증의 비자발적 운동 질환(정좌증, 이소증, 운동이상증)이 보고되었다.

- 따라서 이 약의 투여를 중단하는 경우 최소한 1~2주에 걸쳐 전진적으로 용량을 강령하여야 한다.
- 11) 혈액구감소증, 항우울제감소 및 무관구감소증: 임상시험 및/또는 시판 후 경험에 의하면 항정신병약과 관련하여 입식처에서 병혈구감소증/호중구감소증 및 무관구감소의 사례가 보고된 바 있다. 혈액구감소증/호중구감소증의 위험인자로 임상적으로 유오한 기존의 혈액구수 감소 및 약물에 의한 혈액구감소증/호중구감 소증 병력이 포함된다. 만성질환은 요인 일기 혈액구수 감소 또는 약물에 의한 혈액 구감소증/호중구감소증 병력이 있는 환자의 경우 치료 초기 몇달간 혈액구수을 모니터링하고 다른 약성분은 요인 일기 혈액구수 감소를 주의하게 모니터링하는 경우 되는 징후가 처음 관찰되면 이 약의 투여 중지를 고려하여야 한다. 임상적으로 유오한 호중구감소증 환자의 경우 열이나 감염 증상 또는 징후가 나타나는 지를 주의하게 모니터링하고 해당 증상 또는 징후가 나타나면 즉시 치료한다. 중증의 호중구감소증 환자(절대호중구수1000/㎕)의 경우 이 약을 중지하여 하고 회복될 때까지 병력구수를 모니터링한다.
 - 12) 이 약은 주로 중추신경계에 작용하여 졸음, 주의력 감소, 각성, 반사운동 등을 유발 할 수 있으므로 환자는 오토바이를 포함하여 운전이나 위험한 기계작동에 관해 주의를 하여야 한다.
 - 13) 지상: 쿠파메타민 투여 임상시험에서 트리클로세티드 및 플레타레틀의 증가가 관 찰되었다. 지질 변화는 임상적으로 적절하게 관리되어야 한다.
 - 14) 대사성 영향: 임상시험에서 관찰된 증상, 증상, 지질수치의 변화로 보았을 때 대사 성 위험의 증가 가능성이 있으므로 임상적으로 적절히 관리하여야 한다.

6. 상호작용

- 1) 에테페르린의 작용을 억제시켜 중증 혈압강하를 일으키므로 병용하지 않는다.
- 2) 쿠파메타민의 호중구신경계작용을 고려할때 이 약은 다른 호중구신경계작용약이나, 알콜과 병용할 수 없다.
- 3) 고크로마의 약동학은 쿠파메타민 병용투여시 변화하지 않는다.
- 4) 쿠파메타민은 안티콜린 효과에 관련된 간호소체계를 유도하지 않았다. 그러나 카르 바마페틴(안티콜린 간호소 유도제)과 투여 전과 투여 동안의 쿠파메타민의 약동학을 평가하기 위한 임상에서 카르바마페틴의 병용투여는 쿠파메타민의 소실률을 유의성있게 증가시켰다. 이러한 소실률의 증가로 인해 쿠파메타민 단독 투여와 비교시 평균 13%의 전신 노출(AUC)에 의한 약효의 감소가 나타났고 몇몇 환자에서는 더, 평균 10% 이하가 나타났다. 이러한 상호작용의 결과는 낮은 혈장 농도가 나타날 수 있고, 따라서 각각의 환자에서는 임상 상황에 따라 고용량을 투여할 것을 고려하여 야 한다. 그러나, 1일 용량은 정신분열증의 치료에 대해서는 750mg/일이 양극성 장애와 관련된 조증의 치료에 대해서는 800mg/일이다. 고용량에서의 치료는 환자 개개인 에 따라 다른 일일 평가를 토대로해서 고려하여 이루어져야 한다.
- 5) 이 약과 메타페틴(아미프로솔 호소수도체)의 병용이 쿠파메타민의 효소들을 증가 시켰다. 이 약과 메타페틴 혹은 기타 간호소수도체 병용투여시 리파아제 효소를 병용하는 환자에서 장지방 분해를 조절하기 위해 이 약 용량을 증가시켰지 않 아도, 만약 메타페틴이나 카르바마페틴 혹은 기타 간호소수도체를 증가하고 유도체 가 없는 제제에: 발프로산나트륨)로 대체한 경우에는 이 약의 용량을 감소할 수 있다.
- 6) 쿠파메타민의 약동학에서는 항정신병약이나 리페라제 또는 할로페리돌의 병용투여 에 큰 영향을 받지 않았다. 그러나 쿠파메타민과 티오라다나지나 병용투여는 쿠파 메타민의 효소들을 증가시켰으므로, 병용 시 주의한다. 티오라다나지를 중지하는 경 우 이 약의 약효를 평가할 수 있다.
- 7) CPY3A4: 쿠파메타민의 대사메타제인 CPY-450의 주요효소이다. 쿠파메타민의 약동학에는 항우울제인 0 미프라제(CYP2D6 억제제)로 알려져 있음) 혹은 시메티 딘(소장 펩투옥사제(CYP3A4 및 CYP2D6 억제제로 알려져 있음)의 병용투여에 크게 영향을 받지 않았다.
- 8) 쿠파메타민(중량 250mg)의 약동학을 평가하기 위해 건강강한 지원자들로 대상으로 한 시험에서, 케토코나졸과의 병용투여 시 쿠파메타민의 84%의 경우 소실률 감소, 평균 Cmax 와 AUC가 각각 33%, 62% 증가 시켰다. 쿠파메타민의 반감기 는 2.6시간에서 6.8시간으로 증가하였다. 임상적용시 유사한 정도의 상호작용 가능 성을 고려하여야 할 때, 쿠파메타민과 이종제 항정신병제, 메타페틴(아미프로솔)에 아리 토라다나지나, 클라피드라마리신), 2-해로테라소(억제제에: HIN-프로테라제 억제제, 네바프롤) 및 같은 길항제 CPY3A4 발현을 유발할 수 있다.
- 9) 로라제팜(250mg) 단독투여를 쿠파메타민(250mg 1일 3회 투여)과 병용투여시 로라제 팜의 평균 소실률 20% 감소하였다.
- 10) 발프로산나트륨(divalproex sodium)으로도 알려져 있음)의 형태로 발프로산과 이 약을 병용투여 하였을 때, 두 약물의 약동학은 임상적으로 유의하게 변화되지 않았다. 발프로산나트륨은 발프로산나트륨과 발프로산 1:1의 몰 관계로 구성된 안정한 배위 화합물이다.

7. 일반적 불균형 또는 QT 간격을 연장시키는 약물과 병용투여 시 주의하여야 한다.

1. 전체 및 유산부에 대한 주의

- 1) 해로운 대상으로서 적절한 치료자료는 없다. 이 약이 임부에 투여시 태아에게 해로운 결과를 가질지 또는 생식능력에 영향을 미치기에 대해 불확실 비 없다.
- 2) 임신 3기: 항정신병약의 해로운 임부복합도 출생한 신생아는 유전적 결함에 및/또 는 골간 증이 나타날 위험성이 있다. 이러한 신생아에 있어 초조, 근육긴장장애 및 근육긴장장애, 진전, 졸음, 호흡곤란, 삼킴장애가 보고되었으며, 이러한 증상은 그 중증도에 있어서 차이를, 일부 경우 이러한 증상은 소아로 조절되어야 다른 증상의 신생아를 통해 임상적으로 중증도를 유발한다. 그러므로, 임부에 투여하는 이 약, 시판용 태아에게 잠재적 유익성이 위험성을 상회하는 경우에 한해서 투여한다.
- 3) 쿠파메타민이 임부의 모유로 전달되는 정도는 알려져 있지 않다. 따라서 수유중인 어모는 이 약을 투여하는 동안에는 수유를 피하도록 권고되어 한다(동물실험에서 태어난 이 어 유류증으로 이행한다고 보고되었다).

8. 소아에 대한 주의

소아 및 청소년에 대한 안전성과 유효성은 확립되지 않았으므로 이 약을 투여하지 않는 것이 바람직하다(경고항 참조).

9. 고령자에 대한 주의

- 1) 고령자의 쿠파메타민 투여의 경우 소실률은 비고령자보다 30~50% 더 낮으며 AUC가 1.5배 더 높고 상대적으로 높은 혈장 농도를 유지하였다. 외국 임상 시험에 의하면, 더 높고자에 비해 기립성저혈압의 발현빈도가 증가하는 경향이 인정되었 다.
- 2) 이 약을 고령자에게 투여시 작용양으로 시작하여야 하며, 환자의 상태를 주의하게 모니터링하면서 심전적으로 중증하여야 한다.

10. 임상시험에서의 처치

- 1) 임상시험에서 이 약을 요양투여한 경험은 제한된다. 30g까지도 투여되는 용량을 투여했을 때 처방지침이 없었으며 환자는 우용증 없이 회복되었다. 시판 용 조제에서 쿠파메타민 단독의 과량투여도 사망이나 혼수가 매우 드물게 보고되었다. 일반적용도 보고된 증상 및 징후는 약물의 알려진 약리작용의 과용으로부피의 결과, 즉, 졸음, 진전, 반식 및 저혈압이다.
- 2) 쿠파메타민의 특별한 해독제는 없다. 심각한 중독의 경우 다량의 약물이 포용되었을 경우를 고려하여 여러 방법이 사용될 수 있다. 예를 들어, 활성탄, 활성탄을 정맥주사, 구강흡수, 활성탄 정제, 관개, 위장도, 제할 및 흡출투여, 심폐박사, 관혈흡, 복강내 투여, 그리고 고압의 고압성 작용제와 같은 적절한 환자 치료요법이 필요하다. 자해하는 쿠파메타민으로 알약 차단으로 인한 저혈압을 유발할 수 있으므로 에테페르린 및 도파민을 사용해서는 안 된다). 중증 중독으로 중증의 경우, 항혈전제를 투여하여야 한다. 환자가 회복될 때까지 면밀한 의학적 관찰 및 간호조치를 계속하여야 한다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
- 2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 옥지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.

12. 기타

- 1) 수태증 영향:
 - 1) 텍스트에 따르면 수치의 상승수컷의 수태율 및 거짓임신의 감소, 발정기의 연장, 성관전 기간의 증가, 임신율 감소와 관련된 효과들이 관찰되었으나 생식과 관련된 모든 조정이 정상으로 돌아와 사육과는 직접적으로 관련되지 않았다.
 - 2) 쿠파메타민을 텍스트에 200mg/kg/AUC에 대한 최대 권장 용량에 대한 노출 이(하, 도카제에 100mg/kg/제투여량에 대한 최대 임상용량의 2배)을 투여 후 기형 발현은 관찰되지 않았다.
 - 3) 쿠파메타민을 병용하는 환자에서 메타돈 및 식염물 투여(마르테(CA)에 대한 면역소 분분석에서 위양성 결과)가 보고되었으며 적절한 항우울제 기술로서 결과를 확인하는 것이 권장된다.

저장방법 기밀용기, 30°C(이하) 보관
 사용기간 제30일부터 36개월
 포장단위 30, 100정

- ※ 본 약품들은 우수의약품제조 및 품질관리기준(GMP)에 따라 엄격한 품질기준을 위한 제품입니다. 관련 병역, 판매 또는 오용되거나 손상된 약품들을 구입하였을 때 는 구입처를 통하여 교환하여 드립니다.
- ※ 지향의 약품 정보는 온라인약도식대(http://drug.mks.go.kr)의 '약품종류 검색'을 통해 확인하실 수 있습니다.
- ※ 본 약품들을 사용하기 전에 첨부문서를 주의 깊게 읽으시고, 첨부문서를 의약품과 함께 보관하여 주십시오.

제출문의처 023485-0469
 최종개정일월 2016.03.14

제조의회사 kolmar 콜마(파주) 중부 제천시 바이오파마2로 93

제조사 KPD (주)한국파마 경기 화성시 남양읍 새곡공단3길 87

판매처 P Pharma 피사시(안성)코마(주) 서울 서초구 사당로 18