비엘쿠에티정100밀리그램
(쿠에티아핀푸마르산염)

전문의약품
분류번호 : 정신신경용제

【원료약품 및 그 분량】 이 약 1정(250.0mg)중
- 유효성분 : 쿠에티아핀푸마르산염(USP) ………………… 115.13mg(쿠에티아핀으로서100mg)
- 첨가제(동물유래성분) : 유당수화물(소,우유)
- 첨가제(타르색소) : 청색2호, 황색203호, 황색5호
- 기타첨가제 : 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 오파드라이노란색(85F42138), 인산수소칼슘수화물, 전분글리콜산나트륨, 탤크, 포비돈, 푸마르산

【성상】 노란색의 원형 필름코팅정

【효능 · 효과】

1. 조현병
2. 양극성장애
   - 양극성장애 1형과 관련된 조증삽화의 급성 치료
   - 양극성장애의 우울삽화의 급성 치료
   - 쿠에티아핀 투여로 조증, 혼재 또는 우울삽화에 반응을 보인 환자들에 있어서, 양극성장애의 재발방지

【용법 · 용량】

1. 조현병

- 성인 : 이 약은 식사와 관계없이 1일 2회 복용한다. 처음 4일간의 1일 총 용량은 1일째 50 mg, 2일째 100 mg, 3일째 200 mg, 4일째 300 mg이다. 4일 이후부터는 300~400 mg의 1일 상용유효용량으로 조절해야 한다. 환자 개개인의 임상결과 및 약물 내약성에 따라 용량이 150~750 mg/일 내에서 조절될 수 있다.
- 성인 조현병 환자에서 유지요법은 평가되지 않았다. 유지요법의 필요성을 결정하기 위해 환자는 정기적으로 재평가 받아야 한다.

2. 양극성장애

(1) 양극성장애 1형과 관련된 조증삽화의 급성 치료 :
- 성인 : 이 약은 식사와 관계없이 1일 2회 복용한다. 단독요법으로서 또는 기분안정제(리튬이나 발프로산)의 보조요법으로서 처음 4일간의 1일 총 용량은 1일째 100 mg, 2일째 200 mg, 3일째 300 mg, 4일째 400 mg이다. 6일째까지 1일 총 용량 800 mg까지 증가 가능하며 1일 200mg 이하로 증가하여야 한다. 환자 개개인의 임상결과 및 약물 내약성에 따라 용량이 200~800 mg/일 내에서 조절될 수 있으며 1일 사용유효용량은 400~800 mg이다.

(2) 양극성장애와 관련된 우울증의 치료 :
- 성인 : 이 약은 식사와 관계없이 1일 1회 취침 전 복용한다. 처음 4일간의 1일 총 용량은 1일째 50 mg, 2일째 100 mg, 3일째 200 mg, 4일째에 300 mg에 도달하도록 한다. 이 약의 치료적 확증 임상시험에서는 1일째 50 mg, 2일째 100 mg, 3일째 200 mg, 4일째 300 mg, 5일째 400 mg, 8일째 600 mg까지 투여하였다. 1일 권장용량은 300 mg 이다. 항우울 효과는 300 mg과 600 mg 모두에서 나타났으나, 600 mg에서 추가적인 이점은 없었다. 300 mg 이상의 증량은 양극성 장애 치료 경험이 있는 의사로부터 시작되어야 한다. 약에 대한 내약성이 있는 환자에게는 임상시험으로부터 최소 200 mg 까지 감량 가능한 것으로 알려졌다.

(3) 양극성 장애의 재발방지 :
- 성인 : 양극성장애와 관련된 조증, 혼재삽화, 우울삽화 재발방지를 위하여, 양극성장애의 급성 치료에 쿠에티아핀에 반응하였던 환자들은 동일용량으로 유지되어야 한다. 임상 반응 및 각 환자의 내약성에 따라 1일 2회 투여 용량으로서 300~800 mg/일의 범위로 조절 가능하다. 유지요법으로서 최소한의 유효 용량이 사용되는 것이 중요하다.

3. 고령자

다른 항정신병약과 같이 이 약은 고령자에게 특히 초기 투여 시에 주의해서 투여해야 한다. 고령 환자는 이 약 25 mg/일로 투여를 시작하여 1일 25~50 mg씩 점차적으로 증량하며 고령자에서의 유효용량은 젊은 환자보다는 저용량일 수 있다.

4. 소아 및 청소년

이 약의 안전성 및 유효성은 소아 및 청소년에서 확립되어 있지 않다.

5. 신장애 및 간장애 환자

쿠에티아핀의 경구 투여 후 클리어런스는 신장애 및 간장애 환자에서 약 25% 감소된다. 쿠에티아핀은 간에서 주로 대사되므로 간기능 장애가 알려진 환자에서는 주의 깊게 투여해야 한다. 신장애 및 간장애 환자는 이 약 25 mg/day로 투여를 시작하여 유효용량까지 1일 25~50 mg씩 점차적으로 증량한다.

【사용상의 주의사항】

1. 경고

1) 자살성향 및 항우울제
주요우울증이나 다른 정신과적 질환을 가진 소아, 청소년 및 젊은 성인(18~24세)에 대한 단기간의 연구에서 항우울제가 위약에 비해 자살 충동과 행동(자살 성향)의 위험도를 증가시킨다는 보고가 있다. 소아, 청소년 또는 젊은 성인에게 이 약이나 다른 항우울제 투여를 고려중인 의사는 임상적인 필요성이 위험성보다 높은지 항상 신중하게 고려해야만 한다. 단기간의 연구에서 25세 이상의 성인에서는 위약과 비교하였을 때 항우울제가 자살 성향의 위험도를 증가시키지 않았고, 65세 이상의 성인에서는 위약에 비해 항우울제에서 이러한 위험이 감소하였다. 우울증 및 다른 정신과적 질환 자체가 자살 위험 증가와 관련이 있다. 항우울제로 치료를 시작한 모든 연령의 환자는 적절히 모니터링 되어야 하며 질환의 악화, 자살 성향 또는 적개심, 공격성, 분노 등 다른 비정상적인 행동의 변화가 있는지 주의 깊게 관찰되어야 한다. 환자의 가족이나 보호자 또한 환자를 주의 깊게 관찰하고 필요한 경우 의사와 연락하도록 지도한다. 이 약은 소아 및 청소년에서의 사용은 승인되지 않았다. 또한 치료 받고 있던 질환의 자체적 위험 요인들 때문에, 의사는 쿠에티아핀 치료를 갑작스럽게 중단할 경우 자살 관련 사건들에 대한 잠재적 위험성을 고려해야만 한다.

2) 고혈당 및 당뇨병 : 이 약을 포함하는 비정형 항정신병 약제를 투여 받는 일부 환자에서 극단적인 경우에 케톤산증이나 과삼투성 혼수 또는 사망과 관련 있는 고혈당이 보고되었다. 조현병 환자에서 당뇨 위험 증가의 가능성이 있고 일반 인구 군에서 당뇨가 증가하고 있으므로 비정형 항정신병 약제와 비정상적인 혈당과의 관계를 평가하는 것은 복잡하다. 아직까지 이 약이 고혈당이나 당뇨병을 일으킨다는 직접적인 인과관계가 분명하게 증명된 것은 아니지만, 외국에서의 여러 역학연구나 시판 후 조사 결과 이 약 투여 후에 혈당이 상승하여 당뇨성 케톤산증이나 당뇨성 혼수 등을 포함한 고혈당 관련 이상반응의 위험성이 증가될 수 있음이 확인되었다. 비정형 항정신병 약제 투여 환자에서 고혈당 관련 이상반응의 위험을 정확하게 추정한 것은 없다. 특히 고혈당이나 비만 등의 당뇨 위험 요인이 있는 환자에서는 혈당이 증가하여 대사 장애가 급속히 악화될 수 있다.
따라서 최소한 당뇨 진단 환자나 당뇨 병력이 있는 환자는 이 약 투여 시작 시 혈당 조절 악화에 대하여 주기적으로 모니터링 하여야 하며, 당뇨 가족력 또는 고혈당, 비만 등 당뇨에 대한 위험인자가 있는 환자는 이 약 투여 시작 시와 투여 중 주기적으로 혈당을 측정하도록 한다.
또한 당뇨병 환자나 당뇨의 위험인자가 없는 환자라도 이 약을 투여하는 동안 모든 환자에게서 갈증, 과도한 물 섭취, 다뇨, 빈뇨, 다식, 허약 등을 포함하는 고혈당 증상을 주의 깊게 모니터링 하는 등 혈당 수준을 관찰한다. 이 약으로 치료를 시작하기 전에 이러한 고혈당 증상을 환자와 그 가족에게 충분히 설명하여야 한다. 환자와 그 가족은 갈증, 과도한 물 섭취, 다뇨, 빈뇨와 같은 비정상적 상태에 대해 주지하고 이러한 증상들이 나타나면 의사와 상담하도록 지시받아야 한다. 비정형 항정신병 약제로 치료하는 동안 고혈당이 발생하는 환자는 공복 시 혈당 검사를 하도록 한다. 일부 경우에서, 비정형 항정신병 약제 투여 중단 시 고혈당이 소실되었다. 그러나 일부 환자들은 의심되는 약물의 투여 중단에도 불구하고 항당뇨 치료를 지속해야 했다.

3) 신경이완제악성증후군(Neuroleptic Malignant Syndrome) : 신경이완제악성증후군(NMS)이 이 약을 포함한 항정신병약 투여와 연관이 있었다. 드물게 신경이완제 악성증후군(NMS)이 이 약에서 보고되었다. 임상증상으로는 이상 고열, 정신상태 변화, 근육경직, 자율신경불안증(불규칙적인 맥박/혈압, 빈맥, 발한, 심장 부정맥)이 있으며 부가적으로 크레아틴포스포키나제 증가, 미오글로빈뇨증(횡문근융해), 급성신부전도 나타날 수 있다. 그러한 경우 이 약 투여를 중지하고 적절한 임상처치를 해야 한다.
환자가 신경이완제악성증후군에서 회복된 후 항정신병 약물의 치료가 필요하다면 약물 치료의 재도입을 주의 깊게 고려하여야 한다. 신경이완제악성증후군의 재발이 보고되었으므로 환자는 주의하여 모니터링 하여야 한다.

4) 추체외로증상 및 지연성운동이상증(Tardive Dyskinesia) : 다른 항정신병약과 같이 이 약을 장기간 투여한 후 지연성운동이상을 일으킬 위험이 있다. 만약 지연성운동이상증의 징후 및 증상이 나타나면 이 약 용량을 줄이거나 투여를 중지하는 것이 고려되어야 한다. 지연성운동이상증은 약물 중단 후에 악화되거나 발생될 수도 있다.
지연성운동이상증의 발생률은 고령자, 특히 여성 고령자에서 높은 것으로 보이지만, 항정신병 약물 치료 시작 시기에 어느 환자에서 이런 증후군이 나타날지 예측할 수 있는 발생률 추정에 의존하는 것은 불가능하다. 지연성운동이상증이 나타날 위험과 비가역적으로 될 가능성은 치료기간이 늘어나고 투여한 총 축적량이 늘어남에 따라 증가하는 것으로 추측된다. 그러나 흔하지는 않지만 저용량에서 상대적으로 짧게 치료받더라도 이러한 이상반응이 나타날 수 있다. 단기간의 위약 대조군 양극성 우울증 임상에서 추체외로 증상의 발생 빈도는 위약군보다 이 약 투여군에서 더 높았다.

5) 치매 노인 환자 : 이 약은 치매 관련 정신병 환자의 치료에 사용하도록 허가되지 않았다. 비정형성 항정신병 약제들을 메타 분석한 결과, 치매 관련 정신병을 가진 노인 환자에서 위약보다 사망위험성이 증가하였다. 이 약을 가지고 한 2개의 10주 위약 대조 연구에 의하면, 동일 환자군(710명, 평균 연령 83세, 연령 범위 56~99세)에서 본제 투여 환자의 사망률은 5.5%였고 위약군의 사망률은 3.2%였다. 이러한 임상시험들의 환자들은 해당 인구 군에서 예상되는 것과 동일하게 다양한 원인으로 사망하였다. 이러한 자료들에서는, 치매 노인 환자에 대해 이 약의 치료와 사망간의 인과 관계가 확립되지 않았다. 외국에서의 관찰조사에서 정형 항정신병약도 비정형 항정신병약과 마찬가지로 사망률 상승에 관여한다는 보고가 있다.

6) 중증 호중구감소증 : 이 약 투여 임상시험에서 중증 호중구감소증(〈0.5x109/L)이 흔하지 않게 보고되었다. 중증 호중구감소증의 대부분은 투여 시작 2개월 안에 발생하였다. 용량 관계는 명백하지 않았다. 호중구감소증에 대한 가능한 위험 인자로는 낮은 백혈구 수치의 기존재와 약물 유도성의 호중구 감소증 병력을 들 수 있다. 호중구 수가 1.0x109/L미만인 환자에서는 이 약의 투여를 중단해야 한다. 이러한 환자들은 감염 증상 및 징후를 관찰하고 호중구 수가 1.5x109/L를 초과할 때까지 호중구 수를 추적한다.

7) 뇌혈관 질환 이상반응 위험 증가 : 일부 비정형 항정신병 약물을 복용하고 있는 치매환자에 대한 무작위, 위약대조 임상 시험 결과 뇌혈관 질환 발생 위험이 세 배 가량 증가하는 것으로 나타났다. 위험률이 높아지는 이유는 알려져 있지 않다. 다른 항정신병 약물을 사용하거나 다른 환자군에 사용할 경우에도 이런 현상이 나타날 가능성을 배제할 수 없다. 따라서 이 약을 뇌졸중 위험요소를 가진 환자에게 사용할 때 각별한 주의를 기울여야 한다.

8) 정맥혈전증 위험 : 항정신병 약물 사용 시 이상반응으로 정맥혈전증이 보고된 바 있다. 항정신병 약물을 투여 받은 환자들에서 정맥혈전증에 대한 후천적 위험요소가 자주 나타남에 따라 이 약을 사용하기 전과 사용하는 중에 정맥혈전증을 일으킬 수 있는 모든 위험요소를 확인해야 하며 예방 조치를 취해야 한다.

9) 동반 질환 : 이 약은 심혈관계 질환, 뇌혈관 질환, 다른 저혈압 요인이 있는 환자에는 주의하여 사용하여야 한다. 쿠에티아핀은 특히 초기 증량 기간 동안 기립성 저혈압을 야기할 수 있다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것.

1) 이 약 또는 이 약의 구성성분에 과민반응 환자
2) 혼수상태의 환자(이 약이 혼수를 악화시킬 수 있다.)
3) 바르비투르산염 등의 중추신경억제제제의 강한 영향아래 있는 환자(중추신경억제작용이 증강될 수 있다.)
4) 에피네프린을 투여 중인 환자
5) 당뇨병 환자 또는 당뇨병 병력이 있는 환자
6) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당 분해 효소 결핍증(Lapp lactase deficiency), 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsortion) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다. (유당 함유 제제 한함)

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.

1) 간장애 환자(이 약은 간에서 주로 대사되므로 소실률 감소에 따라 혈중 농도가 증가할 수 있다. 저용량으로 시작하여야 하며, 환자의 상태를 모니터링하면서 점차적으로 증량한다.)
2) 심혈관계 질환, 뇌혈관계 질환 혹은 저혈압이거나 저혈압의 위험이 있다고 알려진 환자(최초 투여 동안 일과성 저혈압이 나타날 수 있다.)
3) 간질이나 유사 질환 병력을 포함하는 경련성 질환 환자
4) 고령자
5) 자살 시도 또는 자살 관념화 환자
6) ADHD(주의력결핍과잉행동장애) 환자의 치료 목적으로 이 약이 사용되지 않도록 주의해야 한다.
7) 당뇨병 가족력, 고혈당 혹은 비만 등의 당뇨병의 위험인자가 있는 환자
8) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성 및 수유부
9) 이 약은 황색5호(선셋옐로우 FCF, Sunset Yellow FCF)를 함유하고 있으므로 이 성분에 과민하거나 알레르기 병력이 있는 환자에는 신중히 투여한다.(황색5호 제제 함유 제제에 한함)

4. 이상반응

1) 가장 흔하게 보고된 이상반응은 졸림, 어지러움, 구강건조, 경미한 무력증, 변비, 빈맥, 기립저혈압, 소화불량이다.
2) 다른 항정신병약과 마찬가지로 실신, 신경이완제악성증후군, 백혈구감소증, 호중구감소증, 말초부종이 이 약 투여와 관련 있었다.
Council for International Organizations of Medical Sciences(CIOMS III Working Group ; 1995)의 추천 양식에 따른 이상반응의 빈도는 다음과 같다. 이상반응 발현빈도는 매우 자주(10%≥), 자주(≥1%~〈10%), 때때로(≥0.1%~〈1%), 드물게(0.01%~〈0.1%), 매우 드물게(〈0.01%)로 구분하였다.

기관계	빈도	이상반응
신경계	매우 자주	어지러움[a, e, q], 졸림 [b, q]
	자주	실신[a, e, r], 추체외로증상[a, p] , 구음장애
	때때로	발작[a], 불안정다리증후군, 지연성운동이상증
정신계	자주	악몽
소화기계	매우 자주	구강건조
	자주	변비, 소화불량
	때때로	삼킴곤란[i]
호흡기계	자주	비염
심혈관계	자주	빈맥 [a, e]
혈관계	자주	기립성저혈압[a, e, q]
혈액 및 림프계	자주	백혈구감소증
	때때로	호산구증가증
면역계	때때로	과민반응
	매우 드물게	아나필락시스 반응[f]
생식기계	드물게	지속발기증(음경강직증), 유즙분비증
대사 및 영양	자주	식욕 증진
전신 및 투여부위	매우 자주	금단증상[a, j]
	자주	경미한 무력증, 말초 부종, 과민성
	드물게	항정신병약물악성증후군[a], 혈중 크리아틴 인산 효소 증가[m]
임상 수치	매우 자주	혈청 트리글리세리드 증가[k], 총콜레스테롤 증가(주로 LDL 콜레스테롤) [l], HDL 콜레스테롤 감소[r], 체중 증가[c]
	자주	혈청 간 효소(ALT, AST) 증가[d], 호중구 수 감소[g], 고혈당 수준으로의 혈당 증가[h], 혈청 프로락틴 증가[o]
	때때로	γ-GT 증가[d], 혈소판 감소[n]
간 담도 장애	매우 드물게	간부전

a. 일반적 주의 항 참고
b. 초기 투여 2 주간 졸림 증상이 있을 수 있으나 투약을 지속함에 따라 완화된다.
c. 기저치로부터 7% 이상의 체중증가 자료에 근거함. 성인 투여 시 초기에 주로 증가된다.
d. 무증상의 혈청 트란스아미나제(AST, ALT) 혹은 γ-GT의 상승이 이 약 투여 몇몇 환자에서 관찰되었으며 이러한 상승은 이 약을 계속 투여할 경우 일반적으로 가역적이었다.
e. α1아드레날린차단작용이 있는 다른 항정신병약과 같이 이 약은 기립성 저혈압(어지러움과 연관된), 빈맥 그리고 몇몇 환자에서는 실신을 유발할 수 있다. 이들은 특히 초기 용량 증량 시에 발생한다.
f. 아나필라시스 반응은 시판 후 보고에 근거한다.
g. 호중구 기저값이 1.5x109/L 이상인 환자 대상의 위약 대조 단독요법 임상시험에서, 적어도 한 번 1.5x109/L 미만으로 감소한 경우는 이 약 투여 환자에서 1.72%, 위약 투여 환자에서 0.73%였다. 치료 발현성으로 호중구가 1.0x109/L 미만으로 된 환자에게 투여를 중단하도록 하는 프로토콜 개정 이전에 수행된 임상시험에서, 호중구 수가 적어도 한 번 0.5x109/L 미만으로 감소된 환자는 이 약 투여군에서 0.21%, 위약군에서 0%였고 호중구 수가 0.5x109/L 이상이면서 1.0x109/L 미만인 환자는 이 약 투여군에서 0.75%, 위약군에서 0.11%였다.
h. 적어도 한번 공복 시 혈당이 126 mg/dL 이상이거나 비공복시 혈당이 200 mg/dL 이상인 경우
i. 양극성 우울증의 임상시험에서 위약 대비 쿠에티아핀에서 연하곤란의 증상이 증가됨이 관찰되었다.
j. 투여 중지 후의 증상을 평가하는 위약 조절 단독 요법 임상시험에서 투약을 갑자기 중단시 투여중지 후의 증상의 발병률은 쿠에티아핀에서 12.1%, 위약에서 6.7%였다. 개개인의 이상반응 증상(불면, 오심, 두통, 설사, 구토, 어지러움, 과민성)은 각 투여군에서 5.3%를 초과하지 않았고 투여중단 1주 후에 원만히 해결되었다.
k. 적어도 한번 트리글리세라이드 200 mg/dL(18세 이상의 환자) 이상 혹은 트리글리세라이드 150 mg/dL(18세 미만의 환자)인 경우
l. 적어도 한번 콜레스테롤 240 mg/dL(18세 이상의 환자) 이상 혹은 콜레스테롤 200 mg/dL(18세 미만의 환자)인 경우
m. 임상시험의 혈중 크리아틴 인산효소에 대한 이상반응에 근거하였을 때 혈중 크리아틴 인산효소 증가는 항정신병약물악성증후군과는 관련이 없다.
n. 적어도 한번 혈소판≤100x109/L 인 경우
o. 18세 이상의 환자에게서 프로락틴 수치가 남성에게서 20 μg/L 초과, 여성에게서 30 μg/L 초과인 경우
p. 1. 경고항의 추체외로증상 참고
q. 넘어짐을 유발할 수 있음.
r. HDL 수치가 남성에게서 40 mg/dL 미만, 여성에게서 40 mg/dL 미만인 경우

3) 이 약 투여가 갑상선 호르몬 농도 특히 총 T4 농도 및 비결합형 T4 농도를 용량 의존적으로 경미하게 감소시키는 것과 연관이 있었다. 총 T4 농도 및 비결합형 T4 농도 감소는 쿠에티아핀 투여 초기 2~4주내에 최대치였고 장기간 투여 시 더 이상의 감소는 없었다. TSH 농도에 임상적으로 유의한 변화의 증거는 없었다. 거의 모든 경우에 투여기간과 상관없이, 쿠에티아핀 투여중지는 총 T4 농도 및 비결합형 T4 농도에 가역적 영향과 연관이 있다. 단지 고용량에서만 총 T3 농도 및 가역적 T3 농도가 매우 적게 감소하였다. TBG의 수준은 변화하지 않았으며 일반적으로 TSH의 반비례적 증가는 나타나지 않았다. 이는 이 약이 임상적으로 유의한 갑상선기능저하유발을 일으키지 않음을 암시하였다.
4) 이 약의 투여기간동안 고혈당 및 기존 당뇨의 악화가 매우 드물게 보고되었다.
5) 다른 항정신병약제와 같이 이 약은 주로 투여 초기에 체중증가와 관련이 있을 수 있다.
6) 다른 항정신병약제와 같이 이 약은 QT 간격 연장을 야기할 수 있으나 임상시험에서는 QT 간격의 지속적 증가와 연관이 없었다.
7) 위약대조 2상 및 3상 임상시험에서 위약과 같거나 낮은 비율로 발생한 이상반응은 다음과 같다. : 통증, 감염, 적대감, 우발적 손상, 저혈압, 구역, 구토, 격앙, 불면증, 신경증, 장시간의 정좌불능, 고긴장, 진전, 우울, 착감각증, 인두염, 약시
8) 경련이 나타날 수 있다. 이러한 증상이 나타날 경우 적절한 치료를 행해야 한다. 필요시 이 약의 투여중단을 고려하여야 한다.
9) 급성의 금단현상이 보고되었다.
10) 조현병 및 양극성 관련 조증의 위약 대조 시험에서 추체외로증상의 발생률은 위약과 다르지 않았다(조현병 : 이 약 10.9%, 위약 11.3% ; 양극성 관련 조증 : 이 약 15.7%, 위약 15.2%). 두 개의 단기간 양극성 관련 우울증 시험에서 추체외로증상의 발생률은 이 약 11.8%, 위약이 5.5%였다. 이러한 시험들에서 개별 이상반응(예를 들면, 정좌불능, 추체외로장애, 진전, 운동이상증, 근긴장이상, 안절부절, 비자발성 근수축, 정신운동성 활동항진, 근육 경직)의 발생률은 일반적으로 낮았으며 어떤 치료군에서도 4%를 초과하지 않았다.
11) 소아, 청소년 및 젊은 성인(18~24세)에서의 자살 성향의 증가
12) 마비성 장폐색 : 장관마비(식욕부진, 구역 · 구토, 현저한 변비, 복부팽만 또는 이완 및 장 내용물 정체 등의 증상)을 초래하여 마비성 장폐색으로 이행되는 경우가 있으므로 장관 마비가 나타난 경우에는 투여를 중지하는 등 적절한 처치를 한다.
13) 횡문근융해증 : 횡문근융해증이 나타나는 경우가 있으므로 근육통, 탈력감, CK(CPK) 상승, 혈중 및 뇨중 미오글로빈 상승 등이 확인된 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 할 것. 또한 횡문근융해증에 의한 급성 신부증 발증에 주의한다.
14) 이 약의 투여로 나타날 수 있는 기타 이상반응은 다음과 같다.

	≥5%	≥0.1%, 〈5%	빈도불명
정신 신경계	불면, 불안, 신경과민, 졸림, 두통, 어지러움	환각, 건망, 공격적 반응, 혼미, 신경증, 망상, 성욕항진, 불안정 감정, 동요, 혼란, 비정상적 사고, 자살 시도, 성격장애, 조증 반응, 도취, 무도병아데토시스, 편두통, 악몽, 우울반응, 독백, 충동적 행동, 자동운동	정신분열성 반응, 운동실조증, 정신착란, 적대감
추체 외로계	정좌불능, 전진, 구음장애	근육 강직, 타액 분비, 운동완서, 걸음걸이 이상, 운동이상, 삼킴곤란, 근긴장이상, 안구운동 이상	느린 움직임
혈액계		과립구감소	호산구증가증, 빈혈, 혈소판감소증
심혈관계		기립저혈압, 심계항진, 저혈압, 고혈압, 서맥, 부정맥, 실신, ECG 이상	혈관 확장, 혈전색전증(폐색전증과 심부정맥혈전증 포함)
간	AST상승, ALT 상승, LDH 증가	ALP 증가, γ-GTP상승, 빌리루빈혈증	
호흡기계		가래 배출 어려움, 비염	기침 증가
소화기계	변비, 식욕부진	식욕 증가, 구역, 구토, 복부통증, 장폐색, 설사, 소화불량	복부팽만감, 위염, 위장관 질환, 토혈, 직장 질환
안과		동공 반사 손상	약시, 결막염
내분비계	고프로락틴혈증, T4 감소	월경 이상, 갑상선 질환, 고콜레스테롤혈증, 고지혈증	T3 감소
과민반응		발진	가려움
비뇨기계		배뇨장애, 요실금, 요저류, BUN 증가	사정 이상, 발기부전
기타	권태감, CK 증가	발한 증가, 체중 감소, 고칼륨혈증, 혀 마비, 지각감퇴, 비만, 부종, 안면 홍조, 치통	안면 부종, 목 경직, 피부결절, 과용량, 골반통, 치아 질환, 통풍, 관절통, 관절증, 활액낭염, 근무력증, 연축, 악화반응, 우발적 손상, 귀 질환, 미각이상, 여드름

15) 혈전색전증 : 항정신병약에서 폐혈전증, 정맥혈전증 등의 혈전색전증이 보고되었으므로 관찰을 충분히 하고 숨참, 가슴통증, 사지의 통증, 부종 등이 인정되는 경우 투약을 중지하는 등 적절한 처치를 한다.
16) 국내 시판 후 조사결과
국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 3,504명을 대상으로 실시한 사용성적조사 결과 이상반응의 발현증례율은 인과관계와 상관없이 6.28%(203/3,230명)로 보고되었고, 이 중 이 약과 인과관계가 있는 것으로 조사된 것은 5.79%(187/3,230명)이다. 졸림이 3.37%(109/3,230명)으로 가장 많았고 그 다음은 변비가 0.59%(19/3,230명), 정좌불능 0.53%(17/3,230명), 현기증 0.46%(15/3,230명), 구역 0.25%(8/3,230명), 구갈 0.22%(7/3,230명)의 순으로 나타났다. 이중 시판 전 임상시험에서 나타나지 않았던 새로운 이상반응으로 피로, 시각이상이 각 1례씩 보고되었다.

5. 일반적 주의

1) 심혈관계 질환 : 이 약은 심혈관 질환, 뇌혈관 질환 혹은 저혈압을 유발하는 질환을 가진 환자에게 신중히 투여하여야 한다. 이 약은 특히 초기 용량 조절 시에 기립저혈압을 일으킬 수 있다. 이것은 젊은 환자보다 고령자에서 더욱 흔하다. 어지러움이나 기립성 어지러움과 같은 저혈압 증상이 나타나는 경우 용량 감량과 같은 적절한 조치를 취한다.
2) QT 연장 : 임상시험에서 쿠에티아핀은 QT 간격의 지속적인 증가와 연관이 없었다. 그러나 과량 투여 시 QT연장이 관찰되었다. 다른 항정신병제와 같이 심혈관 질환 혹은 QT 연장의 가족력을 가진 환자에게 투여 시 주의를 기울여야 한다. 또한 QT 간격을 연장시킨다고 알려진 약제 혹은 신경이완제와의 병용 투여, 선천적으로 긴 QT 간격을 가진 환자, 울혈성 심부전, 심장비대, 저칼륨혈증, 저마그네슘혈증 등을 가진 환자에게 투여 시 주의하여야 한다.
3) 체중증가 : 이 약의 투여로 체중이 증가할 수 있다. 비만에 유의하고, 비만 증상이 나타나면 음식 조절이나 운동을 포함하는 적절한 처치를 행해야 한다.
4) 발작 : 임상시험에서 이 약 투여군과 위약투여군 사이에 발작 발생의 차이가 없었다. 다른 항정신병약과 마찬가지로 발작의 병력이 있거나 알츠하이머형 치매와 같이 잠재적으로 발작 역치가 낮은 환자를 치료 시에는 주의하여야 한다. 발작 역치를 낮출 수 있는 조건은 65세 이상에서 더 흔할 수 있다.
5) 고프로락틴혈증 : 이 약을 이용한 임상시험에서 프로락틴의 증가가 나타나지 않았으나 랫트 시험에서 프로락틴이 증가하였고 랫트 에서 유선 악성종의 증가와 관련 있었다. 조직 배양 시험에 의하면 사람 유방암의 약 1/3은 in vitro에서 프로락틴에 의존성이며, 프로락틴은 이전에 유방암이 발견된 환자에서 이러한 약물의 처방 고려 시 중요한 요소이다. 비록 유즙분비과다, 무월경, 여성형 유방, 발기부전과 같은 장애가 프로락틴 증가 물질에서 보고되었지만 혈청 프로락틴 증가의 임상적 중요성은 대부분의 환자에서 알려져 있지 않다. 지금까지 수행된 임상시험이나 역학조사에서도 이러한 계열 약물의 만성 투여와 사람에서의 종양 발생 관계는 나타나지 않았다. 현재로서는 결론을 내기에 증거가 부족하다.
6) 체온 조절 : 이 약에서 보고되지는 않았으나 중요 체온을 감소시킬 수 있는 신체 능력의 파괴가 항정신병 약물에 기인하여 왔다. 중요 체온 상승, 예를 들면, 심한 운동, 극도의 열에 대한 노출, 항콜린성 활성 약물의 병용 투여, 탈수에 빠지기 쉬운 상태 등을 경험할 환자들에 이 약을 투여할 때 적절한 주의가 요구된다.
7) 삼킴 곤란 : 식도 운동 장애 및 흡인이 항정신병 약물 사용과 관련이 있다. 흡인성 폐렴은 노인, 특히 진행성 알츠하이머 치매 환자의 이환율과 사망률의 흔한 원인이다. 흡인성 폐렴 위험이 있는 환자에서는 이 약과 다른 항정신병 약물을 신중하게 사용하여야 한다.
8) 자살
(1) 자살 시도의 가능성은 양극성 질환과 조현병에서 고유하므로 치료 시 고위험 환자의 면밀한 관찰이 수반되어야 한다. 과용량의 위험을 줄이기 위해서 환자 관리와 일관성 있는 최소의 양을 처방하여야 한다.
(2) 주요우울증을 가진 환자(성인, 소아)는 항우울제를 복용중이더라도, 질환의 뚜렷한 호전이 있을 때까지 우울증상의 악화, 자살 충동과 행동(자살 성향), 비정상적인 행동 변화의 발현을 경험할 수 있다.
(3) 자살은 우울증 및 어떤 다른 정신과적 질환의 알려진 위험요소이며, 이러한 질환들은 그 자체가 자살의 가장 강력한 예측인자이다. 그러나 항우울제가 치료 초기 단계 동안 어떠한 환자들에 있어서는 우울증상의 악화 및 자살성향의 발현을 유도할 수도 있다는 우려가 장기간 지속되어 왔다. 항우울제(SSRI 및 기타)의 위약 대조, 단기간 임상시험의 통합 분석은 이러한 약물들이 주요 우울증 및 다른 정신과적 질환을 가진 소아, 청소년 및 젊은 성인(18~24세)에서 자살 생각 및 행동(자살 성향)의 위험도를 증가시킨다는 것을 나타내었다. 단기간의 연구에서는 25세 이상의 성인에서 위약과 비교하였을 때 항우울제가 자살 성향 위험 증가를 나타내지 않았다. 65세 이상의 성인에서는 위약에 비해 항우울제에서 이러한 위험이 감소하였다.
(4) 주요우울증, 강박장애 또는 다른 정신과적 질환을 가진 소아 및 청소년을 대상으로 한 위약 대조 임상시험의 통합 분석은 4,400명 이상 환자에서의 9개 항우울제에 관한 총 24건의 단기간 임상시험을 포함하였다. 주요우울증 및 다른 정신과적 질환을 가진 성인을 대상으로 한 위약 대조 임상시험 통합분석은 77,000명 이상 환자에서의 11개 항우울제에 관한 총 295건의 단기간(중앙값: 2개월의 지속 기간) 임상시험을 포함하였다. 약물 간에 자살성향의 위험도에 있어서는 상당한 차이가 있었으나, 연구된 대부분의 모든 약물에서 젊은 성인에서의 자살성향 증가 경향이 있었다. 다른 적응증들 간에 자살성향의 절대적 위험도에 있어서 차이가 있었으며, 주요우울증에서 가장 발생수가 높았다. 그러나 위험도의 차이(항우울제 vs 위약)는 연령층 내에서, 그리고 적응증 간에 상대적으로 안정하였다. 이러한 위험도의 차이(치료받은 환자 1,000명 당 자살성향 발생 수에 있어서 항우울제-위약간의 차이)를 아래 표 1.에 나타내었다.

표 1.

연령대	치료받은 환자 1000명 당 자살성향 발생수에 있어서 항우울제-위약간의 차이
	항우울제 관련 증가
〈18	14예 많음
18-24	5예 많음
	항우울제 관련 감소
25-64	1예 적음
≥65	6예 적음

(5) 어떠한 소아 임상시험에서도 자살은 발생하지 않았다. 성인에서의 임상시험에서는 자살이 발생하였으나, 그 수는 자살에 대한 약물의 영향에 대해 어떤 결론을 내릴 만큼 충분하지 않았다. 자살성향의 위험이 약물의 장기간(즉, 여러달 이상) 사용에까지 확장될 수 있는 지에 대해서는 알려져 있지 않다. 그러나 우울증을 가진 성인을 대상으로 한 위약 대조의 지속적인 임상시험으로부터 항우울제의 사용이 우울증의 재발을 지연시킬 수 있다는 충분한 근거가 있다.
(6) 성인이나 수개월 이상의 장기 투여 환자에서도 자살성향의 증가가 있는지 알 수 없으나, 항우울제를 사용 중인 환자는 투여 초기 수개월동안 또는 용법 변경(증량 혹은 감량)을 할 때 자살성향, 자해, 적개심 등의 발현을 주의 깊게 모니터링 하여야 한다.
(7) 항우울제 사용 환자에서 불안, 초조, 공황장애, 불면, 흥분, 적대감, 공격성, 충동성, 정좌불능증, 경조증, 조증이 나타날 수 있는데, 이러한 증상과 연관성은 확실하지 않으나 자살 성향 발현의 전구증상일 수 있으므로 주의한다. 그리고 가족 및 보호자에게 이러한 증상이나 자살성향에 대해 매일 모니터링 하여 증상 발현 시 즉시 의사에게 알리도록 교육한다.
(8) 우울증상의 계속적인 악화, 자살성향의 발현 또는 자살성향의 전구증상일 가능성이 있는 증상(중증이나 갑작스러운 증상, 원래의 환자에게 나타난 것이 아닌 증상)이 나타나던 이 약의 투여중단을 고려해야 한다.
(9) 양극성 장애에 대한 환자선별 : 주요 우울증 삽화기간은 양극성 장애의 초기 발현증상일 수 있다. 대조 임상시험에서 증명되지 않았으나 양극성 장애를 가진 환자에서 우울증 삽화기간에 항우울제를 사용 시 조증 또는 조울증 삽화를 촉진할 가능성이 있다. 이런 변화를 나타내는 어떠한 증상들도 알려져 있지 않으나, 항우울제 투여 전 자살, 양극성 장애 또는 우울증의 가족력을 포함한 자세한 정신과적 병력에 대해 확인하여 양극성 장애의 가능성이 있는지 선별하여야 한다. 이 약은 성인의 양극성 장애와 관련된 우울증 치료 사용에 승인되어 있다.

9) 동반 질환이 있는 환자에서의 사용 : 특정 동반 전신 질환이 있는 환자에서 이 약의 임상 경험은 제한적이다. 이 약은 심근경색이나 불안정형 심장 질환의 최근 병력을 가진 환자에서는 평가되거나 사용되지 않았다. 이런 진단을 받은 환자는 판매 전 임상 시험에서 제외되었다. 이 약으로 인한 기립성 저혈압의 위험 때문에 심장질환 환자에서는 주의하여야 한다.
10) 급성 금단현상 : 항정신병약을 갑자기 중단한 후에 구역, 구토, 불면을 포함하는 급성 금단현상이 매우 드물게 나타났다. 또한 정신병 증상의 재발이 나타날 수 있으며 응급의 비자발적 운동 질환(정좌불능, 이소증, 운동이상증)이 보고되었다. 따라서 이 약의 투여를 중단하는 경우 최소한 1~2주에 걸쳐 점진적으로 용량을 감량하여야 한다.
11) 지질 : 쿠에티아핀의 임상시험에서 트리글리세라이드 및 콜레스테롤의 증가가 관찰되었다. 지질 수치 증가는 임상적으로 적절히 관리되어야 한다.
12) 대사성 위험 : 임상시험에서 관찰된 체중, 혈당, 지질수치의 변화로 보았을 때 대사성 위험의 악화가능성이 있으므로 임상적으로 적절히 관리해야 한다.
13) 백혈구감소증, 호중구감소증 및 무과립구증 : 임상시험 및/또는 시판 후 경험에 의하면 항정신병 약물과 관련하여 일시적으로 백혈구감소증/호중구감소증 및 무과립구증의 사례가 보고된 바 있다. 백혈구감소증/호중구감소증의 위험인자로 임상적으로 유의한 기존의 백혈구수 감소 및 약물에 의한 백혈구감소증/호중구감소증 병력이 포함된다. 임상적으로 유의한 백혈구수 감소 또는 약물에 의한 백혈구감소증/호중구감소증 병력이 있는 환자의 경우 치료 초기 몇 달 간 총 혈구수를 모니터링하고 다른 의심되는 요인 없이 백혈구수가 임상적으로 유의하게 감소되는 징후가 처음 관찰되면 이 약의 투여 중지를 고려해야 한다. 임상적으로 유의한 호중구감소증 환자의 경우 열이나 감염 증상 또는 징후가 나타나는 지를 주의 깊게 모니터링 하고 해당 증상 또는 징후가 나타나면 즉시 치료한다. 중증의 호중구감소증 환자(절대호중구수 〈1000/㎣)의 경우 이 약을 중지해야 하고 회복될 때까지 백혈구수를 모니터링 한다.
14) 이 약은 주로 중추신경계에 작용하여 졸음, 주의력 감소, 각성, 반사운동 등을 유발할 수 있으므로 환자는 오토바이를 포함하여 운전이나 위험한 기계작동에 관해 주의를 하여야 한다.

6. 상호작용

1) 에피네프린의 작용을 역전시켜 중증 혈압강하를 일으키므로 병용하지 않는다.
2) 쿠에티아핀의 중추신경계작용을 고려할 때 이 약은 다른 중추신경계작용약물이나 알코올과 병용 시 주의하여야 한다.
3) 리튬의 약물동태는 쿠에티아핀과 병용투여 시 변하지 않았다.
4) 쿠에티아핀은 안티피린 대사에 관련된 간효소 체계를 유도하지 않았다. 그러나 카르바마제핀(알려진 간효소 유도제)의 투여 전과 투여 동안의 쿠에티아핀의 약동학을 평가하기 위한 시험에서 카르바마제핀과의 병용투여는 쿠에티아핀의 소실률을 유의성 있게 증가시켰다. 이러한 소실률의 증가로 인해 쿠에티아핀 단독 투여와 비교 시 평균 13%의 전신 노출(AUC에 의한 측정)의 감소가 나타났고 몇몇 환자에서는 더 큰 효과가 나타났다. 이러한 상호작용의 결과로 낮은 혈장 농도가 나타날 수 있고, 따라서 각각의 환자에서는 임상 반응에 따라 고용량을 투여할 것을 고려하여야 한다. 최대 1일 용량은 조현병 치료에 대해서는 750 mg이며 양극성 장애와 관련된 조증의 치료에 대해서는 800 mg이다. 고용량으로의 치료는 환자 개개인에 대한 이익-위험 평가를 조심스럽게 고려하여 이루어져야 한다.
5) 이 약과 페니토인(마이크로솜 효소유도제)의 병용이 쿠에티아핀의 클리어런스를 증가시켰다. 이 약과 페니토인 혹은 기타 간효소 유도제(바르비투르산염, 리팜피신 등)를 병용하는 환자에서 정신병적 증상을 조절하기 위해 이 약 용량을 증가시킬 수 있다.만약 페니토인이나 카르바마제핀 혹은 기타 간효소 유도제가 중지되고 유도작용이 없는 제제(예 : 발프로산나트륨)으로 대체한 경우에는 이 약의 용량을 감소할 수 있다.
6) 쿠에티아핀의 약물동태는 항정신병약제인 리스페리돈 혹은 할로페리돌의 병용투여에 크게 영향을 받지 않았다. 그러나 쿠에티아핀과 티오리다진의 병용투여는 쿠에티아핀의 청소율을 증가시켰으므로, 병용 시 주의한다. 티오리다진을 중지하는 경우 이 약의 감량이 필요할 수 있다.
7) CYP3A4는 쿠에티아핀의 대사매개체인 CYP-450의 주요효소이다. 쿠에티아핀의 약물동태는 항우울제인 이미프라민(CYP2D6 억제제로 알려져 있음) 혹은 시메티딘 혹은 플루옥세틴(CYP3A4 및 CYP2D6억제제로 알려져 있음.)의 병용투여에 크게 영향을 받지 않았다.
8) 쿠에티아핀(복용량 25 mg)의 약물동태를 평가하기 위해 건강한 지원자를 대상으로 한 시험에서, 케토코나졸과의 병용투여 시 쿠에티아핀의 84%의 경구 소실률 감소, 평균 Cmax 와 AUC가 각각 335%, 622% 증가를 야기하였다. 쿠에티아핀의 반감기는 2.6시간에서 6.8시간으로 증가하였다. 임상적용 시 유사한 정도의 상호작용 가능성을 고려하였을 때, 쿠에티아핀과 아졸계 항진균제, 마크로라이드 항생제(예 : 에리트로마이신, 클라리트로마이신), 단백분해효소 억제제(예 : HIV-프로테아제 억제제), 네파조돈과 같은 강력한 CYP3A4 억제제와 병용하지 않는다. 또한 쿠에티아핀 치료 시 자몽주스 섭취는 권고되지 않는다.
9) 로라제팜(2 mg 단회투여)을 쿠에티아핀(250 mg 1일 3회 투여)과 병용투여 시 로라제팜의 평균 소실률이 20% 감소하였다.
10) 발프로산세미나트륨(divalproex sodium으로도 알려져 있음)의 형태로 발프로산과 이 약을 병용투여 하였을 때, 두 약물의 약동학은 임상적으로 유의하게 변화되지 않았다. 발프로산세미나트륨은 발프로산나트륨과 발프로산 1:1의 몰 관계로 구성된 안정한 배위 화합물이다.
11) 전해질 불균형 및 QT 간격을 연장시키는 것으로 알려진 약물과 병용투여 시 주의해야 한다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부를 대상으로 한 적절한 시험자료는 없다. 이 약이 임부에게 투여 시 태아에게 해로운 결과를 끼칠지 또는 생식능력에 영향을 미칠지에 대해 알려진 바 없다.
2) 임신 3기에 항정신병약을 복용한 임부로부터 출생한 신생아는 추체외로장애 및/또는 금단 증상이 나타날 위험성이 있다. 이러한 신생아에게 초조, 근육긴장항진, 근육긴장저하, 진전, 졸음, 호흡곤란, 섭식장애가 보고되었으며, 이러한 증상은 그 중증도에 있어서 다양했다. 일부 경우 이러한 증상들은 스스로 조절되었으나 다른 경우의 신생아들은 장기 입원 및 중환자실에서의 치료를 요하였다. 그러므로 임부에게 이 약의 사용은 태아에게 잠재적 유익성이 위험성을 상회하는 경우에 한해서 투여한다.
3) 쿠에티아핀이 인간의 모유로 이행되는 정도는 알려져 있지 않다. 따라서 수유중인 여성은 이 약을 투여하는 동안에는 수유를 피하도록 권고되어야 한다(동물실험(랫드)에서 이 약이 유즙으로 이행된다고 보고되었다.).

8. 소아에 대한 투여

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

9. 고령자에 대한 투여

1) 고령자의 쿠에티아핀의 경구 소실률은 비고령자보다 30~50% 더 낮았으며 AUC가 1.5배 더 높았고 상대적으로 높은 혈장 농도를 유지하였다. 외국 임상 시험에 의하면, 비고령자에 비해 기립저혈압의 발현빈도가 증가하는 경향이 인정되었다.
2) 이 약을 고령자에게 투여 시 저용량으로 시작하여야 하며, 환자의 상태를 주의 깊게 모니터링하면서 점진적으로 증량하여야 한다.

10. 과량 투여 시의 처치

1) 임상시험에서 쿠에티아핀을 30 g까지 급성 과량 복용하였을 때 생존한 건이 보고되었다. 과량 복용한 대부분의 환자는 이상반응을 보고하지 않거나 보고한 이상반응으로부터 완전히 회복되었다. 쿠에르티아핀 단독 13.6 g을 과량 복용한 후에 사망한 건이 보고되었다. 시판 후 조사에서 쿠에티아핀 단독의 과량복용으로 혼수나 사망을 야기한 경우가 매우 드물게 보고되었다. 중증이 심혈관 질환 기왕력이 있는 환자는 과량 투여 효과의 위험이 증가할 수 있다. 일반적으로 보고된 증상 및 징후는 약물의 알려진 약리효과의 과도로 인한 결과, 즉 졸음, 진정, 빈맥 및 저혈압이다.
2) 쿠에티아핀의 특별한 해독제는 없다. 심각한 중독의 경우 다수의 약물이 포함되었을 경우를 고려해야 하며 환자의 기도를 유지하고 적절한 산소공급 및 호흡유지, 심혈관계 관찰을 포함한 집중적인 관리가 권장된다. 저혈압 및 순환허탈은 정맥수액(intravenous fluids) 그리고/또는 교감신경 작용제와 같은 적절한 조치로 치료되어야 한다(베타 자극제는 쿠에티아핀-유도 알파 차단으로 인한 저혈압을 악화시킬 수 있으므로 에피네프린 및 도파민을 사용해서는 안 된다.). 중증 추체외로증상의 경우, 항콜린제를 투여해야 한다. 환자가 회복될 때까지 면밀한 의학적 관찰 및 간호감독을 계속해야 한다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

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

12. 의약품동등성시험 정보[주1]

가. 시험약 쿠에티아핀푸마르산염정100밀리그램[㈜한국파마]과 대조약 쎄로켈정100밀리그램(쿠에티아핀푸마르산염)[한국아스트라제네카㈜]을 2×2 교차시험으로 각 1정씩 건강한 성인 36명에게 공복 시 단회 경구투여하여 혈중 쿠에티아핀을 측정한 결과, 비교평가항목치(AUC_t, C_{max})를 로그변환하여 통계처리하였을 때, 평균치 차의 90%신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였다.

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC_{0-24hr} (ng · hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max}(hr)	$t_{1/2}$(hr)
대조약	쎄로켈정100밀리그램 (쿠에티아핀푸마르산염) (한국아스트라제네카㈜)	472.2±232.0	180.7±70.2	0.67 (0.33~4.00)	3.05±0.86
시험약	쿠에티아핀푸마르산염정 100밀리그램 (㈜한국파마)	480.9±227.0	177.3±76.5	0.67 (0.67~3.00)	2.97±0.77
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		log 0.9155 ~1.1453	log 0.8647 ~1.1410	-	-

(AUC_t, C_{max}, $t_{1/2}$; 평균값±표준편차, T_{max} ; 중앙값(범위), n=36)
AUC_t : 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 t까지의 혈중농도-시간곡선하면적
C_{max} : 최고혈중농도
T_{max} : 최고혈중농도 도달시간
$t_{1/2}$: 말단 소실 반감기
* 비교평가항목치를 로그변환한 평균치 차의 90%신뢰구간

나. 의약품동등성시험기준 제7조제2항에 따라, 시험약 쿠에티아핀푸마르산염정25밀리그램 [㈜한국파마]은 대조약 쿠에티아핀푸마르산염정100밀리그램[㈜한국파마]과의 비교용출시험자료를 제출하였으며, 대조약과 용출양상이 동등하였다. 이에 따라 해당 자료로서 생물학적동등성을 입증하였다.

[주1] 이 약은 한국파마㈜ 쿠에티아핀푸마르산염정100밀리그램 및 25밀리그램과 동일한 원료를 사용하여 동일한 제조방법으로 전공정을 한국파마㈜에 위탁 제조하였음.

13. 기타

1) 수태능 영향 :
(1) 랫드에서 프로락틴 수치의 상승(수컷의 수태율 및 거짓임신의 감소, 발정기의 연장, 성교전 기간의 증가, 임신률 감소)과 관련된 효과들이 관찰되었으나 생식과 관련된 호르몬 조절이 종별로 다르기 때문에 사람과는 직접적으로 관련되지 않는다.
(2) 쿠에티아핀을 랫드에서 200 mg/kg(AUC에 대한 최대 권장 용량에 대한 노출 이하, 토끼에서 100 mg/kg(체표면적에 대한 최대 임상노출의 2배) 투여 후 기형 발생 영향은 관찰되지 않았다.
2) 쿠에티아핀을 복용하는 환자에서 메타돈 및 삼환계 항우울제(TCA)에 대한 면역효소분석에서 위양성 결과가 보고되었으므로 적절한 크로마토그래프 기술로서 결과를 확인하는 것이 권장된다.

【저장방법】 기밀용기, 30℃ 이하 보관
【사용(유효)기간】 제조일로부터 36개월
【포장단위】 30정/병, 100정/병
【제조자】 ㈜한국파마 경기도 화성시 향남읍 제약공단3길 87
【제조의뢰자】 ㈜라이트팜텍 서울특별시 구로구 디지털로 272 108호(구로동)

※ 구입시 사용기한이 경과되었거나 변질, 변패 또는 오손된 제품은 구입처를 통하여 교환하여 드립니다.
※ 이 약을 사용하시기 전에 반드시 본 설명서를 읽어주시기 바랍니다.
※ 본 설명서를 잘 보관하여 필요한 경우 참조하시기 바랍니다.
※ 이 제품 설명서 작성년월일 이후 변경된 내용은 소비자상담실(02-801-8570)로 문의하시거나 또는 식품의약품안전처 의약품통합정보시스템(https://nedrug.mfds.go.kr)에서 확인할 수 있습니다.
※ 부작용 피해구제 신청을 한국의약품안전관리원(1644-6223, 14-3330)에서 할 수 있습니다.
※ 육안으로 이물질이 발견될 시 사용하지 마십시오.

작성년월일: 2022년 09월 01일
문서관리번호: PM912(00)

【제조자】 한국파마 KOREA PHARMA
【제조의뢰자】 Bio Frontier LitePharmTech (주)라이트팜텍