

티아펜정 200mg/300mg

쿠에티아핀푸마르산염

Tiapen Tab.

원료약품 및 그 분량 1정 중 티아펜200밀리그램
· 유효성분 : 쿠에티아핀푸마르산염(USP) 230.26mg (쿠에티아핀)으로서 200mg)
· 첨가제(동물유래) : 유당수화물(건강한 소의 우유)
· 기타첨가제 : 미결정셀룰로스, 스테아르산기네슬, 인산수소칼슘수화물, 오파드라하인색(8F18378), 친분글리콜산나트륨, 락트, 포비돈(K30), 푸마르산

티아펜정300밀리그램
· 유효성분 : 쿠에티아핀푸마르산염(USP) 345.39mg (쿠에티아핀)으로서 300mg)
· 첨가제(동물유래) : 유당수화물(건강한 소의 우유)
· 기타첨가제 : 미결정셀룰로스, 스테아르산기네슬, 인산수소칼슘수화물, 오파드라하인색(8F18378), 친분글리콜산나트륨, 락트, 포비돈(K30), 푸마르산

성상
티아펜정200밀리그램 : 흰색의 원형 필름코팅정
티아펜정300밀리그램 : 흰색의 장방형 필름코팅정

효능·효과
1. 조현병
2. 양극성장애
- 양극성장애 1형과 관련된 조증상환의 급성 치료
- 양극성장애의 우울상환의 급성 치료
- 쿠에티아핀 투여로 조증,躁狂 또는 우울상환에 반응을 보인 환자들에 있어서, 양극성장애의 재발방지

용법·용량
· **조현병**

- 성인：이 약은 식사와 관계없이 1일 2회 복용한다. 처음 4일간 1일 총 용량은 1일째 50 mg, 2일째 100 mg, 3일째 200 mg, 4일째 300 mg이다. 4일 이후부터는 300~400 mg, 2일째 200 mg, 3일째 400 mg이다. 6일째까지 1 일 총 용량 800 mg까지 증가 가능하며 1일 200mg 이하로 증가하여야 한다. 환자 개개인에 임상결과 및 약물 내성 결과에 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 4일간 1일 총 용량은 1일째 50 mg, 2일째 100 mg, 3일째 200 mg, 4일째 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 mg이다. 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 내성이 있는 환자에게는 임상시험으로부터 최소 200 mg 까지 권장 가능한 것으로 알려졌다.

(3) 양극성 장애의 재발방지：
- 성인：양극성장애와 관련된 조증,환상적, 우울상환 재발방지를 위하여, 양극성장애의 급성 치료에 쿠에티아핀에 반응하였던 환자들에 동일용량으로 유지되어야 한다. 임상 실험 및 각 환자의 내역상과 따라 1일 2회 또는 용량으로 서 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 투여하여야 한다. 고령 환자는 이 약 25 mg/일 투여를 시작하여 1일 25~50 mg까지 점진적으로 증량하여 고령자에서의 유효용량을 정한 환자보다는 저용량으로 한다.
4. 소아 및 청소년
：이 약의 안전성 및 유효성능은 소아 및 청소년으로 확립되어 있지 않다.
5. 임신과 및 간호에 환자
：쿠에티아핀의 경구 투여 후 클리어런스는 신장에 및 간장경 환자에서 약 25% 감소된다. 쿠에티아핀은 간에서 주로 대사되므로 2기반 장애가 알려진 환자에서는 주의 깊게 투여해야 한다. 신장에 및 간장애 환자는 이 약 25 mg/day로 투여를 시작하여 유효용량까지 1일 25~50 mg씩 점진적으로 증량한다.

사용상의 주의사항

1. 경고
(1) 자살성향 및 항우울제 부작용증상
대조 정신과적 질환을 가진 소아, 청소년 및 젊은 성인(18~24세)에 대한 단기간의 연구에서 항우울제 가 위약에 비해 자살 충동과 행동자살 성향의 위험을 증가시킨다는 보고가 있다. 소아, 청소년 또는 젊은 성인에게 이 약이나 다른 항우울제 투여를 고려하는 의사는 위약의 비교연구를 때 항우울제가 자살 성향의 위험도를 증가시키지 않다고, 단기간의 연구에서 25세 이상의 성인에서는 위약의 비교연구를 때 항우울제가 자살 성향의 위험도를 증가시키지 않다고, 65세 이상의 성인에서는 위약에 비해 항우울제에서 이러한 위험이 감소하였다고, 우울증 및 다른 정신과적 질환 치료에 자살 위험 증가와 관련된 이 있다. 항우울제로 치료를 시작한 모든 연령의 환자는 적절한 모니터링되어야 하며 치료의 의욕, 자살 성향 또는 자살성 공격적, 분노 등 다른 비정상적인 행동의 변화가 있는지 주의 깊게 관찰하여야 한다. 환자의 가족이나 보호자 또한 환자의 자살 위험 주의 깊게 관찰하고 필요한 경우 의료기관에 연락해야 한다. 이 약은 소아 및 청소년에게의 사용은 승인되지 않았다. 또한 치료 받고 있던 질환의 재재 위험을 완전히 배제할 때, 의사는 쿠에티아핀 치료를 갑작스럽게 중단할 경우 자살 관련 사건들에 대한 잠재적 위험성을 경고하여야 한다.
(2) 고혈당 및 당뇨
- 이 약을 포함하는 비정형 항정신병 약제를 투여 받은 일부 환자에서 진단적인 경우에 케톤산증이 이 과당성당뇨 환자와는 다른 사람과 관련 있는 고혈당이 보고되었다. 정신분열증 환자에서 당뇨 위험 증가의 가능성이 있고 일반 인구 군에서 당도가 증가하고 있으므로 비정형 항정신병 약제와 비정상적인 혈당과의 관계를 평가하는 것은 필요하다. 아직까지 이 약이 고혈당이나 당뇨병을 일으킨다는 직접적인 연관관계가 분명하게 증명된 것은 아니지만, 그 국에서 여러 역학연구나 다른 후 조사 결과 이 약 투여 후 혈당이 상승하여 당뇨성 케톤산증이나 당뇨성 혼수 등을 포함한 고혈당 관련 이상반응의 위험성이 증가할 수 있음이 확인되었다. 비정형 항정신병 약제 투여 환자에서 고혈당 관련 이상반응의 위험을 정확하게 추정한 것은 없다. 특히 고혈당이나 비단 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 시 혈당 조절 약제에 대하여 주기적으로 모니터링 하여야 하며, 당뇨 가족력 또는 고혈당, 비단 등 당뇨에 대한 위험징후가 있는 환자는 이 약 투여 시작 시와 투여 후 주기적으로 혈당을 측정하도록 한다.
또한 당뇨병 환자나 당뇨의 위험인자가 없는 환자라도 이 약을 투여하는 동안 모든 환자에게 감당, 과도한 열 섭취, 당뇨, 빈뇨, 다뇨, 허약 등을 포함하는 고혈당 증상을 주의 깊게 모니터링하는 등 혈당 수치를 관찰한다. 이 약으로 치료 받는 비정형 항정신병 환자에서 이러한 고혈당 증상을 환자가 그 가족에게 충분히 설명하여야 한다. 환자와 그 가족은 고혈당을 심혈, 당뇨 빈뇨와 같은 비정상적 징후에 대해 주의하고 이러한 증상들이 나타날면 의사와 상담하도록 자해야 한다. 비정형 항정신병 약제로 치료하는 동안 고혈당이 발생하는 것은 흔한 공복 시 혈당 감사를 하도록 한다. 일부 경우에서, 비정형 항정신병 약제 투여 중단 시 고혈당이 소실되었다. 그러나 일부 환자들은 의식되는 약물의 투여 중단에 더 불구하고 항당뇨 치료를 지속해야 했다.
(3) 신경이완제약성중후군(Neuroleptic Malignant Syndrome)：신경이완제약성중후군(NMS)이 이 약을 포함한 항정신병 약제와 연관 이었다. 드물게 신경이완제 약성중후군(NMS)이 이 약에서 보고되었다. 임상증상으로는 2상 고열, 정신상태 변화, 근육경직, 자율신경이상증(불규칙적인 맥박,혈압, 빈맥, 발한, 심장 부왕맥)이 있으며 부가적으로 크레아티닌소르바니제 증가, 미생균혈증(백혈구감소증), 급성부전신 나탈날 수 있다. 그러한 경우 이 약 투여를 중지하고 적절한 임상치료를 해야 한다. 환자가 신경이완제약성중후군에서 회복된 후 항정신병 약물의 치료가 필요하다면 약물 치료의 재도입은 주의 깊게 고려하여야 한다. 신경이완제약성중후군의 재발이 보고되었으므로 환자는 주의하여 모니터링 하여야 한다.
(4) 부비비로증상 및 지연성운동이상증(Tardive Dyskinesia)：이 약은 항정신병약과 같이 이 약을 장기간 투여한 후 지연성운동이상증에 일시될 위험이 있다. 만약 지연성운동이상증의 징후 및 증상이 나타나면 이 약 용량을 줄이거나 투여를 중지하는 것이 고려되어야 한다. 지연성운동이상증은 약물 중단 후에 악화되나 발생될 수 있다. 지연성운동이상증의 발생률은 고령자, 특히 여성 고령자에서 높은 것으로 보이지만, 항정신병 약물 치료 시작 시기에 있는 환자에서 이런 증후군이 나타날지 예측할 수 있는 발생률 추정에 의의하는 것은 불가능하다. 지연성운동이상증이 나타날 위험과 비가역적으로 될 가능성은 치료기간이 길수록 투여한 총 축적량이 많아짐에 따라 증가하는 것으로 추측된다. 그러나 흔하지는 않지만 저용량에서 상대적으로 짧게 치료받더라도 이러한 위험인성이 나타날 수 있다. 단기 간의 위약 대조군 양극성 우울증 임상에서 추체외로 증상의 발생 빈도는 위약군보다 이 약 투여군에서 더 높았다.
(5) 외재 뇌의 환자：이 약은 치매 관련 정신병 환자의 치료에 사용하도록 허가되지 않았다. 비정상형 항정신병 약제들을 때려 분석한 결과, 치매 관련 정신병을 가진 노인 환자에서 위약보다 자살 위험성이 증가하였다. 이 약을 가진 일한 2 개의 10주 대조 연구에 의하면, 동일 환자군(70명, 평균 연령 83세, 연령 범위 56~99세)에서 본진 투여 후 환자의 사망률은 5.5%였고 위약군의 사망률은 3.2%였다. 이러한 임상시험들의 결과는 해당 인구 군에서 예상되는 것과 동일하게 다양한 원인으로 사망하였다. 이러한 자료들에서는, 치매 노인 환자에 대한 이 약의 치료와 사망간의 인과 관계가 확립되지 않았다. 미국에서의 관찰조사에서 정형 항정신병약도 비정형 항정신병약과 마찬가지로 사망률 상상에 관여한다는 보고가 있다.
(6) 종종 호중구감소증：이 약 투여 임상시험에서 종종 호중구감소증(<0.5x10⁹/L)이 흔하지 않게 보고되었다. 종종 호중구감소증의 대부분은 투여 시작 2개월 안에 발생하였다. 용량 증가는 명백히 없다. 호중구감소증에 대한 가장 위험 인자로는 낮은 백혈구 수치의 기저치와 약물 용량의 호중구 감소증 병변을 들 수 있다. 호중구 수가 1.0x10⁹/L 미만 환자에서는 이 약의 투여를 중단해야 한다. 이러한 환자들은 감당 증후군 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 환자들에게 정맥혈전증에 대한 후천적 위험요소가 자주 나타남에 따라 이 약을 사용하기 전과 사용하는 중에 정맥혈전 증을 일으킬 수 있는 모든 위험요소를 확인해야 하며 폐를 치료할 수 있다.
(9) 동반 질환：이 약은 심혈관계 질환, 뇌혈관 질환, 다른 질환일 요인이 있는 환자에는 주의하여 사용하여야 한다. 쿠에티아핀은 특히 초기 투여 동안 일시적 저혈압을 일으킬 수 있다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것.
(1) 이 약 또는 이 약의 구성성분에 과민반응 환자
(2) 혼수상태의 환자가 이 약 혼수를 악화시킬 수 있다.
(3) 부비비로선염 등의 중추신경장제제와의 강한 영향에에 있는 환자(중추신경장제제와의 이 작용을 수 있다.)
(4) 에피네프린을 투여 중인 환자
(5) 당뇨병 환자 또는 당뇨병 병력이 있는 환자
(6) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당 분해 효소 결핍증(Lapp lactase deficiency), 포도당-갈락토스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 치여하여야 안 된다. (유당 유무 제제 현함)
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, 환자식 상태를 모니터링하면서 점차적으로 증량한다.)
2) 심혈관계 질환, 뇌혈관계 질환 혹은 저혈압이거나 저혈압의 위험이 있다고 알려진 환자(최초 투여동안 임상적 저혈압이 나타날 수 있다.)
3) 간질이나 유사 질환 병력을 포함하는 경련성 질환 환자
4) 고령자
5) 자살 시도 또는 자살 관념화 환자
6) ADH(주요리결합단위양성효소)에 환자의 치료 목적으로 이 약이 사용되지 않도록 주의하여야 한다.
7) 당뇨병 가족력, 고혈당 혹은 비단 등의 당뇨병의 위험인자가 있는 환자
8) 입부 또는 입상하고 있을 가능성이 있는 여성 및 수유부

4. 이상반응
(1) 가장 흔하게 보고된 이상반응은 졸림, 어지러움, 구강건조, 경미한 무력증, 변비, 빈맥, 기립저혈압, 소화불량이다.
(2) 다른 항정신병약과 마찬가지로 심신, 신경이완제약성중후군, 백혈구감소증, 호중구감소증, 말초부종이 이 약 투여와 관련 있었다.
Council for International Organizations of Medical Sciences(CIOMS II Working Group；1995)의 추천 양식에 따른 이 상반응의 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, b, c} , 졸림 ^{b, c}
	자주	실신 ^{a, b, c} , 추체외로증상 ^{a, b, c} , 구음장애
	때때로	발작 ^a , 불안정다리증후군, 지연성운동이상증
정신계	자주	약동
소화기계	매우 자주	구강건조
	자주	변비, 소화불량
	때때로	삼킴곤란
호흡기계	자주	비염
심혈관계	자주	빈맥 ^{a, b, c}
혈관계	자주	기립성저혈압 ^{a, b, c}
혈액 및 림프계	자주	백혈구감소증
	때때로	호산구증가증
	때때로	과민반응
면역계	매우 드물게	아나필락시스 반응 ^a
생식기계	드물게	자살발기증(음경강직증), 유즙분비증
대사 및 영양	자주	식욕 증진
전신 및 투여부위	매우 자주	구단상증 ^a
	자주	경미한 무력증, 말초 부종, 과민성
	드물게	항정신병약물약성증후군 ^a , 혈중 크리아티닌 인산 효소 증가 ^a
임상 수치	매우 자주	혈청 트리글리세리드 증가 ^a , 총콜레스테롤 증가 ^a (주로 LDL 콜레스테롤), HDL 콜레스테롤 감소 ^a , 체중 증가 ^a
	자주	혈청 간 효소(ALT, AST) 증가 ^a , 호중구 수 감소 ^a , 고혈당 수준으로의 혈당 증가 ^a , 혈청 프로락틴 증가 ^a
	때때로	y-GT 증가 ^a , 혈소판 감소 ^a
간 담도 장애	매우 드물게	간부전

a. 일반적 주의 할 사항
b. 초기 투여 2 주간 졸림 증상이 있을 수 있으나 투여를 지속함에 따라 완화된다.
c. 1시간으로부터 7개 이상의 체중증가 자료에 근거한, 성인 투여 시 초기 투여 주로 증가된다.
d. 기저치의 혈청 트리아이티네(AST, ALT) 혹은 y-GT의 상승이 이 약 투여 몇몇 환자에서 관찰되었으며 이러한 상 증은 이 약을 계속 투여할 경우 일반적으로 가역적이다.
e. 아티도르발린자단항원이 있는 다른 항정신병약과 같이 이 약이 기립성 저혈압(어지러움과 연관된), 빈맥 그리고 몇몇 환자에서는 심신을 유발할 수 있다. 이들은 특히 초기 용량 증량 시에 발생한다.
f. 아나필락시스 반응은 시한 후 보고에 근거한다.
g. 호중구 7기값이 1.5x10⁹/L 이상이면 자 대사와 위약 대조 단독으로 임상시험에서, 적어도 한 번 1.5x10⁹/L 미만으로 감소하는 이 약 투여 환자에서 17.2%, 위약 투여 환자에서 0.73%였다. 호중구 감소증은 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 골육 시 혈당이 126 mg/dL 이상이거나 비포식시 혈당이 200 mg/dL 이상이면 임상시험 종료.
i. 양극성 우울증의 임상시험에서 위약 대조 쿠에티아핀에서 현저한도의 증상이 증가됨이 관찰되었다.
j. 투여 중지 후의 증상을 평가하는 위약 조절 단위 요법 임상시험에서 투여를 중단하기 중단시 투여 중지 후의 증상의 발 병률은 쿠에티아핀에서 12.1%, 위약에서 6.7%였다. 개미연의 이비반응은 증상(발한, 오심, 두통, 설사, 구토, 어지러움, 과민성)은 각 투여군에서 5.3%를 초하하지 않았고 투여 중지 1주 후에 완전히 해결되었다.
k. 적어도 한번 트리글리세라이드 200 mg/dL(18세 이상의 환자) 이상 혹은 트리글리세라이드 150 mg/dL(18세 미만의 환자)이상이면 임상시험 종료.
l. 적어도 한번 콜레스테롤 240 mg/dL(18세 이상의 환자) 이상 혹은 콜레스테롤 200 mg/dL(18세 미만의 환자)인 경우 m. 임상시험의 혈중 크리아티닌 인산효소에 대한 이상반응에 근거하였을 때 혈중 크리아티닌 인산효소 증가는 항정신병약 물약성중후군과는 관련이 없다.
n. 적어도 한번 혈소판<100x10⁹/L 인 경우
o. 18세 이상의 환자에서서 프로트린 수치가 남성에게서 20 μg/L 초과, 여성에게서 30 μg/L 초과인 경우
p. 1. 고혈압의 체위외로증상 증
q. 넘어짐을 유발할 수 있음.
r. HDL 수치가 남성에게서 40 mg/dL 미만, 여성에게서 40 mg/dL 미만인 경우
(3) 이 약 투여가 남성에서 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 2~4주에 최대치로 정기간 투여 시 더 이상의 감소는 없었다. TSH 농도에 임상적으로 유의한 변화의 증가는 없었다. 거의 모든 경우에 투여기간과 상관없이 쿠에티아핀 투여증상은 총 T4 농도 및 비결합형 T4 농도에 가역적 영향과 연관이 있었다. 단지 고용량에서만 총 T3 농도 및 가역적 T3 농도가 매우 적게 감소하였다. TBG의 수준은 변화하지 않았으며 알부민으로 TSH에 반비례적 증가는 나타나지 않았다. 이는 이 약이 임상적으로 유의한 감소시키지않아유발을 일으키지 않음을 암시하였다.
4) 이 약의 투여기간동안 고혈당 및 기조 당도의 약화가 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.：총중, 경감, 적대감, 유 발적 손상, 저혈압, 구역, 구토, 격망, 발한증, 정신간의 정좌불능, 고간장, 진전, 우울, 척각감각, 두근림, 악시
8) 경련이 나타날 수 있다. 이러한 증상이 나타날 경우 적절한 치료를 행해야 한다. 필요시 이 약의 투여중단을 고려하여야 한다.
9) 금성의 금단현상이 보고되었다.
10) 조현병 및 양극성 관련 조증의 위약 대조 시험에서 체위외로증상의 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 체위 외로증상의 발생률은 이 약 11.8%, 위약이 5.5%였다. 이러한 시험들에서 개별 이상반응(예를 들면, 정좌불능, 체위외로 장애, 진전, 운동이상증, 근긴장이상, 안절부절, 자비발생 감소속, 정신운동성 활동저진, 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 증후군：장기배합(식욕부진, 구역·구토, 현저한 체중, 복부팽만 또는 이완 및 장 내용을 정체 등의 증상을 초 래하여 마비성 장애態으로 이행되는 경우가 있으므로 장간 마비가 나타날 경우에는 투여를 중지하는 등 적절한 조치를 취한다.
13) 혈문근증증상：혈문근증후군이 나타나는 경우가 있으므로 근육통, 팔력감, CK(CPK) 상승, 혈중 및 뇨중 미오글로빈 상승 등 확인된 경우에는 투여를 중지하고 적절한 치료를 받되, 또한 혈문근증후증에 의한 급성 신부종 유발에도 주의한다.

14) 이 약의 투여로 나타날 수 있는 기타 이상반응은 다음과 같다.

	≥5%	≥0.1%, <5%	빈도불명
정신신경계	불안, 불안, 신경과민, 졸림, 두통, 어지러움	환각, 건망, 공격적 반응, 혼미, 신경증, 망상, 상욕환상, 불안정간 강전, 동요, 혼란, 비정상적인 사고, 자살 시도, 성적 장애, 조증, 분노, 도취, 무도발병(테니스), 편두통, 약용, 우울반응, 독백, 종종적 행동, 자동운동	정신분열성 반응, 운동성조증, 정신착란, 적대감
체외외로계	정좌불능, 진전, 구음장애	근육 경직, 타액, 변비, 운동완서, 음용 장애, 식욕, 운동이상, 심상근관, 근긴장이상, 안구운동 이상	느린 움직임
혈액계		과립구감소	호산구증가증, 빈혈, 혈소판감소증
심혈관계		기립저혈압, 심장정지, 저혈압, 고혈압, 사색, 부정맥, 심신, 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, 복부부종, 장장애, 설사, 소화불량	복부팽만감, 위염, 위장관 질환, 토혈, 직접 담즙
안과		동공 반사 손상	악시, 결막염
내분비계	고프로락틴혈증, T4 감소	월경 이상, 갑상선 질환, 고콜레스테롤혈증, 고지혈증	T3 감소
과민반응		발진	가려움
비뇨기계		배뇨장애, 요실금, 요역류, BUN 증가	사정 이상, 발기부전
기타	권태감, CK 증가	발한 증가, 체중 감소, 고칼륨혈증, 허 마비, 지각감각, 비단, 부종, 안면 홍조, 지통	안면 부종, 목 경직, 피부발결, 과용량, 광반응, 지야 질환, 행동, 관할증, 관상염, 황폐(빈혈), 근육통, 전율, 약발감, 유방의 손상, 귀 질환, 미각이상, 여드름

15) 혈전색전증：항정신병약에서 폐혈전증, 정맥혈전증 등의 혈전색전증이 보고되었으며 관찰을 충분히 하고 술증, 가슴 통증, 사지의 통증, 부종 등이 인정되는 경우 투약을 중지하는 등 적절한 조치를 한다.
16) 국내 시판 후 조사결과
국내에서 재사용을 위하여 6년 동안 3,504명을 대상으로 실시한 사용성적조사 결과 이상반응의 발현현례들은 인과관계와 상관없이 6.28%(203/3,230명)로 보고되었고, 이 중 이 약과 인과관계가 있는 것으로 조사된 것은 5.79%(187/3,230 명)이다. 총합이 3.37%(109/3,230명)으로 가장 많았고 그 다음은 변비가 0.59%(19/3,230명), 정좌불능 0.53%(17/3,230 명), 현기증 0.46%(15/3,230명), 구역 0.25%(8/3,230명), 구강 0.22%(7/3,230명)의 순으로 나타났다. 이중 시판 전 임상 시험에서 나타나지 않았던 새로운 이상반응으로 피로, 시각이상기 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. 이것을 방지하기 위하여 고령자나 고령자에서 고령자에서 저지려움이나 기립성 어지러움과 같은 저혈압 증상이 나타나는 경우 용량 감량과 같은 적절한 조치를 취한다.
2) QT 연장：임상시험에서 쿠에티아핀은 QT 간격의 지속적 증가를 야기하였다. 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, 선택적으로 QT 간격을 가진 지질, 율혈성 심부전, 심장대, 지칼륨혈증, 저마그네슘혈증 등을 가진 환자에게 투여 시 주의하여야 한다.
3) 체중증가：이 약의 투여로 체중이 증가할 수 있다. 비만은 심장이 나타내면 음식조절이나 운동을 포함 하는 적절한 조치를 행해야 한다.
4) 발작：임상시험에서 이 약 투여군과 위약투군 사이에 발작 발생의 차이가 없었다. 다른 항정신병약과 마찬가지로 발작의 병력이 있을나 말초하이퍼칼슘 치매에 같이 점차적으로 발작 역치가 낮은 환자를 치료 시에는 주의하여야 한다. 발작 역치를 낮출 수 있는 조건은 65세 이상에서 더 흔할 수 있다.
5) 고고르리콜혈증：이 약을 이용한 임상시험에서 프로트린의 증가가 나타나지 않았으나 랫트 시험에서 프로트린이 증가하였고 랫트 에서 유선 의식증의 증가와 관련 있었다. 조식 배양에서 의한 사람 유방암의 약 1/3은 in vitro에서 프로락틴에 의존성이며, 프로락틴은 이러한 유방암이 발현된 환자에서 이러한 약물의 처방 고려 시 중요한 요소이다. 비록 유증분비증이다. 무월경, 여성형 유방, 발기부전과 같은 고고르리콜혈 증가 물질에서 보고되었지만 혈청 프로락틴 수치 의 임상적 중요성은 대부분의 환자에게 알려져 있지 않다. 지금까지 수행된 임상시험이나 역학조사에서도 이러한 계열 약물의 만성 투여와 사생반응의 총량 발생 관계는 나타나지 않았다. 현재로서는 결론을 내기에 증가가 부족하다.
6) 체온 조절：이 약에서 보고되지는 않았으나 중요 체온을 감소시킬 수 있는 신체 능력의 파이가 항정신병 약물에 기인하여 있다. 중요 체온 상승, 예를 들면, 심한 운동, 극도의 열에 대한 노출, 항콜린성 활성 약물의 병용 투여, 말초에 빠지자 서운 감 등을 경험할 환자들에 이 약을 투여할 때 적절한 주의가 요구된다.
7) 삼킨 고단：식도 운동 장애 및 흡입이 항정신병 약물 사용과 관련이 있다. 흡입성 폐렴은 노인, 특히 진행성 알츠하이머 치매 환자와 치매환들과 사망률의 흔한 원인이다. 흡입성 폐렴 위험이 있는 환자에서는 이 약과 다른 항정신병 약물을 신중히 투여하여야 한다.

8) 자살
(1) 자살 시도의 가능성은 양극성 질환과 정신분열증에서 고위험으로 치료 시 고위험 환자의 면밀한 관찰이 수반되어야 한다. 과용량의 위험을 줄이기 위해서 환자 관리와 임상적 검토의 장을 처방하여야 한다.
(2) 주요우울증을 가진 환자(성인, 소아)는 항우울제를 복용중이더라도, 절망의 뚜렷한 호전이 있을 때까지 우울증상의 의욕, 우울증 및 어떤 다른 정신과적 질환의 알려진 위험요소인 이러한 질환에서 어떤 증상은 우울증상의 약함 및 자살성향의 예언자이다. 그러나 항우울제가 치료 초기 단계 동안 이러한 환자들에 있어서는 우울증상의 약함 및 자살성향의 발달을 유도할 수도 있다는 우려가 장기간 지속되어 있다. 항우울제(3상 및 7기)의 위약 대조, 단기간 위약 대조와 병용 투여는 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 성인에 서 위약과 비교하였을 때 항우울제가 자살 성향 위험 증가를 나타내지 않았다. 65세 이상의 성인에서는 위약에 비해 항우울제에서 이러한 위험이 감소하였다.

(4) 주요우울증, 근박성장애 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 2,952건의 단기간(중증) 대조제의 지속기간) 임상시험을 포함하였다. 이들 간에 자살성향의 위험도에 있어서는 상당한 차이가 있었으나, 2개년 대부분의 모든 약제에서 젊은 성인에서의 자살성향 증가 경향이 있었다. 다른 적응증들 간에 자살성향의 절대적 위험도에 있어서 차이가 있었으며, 주요우울증에서 가장 발생수가 높았다. 그러나 위약대조 치사(제외증상) vs 위약의 명명증 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 조증
<18	14에 달함
18~24	5에 달함
	항우울제 관련 감소
25~64	1에 적음
≥65	6에 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, 여러 달 이상) 사용에 의해 확장될 수 있는 지에 대해 알려진 사실이 없다. 그러나 우울증을 가진 성인들 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 있을 수 있으나, 항우울제를 사용 중증 환자는 투여 중지 수개월동안 또는 용법 변경증후군 또는 감량증을 할 때 자살 성향, 자해, 적개심 등의 발현을 주의 깊게 모니터링 하여야 한다.
7) 항우울제 사용 환자에서 발한, 초조, 공황장애, 발한, 불면, 적대감, 공격적, 종종성, 정좌불능, 경조증, 조증이 나타날 수 있는데, 이러한 증상과 연관되는 관찰되지 않으나 자살 성향 발현의 현상증상일 수 있으므로 주의하여야. 그러나 고령자 또는 보호자에게 이러한 증상이나 자살성향에 대해 매우 신중히 주의하여 증상 발현 시 즉시 의사와게 알리도록 교육된다.

(8) 우울증상의 계속적인 악화, 자살성향의 발현 또는 자살성향의 빈구증상일 가능성이 있는 증상(중증이나 갑작스러운 증상, 원래의 환자에 대한 2차 이상 진찰이나 진찰이 아니라 이 약의 투여중단을 고려해야 한다.)
(9) 양극성 장애에 대한 환자분류：주요 우울증 상환기간은 양극성 장애의 초기 발현증상일 수 있다. 대조 임상시험에서 증명되지는 않았으나 양극성 장애를 가진 환자에서 우울증 상환기간에 항우울제를 사용 시 조증 또는 조증상 증상을 초래할 가능성이 있다. 이런 변화를 나타내는 어떠한 증상들을에 알려져 있지 않으나, 항우울제 투여 전 자살, 양극성 증상에 또는 우울증의 가족력을 포함한 자세한 정신과적 병력에 대해 확인한 후 양극성 장애의 임상증상이 있는지 신변하야 한다. 이 약은 성인의 양극성 장애와 관련된 우울증 치료 사용에 승인되어 있다.
(10) 동반 질환이 있는 환자에서의 사용：특정 동반 질환은 위약에서 이 약의 임상 경험을 제한적이다. 이 약은 심근관전신 비발간형 심장 질환의 최근 병력을 가진 환자에서는 평가되거나 사용되지 않았다. 이런 진단을 받은 환자는 판매 전 임상 시험에서 자살위험성 vs 위약의 명명증에 대한 비정상적인 환자에서는 신중히 투여하여야 한다.

11) 금성 금단현상：항정신병약을 갑자기 중단한 후에 구역, 구토, 발한을 포함하는 금성 금단현상이 매우 드물게 나타났다. 또한 정신병 증상의 재발이 나타날 수 있으며 음금의 비정상적 운동 질환(정좌불능, 긴장, 운동성상증)이 보고되었다. 따라서 이 약의 투여를 중단하는 경우 최소한 1~2주에 걸쳐 점진적으로 용량을 감소하여야 한다.
12) 자질：쿠에티아핀의 임상시험에서 트리글리세라이드 및 콜레스테롤의 증가가 관찰되었다. 자질 수치 증가는 임상적으로 적절히 관리되어야 한다.
13) 대사성 위험：임상시험에서 관찰된 체중, 혈당, 지질수치의 변화로 보았을 때 대사성 위험의 악화가능성이 있으므로 임상적으로 적절히 관리해야 한다.
14) 백혈구감소증, 호중구감소증 구파립구증：임상시험 및/또는 시한 후 경험에 의하면 항정신병약과 관련하여 일시적으로 백혈구감소/호중구감소 및 구파립구증의 사례가 보고된다. 백혈구감소증/호중구감소증 위약대조 임상시험으로 의하면 기저치 백혈구, 혈당 및 안혈에서 백혈구감소/호중구감소증 병변이 포함된다. 임상적으로 유의한 백혈구 감소 또는 약물에 의한 백혈구감소/호중구감소증 위약의 경우 치료 초기 7주 총 혈구수를 모니터링하여 다른 약제되는 요인 및 백혈구수가 임상적으로 유의하게 감소되는 징후가 관찰되면 이 약의 투여를 중단해야 한다. 임상적으로 유의한 호중구감소증 환자의 경우 예외나 감당 증후 또는 징후가 나타나는 지를 주의 깊게 모니터링 하고 해당 증상 또는 징후가 나타나면 즉시 치료한다. 종종성 호중구감소증 환자(절대호중구 <1000/mm³)의 경우 이 약을 중단해야 하고 회복될 때까지 백혈구수를 모니터링 한다.
14) 이 약은 종종 중증증상에서 자살위험이 높을 수 있으며, 자살, 자해, 반사운동 등을 유발할 수 있으므로 환자는 오토하이를 포함하여 운전이나 위험한 기계작업에 대해 주의를 하여야 한다.

6. 상호작용
1) 에피네프린의 작용을 역전시키 증증 혈압강하를 일으키므로 병용하지 않는다.
2) 쿠에티아핀의 중추신경계작용을 고려할 때 이 약은 다른 중추신경계작용제이나 알코올과 병용 시 주의하여야 한다.
3) 리튬의 약물동태는 쿠에티아핀과 병용투여 시 변하지 않았다.
4) 쿠에티아핀은 안티비탄 대사에 관련된 간효소 체계를 유도하지 않았다. 그러나 카르바마제핀(알려진 간효소 유도제의 투여와 투여 동안의 쿠에티아핀의 약동학을 평가하기 위한 시험에서 카르바마제핀과의 병용투여는 쿠에티아핀의 소실률을 유익하게 증가시켰다. 이러한 사실들의 증가로 인해 쿠에티아핀 단독 투여와 비교 시 평균 13%의 전신 노출(AUC)에 의한 축적)의 차이가 나타났고 몇몇 환자에서는 더 큰 차이가 나타났다. 이러한 상호작용의 결과로 낮은 혈장 농도가 나타날 수 있고 따라서 각각의 환자에서는 임상 반응에 따라 고용량을 투여할 것을 고려하여야 한다. 최대 1일 용량을 조현병 치료에 대해서는 750 mg/일 양극성 장애와 관련된 조증의 치료에 대해서는 800 mg/이다. 고용량으로의 치료는 환자 개개인에 대한 이원-위험 평가를 조심스럽게 고려하여 이루어져야 한다.
5) 이 약과 페니토인(마이크로소 효소유도체) 병용이 쿠에티아핀의 클리어런스를 증가시켰다. 이 약과 페니토인 혹은 기타 간효소 유도제(