

2	아토목세틴 10mg 18mg 25mg 40mg 60mg 80mg 3018472-0
4	

전문의약품

KGMP 적격업체 제품

아토목세틴 10mg 40mg 18mg 60mg 25mg 80mg

아토목세틴염산염(아토목세틴)

투여 되었다. ADHD의 임상 시험 기간 동안, 1625명의 환자가 1년 이상 그리고 2529명의 환자가 6개월 이상 이 약을 투여 받았다. 임상 시험은 광범위하게 변화하는 조건하에서 실행되었기 때문에 이 약의 임상시험에서 발견된 이상 반응들은 다른 약의 임상시험에서의 것과 직접 비교할 수 없고 이것은 실제에서 관찰되는 발생율을 반영하지 않는다.

2. 소아:
- 식욕 저하와 관련하여, 이 약을 투여 받은 일부 환자들은 치료 초기에 체중과 신장 모두에서 성장지연을 나타내었다. 대체로 이 약으로 치료를 받은 환자들은 장기간 치료 시 체중과 신장증가의 초기저하 이후, 정상적 발달 그룹에서 예측되는 평균체중과 신장으로 회복하였다.
 - 소아의 임상 시험에서 이상 반응으로 인한 치료 중단의원인 소아의 위약 대조 임상 시험에서, 이 약투여군의 3.0%(48/1613) 및 위약 투여군의 1.4%(13/945)가 이상반응으로 인해 치료를 중단하였다. 모든 연구에서 (open-label 연구와 장기간 연구 포함), extensive metabolizer (EM)환자의 6.3%와 poor metabolizer (PM)환자의 11.2%가 이상 반응으로 인해 치료를 중단하였다. 이 약을 투여 한 환자 중, 1명 이상이 과민성(0.3%, N=5), 졸림(0.3%, N=5), 공격성(0.2%, N=4), 구역(0.2%, N=4), 구토(0.2%, N=4), 복통(0.2%, N=4), 변비(0.1%, N=2), 피로(0.1%, N=2), 비정상 느림(0.1%, N=2) 그리고 두통(0.1%, N=2)으로 치료를 중단하였다.
 - 발작 이 약은 시판전 임상에서 발작질환을 앓는 소아 환자들에 배제되었으므로 이 환자들에서 체계적으로 평가되지 않았다. 임상 개발 프로그램에서 발작은 평균 연령 10세(6~ 16세)의 소아 0.2%(12/5073)에서 보고되었다. 이 임상에서 발작에 대한 위험성은 extensive metabolizer가 0.2%(11/4741)에 비해 poor metabolizer는 0.3%(1/293)이었다.
 - 소아의 급성 위약 대조 시험에서, 일반적으로 관찰되는 이상 반응 위약군에서는 관찰되지 않고, 이 약 복용시 일반적으로 관찰되는 이상 반응(2% 또는 그 이상의 발생률)을 Table 2에 나타냈다. 1일 2회 용법(BID)과 1일 1회 용법(QD)에 대한 결과는 Table 3의 내용을 제외하고 서로 비슷했다. 이 약투여 환자에서 가장 일반적으로 관찰되는 이상 반응(BID 또는 QD 용법에서, 5% 또는 그 이상의 발생률과 적어도 위약군의 2 배의 발생률)은 소화불량, 구역, 구토, 피로, 식욕저하, 복통, 졸림 등이다.(Table 2 및 3 참고).
 - 임상시험(대조 및 비대조 임상시험)을 추가적으로 분석한 결과 소아 환자의 약 5-10%가 임상적으로 중요한 심박수(≥ 20 bpm) 또는 혈압(≥15-20 mmHg)의 증가를 경험하였다.

이상반응 ^a	보고된 이상 반응의 환자 비율(%)	
	아토목세틴 (N=1597)	위약 (N=934)
위장관 이상		
복통 ^b	18	10
구토	11	6
구역	10	5
전신 이상		
피로	8	3
과민성	6	3
기대하지 않은 치료반응	2	1
검사(Investigations)		
체중 감소	3	0
대사 및 영양 이상		
식욕 감소	16	4
식욕 부진	3	1
신경계 이상		
두통	19	15
졸림 ^c	11	4
어지러움	5	2
피부 및 피하 조직 이상		
발진	2	1

^a이 약을 투여한 환자 중 최소 2% 이상에서 이상 반응이 보고되었으며, 이는 위약군보다 큰 수치이다. 기준에는 부합되지 않았으나, 위약군보다 아토목세틴 투여군에서 더 많이 보고되었으며, 아토목세틴과 관련 가능성이 있는 이상반응들은 혈압 상승, 이른 아침에 잠에서 깬(발기불면증), 흥조, 동공 확대, 동결절 빈맥, 무기력, 두근거림, 기분등요, 변비이다. 이 약을 투여한 환자의 최소 2% 이상에서 보고되었으며, 위약군보다 적거나 같은 빈도로 보고된 이상반응은 인후통, 불면증(초기 불면증, 중기불면증 포함)이다. 이러한 기준에는 맞지 않지만 통계적으로 유의한 약물관련관계를 보이는 이상반응은 가려움증이다.

^b복통은 상부 복통, 복통, 위의 불편감, 복부 불편감, 상복부 불편감을 포함한다:

^c졸림은 진정, 졸림을 포함한다.

이상반응	BID 투여에서 보고된 이상 반응의 환자 비율(%)		QD 투여에서 보고된 이상 반응의 환자 비율(%)	
	아토목세틴 (N=715)	위약 (N=434)	아토목세틴 (N=882)	위약 (N=500)
위장관 이상				
복통 ^a	17	13	18	7
구토	11	8	11	4
구역	7	6	13	4
변비 ^b	2	1	1	0
전신 이상				
피로	6	4	9	2
정신계 이상				
기분등요(mood swings) ^c	2	0	1	1

^a복통은 상부 복통, 복통, 위의 불편감, 복부 불편감, 상복부 불편감을 포함한다.

^b변비는 Breslow-Day test의 통계적 유의성에 충족되지는 않았지만 약리학적 가능성이 있으므로 테이블만에 포함되었다.

^c기분 등요는 0.05수준에서 Breslow-Daytest의 통계적 유의성에 충족되지는 않았지만 p값은 0.1이하였다(경향).

소아 CYP2D6 Poor metabolizer(PM) 환자의 최소 2%에서 발생되었고, CYP2D6 extensive metabolizer(EM) 환자에 비하여 PM 환자에게 통계학적으로 유의하게 더 빈번한 이상반응은 다음과 같다.

불면증(PM의 11%, EMs의 6%); 체중 감소(PM의 7%, EMs의 4%); 변비(PM의 7%, EMs의 4%); 우울(1PMs의 7% EMs의 4%), 열림(PM의 5%, EMs의 1%); 할라카스(PM의 4%, EMs의 2%); 중기 불면증(PM의 3%, EMs의 1%); 결막염(PM의 3%, EMs의 1%); 설신(PM의 3%, EMs의 1%); 이른 아침에 잠에서 깬(PM의 2%, EMs의 1%); 동공 확대(PM의 2%, EMs의 1%); 진정(PM의 4%, EMs의 2%) 1우울은 다음 용어를 포함한다: 우울, 주요우울, 우울증상, 우울한 기분, 불쾌감

3.성인의 임상 시험:

- 성인의 위약 대조 임상 시험에서 이상 반응 때문에 치료를 중단했을 경우, 그 원인 성인의 위약 대조 임상 시험에서, 11.3%(61/541)의 이 약 투여군과 3.0%(12/405)의 위약군이 이상 반응 때문에 시험을 중단하였다. 이 약 투여 환자 중, 1명 이상이 불면증(0.9%, N=5); 구역(0.9%, N=5); 흥동(0.6%, N=3); 피로(0.6%, N=3); 불안(0.4%, N=2); 발기부전(0.4%, N=2); 기분등요(0.4%, N=2); 신경질(0.9%, N=2); 두근거림(0.4%, N=2.0.7%, N=2); 및 두 지류(0.4%, N=2)로 치료를 중단하였다.
- 발작 이 약은 시판전 임상에서 발작질환을 가진 성인 환자들에 배제되었으므로 이 환자들에서 체계적으로 평가되지 않았다. 임상 개발 프로그램에서 발작은 성인환자의 0.1%(1/748)에서 보고되었다. 임상 시험에서 poor metabolizer에서 발작은 없었던 것에 비해(0/43) extensive metabolizer에서 0.1%(1/705)가 보고되었다.
- 성인의 위약 대조 임상 시험에서 일반적으로 관찰 되는 이상 반응

이 약의 사용과 관련하여 일반적으로 관찰되는 이상 반응(2% 혹은 그 이상의 발생률)과 위약 투여 환자에서 같은 빈도로 발생하지 않는 이상 반응(위약군보다 이 약 투여군에서 더 많이 발생률)을 Table 4에 나타냈다. 이 약을 투여한 환자에서 일반적으로 가장 많이 관찰되는 이상 반응은(5% 혹은 그 이상의 발생률 및 위약군 발생률의 최소 2배) 변비, 구강건조, 구역, 식욕저하, 어지러움, 발기 불능, 배뇨 지연 및/혹은 노 저류이다(Table 4 참조). 임상시험(대조 및 비대조 임상시험)을 추가적으로 분석한 결과 성인환자의 약 5-10%가 임상적으로 중요한 심박수(≥ 20 bpm) 또는 혈압(≥15-20 mmHg)의 증가를 경험하였다.

이상반응 ^a	보고된 이상 반응의 환자 비율(%)	
장기 분류 / 이상반응	아토목세틴(N=1697)	위약(N=1560)
심장 이상		
두근거림	3	1
위장관 이상		
구강건조	20	5
구역	26	6
변비 ^b	8	3
복통 ^c	7	4
소화 불량	4	2
구토	4	2
전신 이상		
피로	10	6
오한	3	0
신경과민	2	1
과민성	5	3
구갈	2	1
검사(Investigations)		
체중 감소	2	1
대사 및 영양 이상		
식욕 감소	16	3
신경계 이상		
어지러움	8	3
졸림 ^d	8	5
감각이상	3	0
정신계 이상		
비정상적인 꿈	4	3
불면증 ^e	15	8
성욕 저하	3	1
수면 이상	3	1
신장 및 비뇨기 이상		
배뇨 지연 ^f	6	1
배뇨 곤란	2	0
생식계 및 유방 이상		
발기 장애	8	1
월경불 ^g	3	2
사정 지연 및/또는 사정장애	4	1
피부 및 피하 조직 이상		
다한증	4	1
혈관 이상		
안면 홍조	3	0

^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 가능성이 있는 이상반응은 말초한맥, 빈맥, 전립선염, 고환통증, 비정상 오르가즘, 고장, 무기력, 감각, 곤경련, 미각이상, 초조, 안절부절증, 노작성, 빈뇨, 가려움증, 두드러기, 흥조, 진전, 불규칙한 월경, 발진, 그리고 노 저류이다. 아토목세틴 투여 환자에서 위약군보다 최소 2% 적거나 같고 보고된 반응은 불안, 설사, 등의 통증, 두통, 그리고 구두니동통이다.

^b복통은 상부 복통, 복통, 위의 불편감, 복부 불편감, 상복부 불편감을 포함한다:

^c졸림은 진정, 졸림을 포함한다.

^d불면은 불면증, 초기 불면증, 중기불면증, 그리고 후기 불면증을 포함한다:

^e노 저류는 배뇨 지연, 노 흐름감을 포함한다:

^f총 남성 환자 수를 근거로 함(이 약, N=943; 위약, N=869)

^g총 여성 환자 수를 근거로 함(이 약, N=754; 위약, N=691)

CYP2D6 Poor metabolizer(PM) 환자의 최소 2%에서 발생되었고, CYP2D6 extensive metabolizer(EM) 환자에 비하여 PM환자에게 통계학적으로 유의하게 더 빈번한 이상반응은 다음과 같다.

사이토제(PM의 4%, EMs의 1%); 구강건조(PM의 35%, EMs의 17%); 변비(PM의 11%, EMs의 7%); 신경과민(PM의 5% EMs의 2%); 식욕감소(PM의 23%, EMs의 15%); 진전(PM의 5%, EMs의 3%); 불면증(PM의 19%, EMs의 11%); 수면 이상(PM의 7%, EMs의 3%); 중기 불면증(PM의 5%, EMs의 3%); 발기 불면증(PM의 3%, EMs의 1%); 노 저류(PM의 6%, EMs의 1%); 발기 장애(PM의 21%, EMs의 9%); 사정장애(PM의 6%, EMs의 2%); 다한증(PM의 15%, EMs의 7%); 말초한맥(PM의 3%, EMs의 1%)

○ 남성 및 여성의 성기 기능 장애 : 이 약은 몇몇 환자에서 성기 기능에 손상을 주는 것으로 나타났다. 성욕, 성행위 및 정자숙도의 변화는 이 약의 환자간에 서로 다우기 한듯 부분로 특정한 주의를 기울여야 때문에, 대부분의 임상시험에서 잘 평가되지 못했다. 따라서 제품라벨에 언급되어 있는 부적당한 성경험과 성행위 발생률의 평가는 실제 발생률보다 낮게 측정되었을 수 있다. Table 4에 위약대조시험에서 이 약 투여 환자의 최소 2% 이상 보고된 성적 이상 반응의 발생률이 나타나 있다.

- 환인 아토목세틴**

10mg
18mg
25mg
40mg
60mg
80mg

3018472-0
- 환인 아토목세틴**

10mg
18mg
25mg
40mg
60mg
80mg

3018472-0

■원료약품의 분량: 1정 중

- 환인아토목세틴정 10mg:
 - 유효성분 : 아토목세틴염산염(별규) … 11.43mg(아토목세틴으로서 10mg)
 - 기타 첨가제: 미결정셀룰로오스, 수산화칼슘, 스테아르산마그네슘, 오파드라이II흰색(85F18422), 전분글리콜산나트륨, 탭크, 포비돈, D-만니톨
- 환인아토목세틴정 18mg:
 - 유효성분 : 아토목세틴염산염(별규) … 20.57mg(아토목세틴으로서 18mg)
 - 기타 첨가제: 미결정셀룰로오스, 수산화칼슘, 스테아르산마그네슘, 오파드라이II흰색(85F18422), 전분글리콜산나트륨, 탭크, 포비돈, D-만니톨
- 환인아토목세틴정 25mg:
 - 유효성분 : 아토목세틴염산염(별규) … 28.57mg(아토목세틴으로서 25mg)
 - 기타 첨가제: 미결정셀룰로오스, 수산화칼슘, 스테아르산마그네슘, 오파드라이II흰색(85F18422), 전분글리콜산나트륨, 탭크, 포비돈, D-만니톨
- 환인아토목세틴정 40mg:
 - 유효성분 : 아토목세틴염산염(별규) … 45.71mg(아토목세틴으로서 40mg)
 - 기타 첨가제: 미결정셀룰로오스, 수산화칼슘, 스테아르산마그네슘, 오파드라이II흰색(85F18422), 전분글리콜산나트륨, 탭크, 포비돈, D-만니톨
- 환인아토목세틴정 60mg:
 - 유효성분 : 아토목세틴염산염(별규) … 68.56mg(아토목세틴으로서 60mg)
 - 기타 첨가제: 미결정셀룰로오스, 수산화칼슘, 스테아르산마그네슘, 오파드라이II노란색(85F38197), 전분글리콜산나트륨, 탭크, 포비돈, D-만니톨
- 환인아토목세틴정 80mg:
 - 유효성분 : 아토목세틴염산염(별규) … 91.42mg(아토목세틴으로서 80mg)
 - 기타 첨가제: 미결정셀룰로오스, 수산화칼슘, 스테아르산마그네슘, 오파드라이II흰색(85F18422), 전분글리콜산나트륨, 탭크, 포비돈, D-만니톨

■성상

- 환인아토목세틴정 10mg: 흰색의 타원형 필름코팅정
- 환인아토목세틴정 18mg: 흰색의 타원형 필름코팅정
- 환인아토목세틴정 25mg: 흰색의 타원형 필름코팅정
- 환인아토목세틴정 40mg: 흰색의 타원형 필름코팅정
- 환인아토목세틴정 60mg: 노란색의 타원형 필름코팅정
- 환인아토목세틴정 80mg: 흰색의 타원형 필름코팅정

■효능·효과

중합적 치료 프로그램의 일부로서, 6세 이상의 소아 및 성인의 주의력 결핍/과잉행동 장애(ADHD)의 치료제. 진단은 DSM-IV 기준 또는 ICD-10의 가이드라인에 따라 실시해야 한다.

■용법·용량

이 약은 식사와 관계없이 오전에 1일 1회 경구 투여할 수 있다. 이 약을 1일 1회 투여하였을 때 만족할 만한 임상적 반응(내약성 또는 유효성에 도달하지 못하는 환자들은 오전과 늦은 오후 또는 이른 저녁에 동일한 용량으로 나누어 1일 2회 복용할 수 있다.

-70kg 체중까지의 소아에 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. 소아에서 1일 총 용량으로 1.4mg/kg 또는 100mg을 초과해서는 안된다.

-성인 및 70kg 체중을 초과하는 소아에 대한 용량

이 약은 1일 총 약 40mg으로 시작해야 한다. 최초 용량은 임상적 반응 및 내약성에 따라 용량을 단계적으로 상승시키기 전 최소한 7일간 유지해야 한다. 권장 유지 용량은 80mg이며 충분한 반응을 보이지 않는 환자들에게는 2~4 주 후 최대 100 mg 까지 증량할 수 있다.

고용량에서의 효과가 증가한다는 자료는 없다.

-간기능장애환자

중증도의 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 25%까지 감소시켜야 한다.

-신기능장애환자

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 투여할 수 있다. 이 약은 말기 신장 질환이 있는 환자에 대하여 고혈압을 악화시킬 수 있다.

-6세 미만의 소아에 대한 이 약의 안전성과 유효성은 확립되지 않았다. 따라서, 이 약은 6세 미만의 소아에게 사용해서는 안된다.

-노인 환자: 해당 사항 없음.

-지속/영장 치료

위약 대조 연구에서, ADHD 환자를 얼마동안 이 약으로 치료해야 하는지를 제시해 주는 유용한 증거는 없었다. 그러나 일반적으로, ADHD의 약물학적 치료는 광범위한 기간 동안 이루어져야 한다는 것에는 동의한다. 그럼에도 불구하고, 이 약을 연장된 기간 동안 사용하기로 결정한 의사는, 각각의 환자에 대해 약물의 장기간 사용의 효용성을 주기적으로 재평가해야 한다.

-일반적 용량 정보

이 약은 공복 혹은 음식물과 함께 복용할 수 있다.

120mg이 넘는 1회 용량과 150mg을 넘는 1회 총 용량에 대한 안전성은 체계적으로 평가되지 않았다.

-CYP2D6 간역적 저해제와의 병용에 대한 용량 조정

CYP2D6 간역적 저해제(예: paroxetine, fluoxetine 및 quinidine)를 투여 받은 70kg 체중까지의 소아에게, 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.

CYP2D6 간역적 저해제(예: paroxetine, fluoxetine 및 quinidine)를 투여 받은 성인 및 70kg 체중 이상에서의 소아에게, 이 약은 40mg/day로 시작해야 하고, 4주 후에도 증상이 개선되지 않고, 초기 용량의 내약성이 좋을 경우에, 목표 용량인 80mg/day 까지 증량되어야 한다.

이 약은 용량 강압없이 중단할 수 있다.

■사용상의 주의사항

1. 경고

1) 자살과 관련된 행동

아토목세틴을 투여한 환자들에서 자살과 관련된 행동(이 자살 시도 및 자살 관념) 보고되었다. 이중맹검으로 수행된 임상시험에서, 위약군에서는 이러한 이상이 없었으나, 아토목세틴을 투여한 소아에서는 자살과 관련된 행동이 흔하지 않지만 더 높은 빈도로 관찰되었다. 12건의 임상시험 중 아토목세틴을 투여한 환자들에서 0.44%의 빈도로 발생하였다 [특약군 1357명 중 6명(자살 시도 1명, 자살관념 5명)]. 위약군에서는 이러한 이상이 없었단(N=851). 이러한 이상을 경험한 소아의 연령 범위는 7 ~ 12세였다. 주의력결핍과잉행동장애(ADHD)로 인해 치료를 받고 있는 환자들은 자살과 관련된 행동의 발현 또는 악화에 대하여 신중하게 모니터링되어야 한다.

2) 공격적인 행동, 자괴심 또는 감정적 불안정성

임상시험에서 아토목세틴을 투여한 소아에서 위약을 투여한 피험자에 비해 자괴심(주로, 공격성, 반항 행동 및 분노) 및 감정적 불안정성이 더 높은 빈도로 관찰되었다. 주의력결핍과잉행동장애(ADHD)로 인해 치료를 받고 있는 환자들은 공격적인 행동, 자괴심 또는 감정적 불안정성의 발현 또는 악화를 신중하게 모니터링해야 한다.

3) 중대한 간 손상

시판 후 조사 결과 이 약은 심각한 간 손상을 일으킬 수 있다는 보고가 있었다. 6000명의 환자를 대상으로 한 임상 시험에서 간 손상이 발견되지 않았음에도 불구하고, 시판 후 경험에서 이 약 사용과 관련이 있거나 관련이 있을 것으로 간주된 임상적으로 유의한 간 손상이 드물게 나타났다. 실제로도 적게 보고되었을 가능성도 있으므로, 발병률을 정확히 추정하는 불가능하다. 간 손상이 보고된 대부분의 경우에는 아토목세틴 투여시작 120일 이내에 발생하였고, 일부 환자에서는 현저하게 증가된 간 효소(정상의 상한기준(ULN) 20배 이상). 빌리루빈 수치(정상의 상한기준(ULN) 2배 이상)가 증가된 황달이 나타났으며, 아토목세틴 복용 중단 후에 회복되었다. 한 환자에서, 간 손상은 간 효소의 증가(정상의 상한기준(ULN) 40배에 이음)와 황달 (빌리루빈이 ULN의 12배에 이음)로 나타났으며, 투여 후 시 재발하고 휴약상에 회복되어 이 약이 간 손상의 원인을 시사해 주었다. 이런 반응은 지료가 시작된 후 수개월 후에 발생할 수 있으나, 검사적지 이상은 약물 중단 후에도 수 주 동안 악화될 수 있다.

언급된 환자는 간 손상에서 회복되었고, 간 이상을 필요로 하지는 않았다. 그러나, 소수의 환자에서, 심각한 약물 관련 간 손상이 사망이나 간 이식을 요하는 급성 간부전증의 이행을 유발할 수 수도 있다.

이 약은 황달이나 간 손상의 검사적 증거가 있는 환자에게는 투여를 중단해야 하며, 재투여해서는 안된다. 간 효소 수준의 측정용 위한 실험실적 검사는 간기능장애의 일차 증상 또는 징후가 나타났을 때 수행해야 한다(예. 가려움, 짙은 노, 황달, 우상복부 인통(RUQ tenderness) 또는 설명되지 않는 "복강-유사"증상).

2. 다음 환자에게 투여하지 말 것

- 이 약의 주성분 또는 기타 성분에 과민증을 나타내는 환자
- MAO 억제제 복용환자: 이 약을 MAO억제제(monoamine oxidase inhibitors)와 병용해서는 안된다. MAO억제제 투약 종료 후 적어도 2주 이내에 투약해서는 안된다. 마찬가지로 이 약 투약 종료 후 2주 이내에 MAO 억제제를 투약해서는 안된다. 뇌의 monoamine 농도에 영향을 주는 약물과 MAO억제제를 병용했을 때, 심각한하거나 때로 치명적인 반응이 발생했다는 보고가 있다(고혈, 경직, 간대성 곤경련, 할렉 징후의 급속한 변동을 동반하는 자율신경계 불안정, 설상과 혼수상태로 전이될 수 있는 과도한 흥분을 포함하는 정신상태의 변화). 몇 레는 신장이완제 약성증후군과 비슷한 양상을 보이기도 했다. 이런 반응은 이들 약물이 동시에 투여되거나 근접하여 투여될 때 발생할 수 있다.
- 협우각 녹내장 환자: 임상 시험에서 이 약의 사용으로 동공 확대 발생율이 증가하였으므로, 협우각 녹내장이 있는 환자에게는 사용해서는 안된다.
- 크롬친화세포종(갈색세포종) 환자: 이 약을 투여한 크롬친화세포종 환자나 크롬친화세포종 병력이 있는 환자에게 혈압상승과 빠른 부정맥을 포함하는 심각한 반응이 보고되었다. 그러므로 크롬친화세포종 환자나 크롬친화세포종 병력이 있는 환자에게는 사용해서는 안된다.
- 중증 심혈관 질환 환자: 이 약은 임상적으로 중요한 혈압 또는 심박수의 증가를 경험하는 경우(예, 혈압 ≥15-20 mmHg, 심박수 ≥20 bpm) 상태가 악화될 것이라 고 예상되는 중증 심장 또는 혈관 질환을 가진 환자에게 사용해서는 안 된다.

3. 다음 환자에게는 신중히 투여할 것

- 알려진 반응의 가능성: 흔하지 않지만 이 약을 투여한 환자들에게서 발진, 혈관 신경 부종, 두드러기, 아나필락시스 반응등의 알러지 반응이 보고되었다.
- 갑작스런 사망과 이전의 구조적인 심장 이상 또는 다른 심각한 심장 문제: 이 약의 상용량을 복용한 구조적인 심장 이상이 있는 소아에서 갑작스런 사망이 보고되었다. 비록 심각한 구조적인 심장 이상만으로 갑작스런 사망에 대한 위험이 증가할 수도 있지만, 이 약은 심각한 구조적인 심장 이상을 가진 소아에게는 주의를 가지고 사용해야 하고 심장 전문의와 상의를 해야 한다.
- 심혈관계에 미치는 영향: 이 약을 투여하는 대부분의 환자들은 약간의 심박수 증가(평균 <10bpm) 및/또는 혈압 증가(평균 <5mmHg)를 경험했다. 대부분의 환자들에서 이러한 변화는 임상적으로 중요하지 않다. 이 약은 고혈압, 빈맥, 심혈관질환 또는 뇌혈관질환의 환자와 같이 혈압 또는 심박수의 상승에 의해 기존의 질병이 악화될 수 있는 환자에게 주의하여 사용해야 한다. 그러나 일부 환자(소아 및 성인의 약 5-10%)에서 임상적으로 중요한 심박수(≥20 bpm)또는 혈압(≥15-20 mmHg)의 증가를 경험하였다(Table 1 및 2 다음 환자에는 투여하지 말 것 참조). 임상적으로 중요한 상승 가능성을 확인하기 위해, 이 약투여 전, 용량 변경 시 그리고 투여하는 동안 심박수와 혈압을 정기적으로 측정해야 한다.

Table 1: 소아 및 성인의 급성 위약대조 임상시험에서 관찰된 임상적으로 중요한 혈압 및 심박수의 변화

소아 급성 위약 대조				성인 급성 위약 대조			
최대 ^a				최대 ^a			

이 약과 관련된 성기는 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) **약 속효를 대상으로 임상시험을 실시한 결과 아도복세틴 복용환자에서 일반적으로 나타나는 이상반응은 다음과 같다.**

이 약 투여에 관련되어 나타난 이상 반응	0.01~0.35 mg/kg/day N=51명 n(%)	0.36~0.85 mg/kg/day N=54명 n(%)	>0.85 mg/kg/day N=48명 n(%)
이 약 투여에 관련되어 나타난 1회 이상의 이상 반응을 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)
변지	0(0)	0(0)	1 (2.08)
경련성마	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)
속수염	0(0)	1 (1.85)	0(0)
전신	0(0)	0(0)	1 (2.08)
기상 불쾌감	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)
속미감소	0(0)	0(0)	1 (2.08)
충진위상지연	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)
말더듬	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)
과열염좌	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)
수면장애	4 (7.84)	0(0)	1 (2.08)
출혈	0(0)	1 (1.85)	4 (8.33)
티부	1 (1.96)	0(0)	1 (2.08)
진전	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) **국내에서의 시판 후 사용 경험**

다음의 시판 후 이상반응은 이 약의 치료와 일시적인 연관이 있는 것으로 보고되었고 이것은 이 약의 시판 전 임상과는 연관이 없다. 자발적 보고되는 한계를 고려한다면 이 이상반응들의 발생률이나 원인을 정확하게 측정하기는 어렵다.

- 심혈관계: QT 지연, 심신, 레이노 현상

- 전신신성: 기면

- 신경계 이상: 지각감퇴, 소아에서의 감각이상; 이상감각, 틱

- 정신이상: 우울증과 우울한 기분, 불안, 정신병(환각 포함), 초조, 자살관련 사건, 공격, 적개심, 감정적 불안정, 이갈이

- 발작: 발작은 시판 후 기간 동안 보고되었다. 시판 후 발작 사례는 전에 존재했던 발작장애와 관련된 위험인자를 가진 환자, 그리고 과거력이나 발작하지 않은 위험인자에 대한 환자 또한 포함한다. 주의력결핍과잉행동장애(ADHD)환자의 발작의 배경이 불확실함으로 이 약과 발작 사이의 정확한 관계를 평가하기는 힘들다.

- 피부, 피하조직 이상: 다한증

- 비뇨생식기계: 남성 골반 통증; 소아에서의 노저제; 소아에서의 노저류, 지속발진, 남성생식기 통증

- 간담도 이상: 간기능 검사 이상, 황달, 간염

6) **국내 시판 후 조사 결과**

① 국내에서 제상사를 위하여 6년 동안 654명을 대상으로 실시한 사용성적조사 결과, 유해사례 발현율은 16.67% (109/654명, 139건)로 주로 출혈 3.21%(21명), 구역 3.21%(21명), 진정 2.75%(18명), 식욕감소 2.75%(18명) 등이 나타났다.

이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응 발현율은 15.75%(103/654명, 129건)이었으며, 주로 구역 3.21%(21명), 출혈 3.06%(20명), 진정 2.75%(18명), 식욕감소 2.45%(16명) 등이 나타났다.

이 약과의 인과관계에 상관없이 중대한 유해사례가 보고되지 않았으며, 예상하지 못한 유해사례로 비정상적 꿈, 조산산만, 빈뇨, 구강건조가 각 1건씩 보고되었다.

② 제상사 기간 동안 국내 자발적 유해사례가 총 78건이 보고되었으며, 이 중 중대한 유해사례가 시력 감소, 안압상승, 의사, 자살시도가 각 12건씩 있었고, 주 유해사례로 두통 및 흉과 부종이 9건인 구역 7건, 식욕감소 6건, 발작 및 틱 각 4 건, 복통, 구토 및 진전 각 3건, 불면증 및 안압상승 각 2건 등이 보고되었다. 이는 불확실한 규모의 인구집단으로부터 보고되었으므로, 본도 및 이 약과의 인과관계를 확실히 추정하기는 어렵다.

5. 일반적 주의

1) 주의력결핍과잉행동장애(ADHD)(DSM-Ⅳ)의 진단은, 손상을 초래하는 충동적 과잉행동 또는 부주의한 증상을 포함하며, 이는 7세 이전에 나타날 수 있다. 증상은 지속적이어야 하고, 유사한 발달 과정에 있는 개개인에 전 연령적으로 보였다는 것보다 신중하여야 하며, 임상적으로 유일한 손상을 일으키어야 하고(예: 사학적, 학문적 혹은 직업 기능 등), 27가지 혹은 그 이상의 환경에서 나타나야 한다(예: 학교(혹은 직장)와 집). 다른 정신 질환에 의한 증상이 더 많은 비율을 차지해서는 안된다. 충동적 유형에서는, 다음의 증상 중 적어도 6가지 이상이 최소 6개월 이상 지속되어야 한다: 세부적인 주의력 부족/부주의한 실수, 지속적인 주의력 결핍, 충취능 부족, 임무수행 능력 부족, 단체 부족, 지속적인 정신적 노력을 요하는 작업의 기피, 잦은 분신, 주의 산만, 건망증, 충동적 과잉행동 유형에서는, 다음의 증상 중 적어도 6가지가 최소 6개월 이상 지속되어야 한다: 조바심/부주의한 실수, 자리를 떠난 채, 부적절한 질주/기어오름, 조용하게 행동하는데 어려움, 끊임없이 활동함, 말수가 과도하게 많음, 엄격한 대답함, 차례를 기다리지 못함, 잦은 참음, 복합적 유형으로 진단된 경우에는, 충동적 과잉행동 및 부주의 기증에 모두 부합해야 한다.

2) 특별히 진단적으로 고려해야 할 사항: 주의력결핍과잉행동장애(ADHD)의 뚜렛한 병인은 알려져 있지 않다. 단일 진단 방법도 없다. 적절한 진단을 위해서는 의학적뿐만 아니라 학제적 접근이 필요하다. 교육적 및 사회적 지지가 필요 하다. 학습 능력은 손상될 수도, 손상되지 않을 수도 있다. 진단은 특이한 완전한 기록과 평가에 기반 해야하며, DSM-Ⅳ 기준에서 요구되는 점수를 만족하는 것만으로 진단되어서는 안된다.

3) 심화 치료 프로그램의 필요성: 주의력결핍과잉행동장애(ADHD) 전체 치료 프로그램에서는 이 약이 필수적인 부분을 차지 하고 있으며, 이 중추군 환자를 위한 다른 방법들(정신치료, 교육적, 사회적)도 포함될 수 있다. 약물치료가 이 중추군을 가진 모든 환자들에게 적절한 것은 아니다. 약물 치료는, 환경적 요인에 의해 부차적으로 증상을 경험하거나, 정신병을 포함하는 다른 일차적 정신질환을 경험한 환자들에게는 권장되지 않는다. 진단을 받은 소아에게는 적절한 교육이 필수적이며, 정신 사회적인 중재가 종종 도움이 된다. 교정적 방법만으로 불충분 할 때, 의사환자의 증상이 만성적인지 여부 및 중증도를 평가하여 약물 치료의 여부를 결정한다.

4) 본제의 안전한 사용을 위한 추가 정보: 종합적 치료 프로그램에는 전염적으로 심리학적, 교육적 및 사회적 조치를 포함하며, 짧은 집중력 기간(short attention span), 주의 산만, 감정의 불안정성, 충동성, 중증도 나지 중증의 과잉행동, 경미한 신경학적 징후 및 비정상적 뇌파의 만성적인 병력을 포함하는 증상들로 특징 지워지는 행동적 중추군을 가진 소아들을 인정하기는데 목적이 있다. 학습 능력이 손상될 수, 손상되지 않을 수도 있다.

역술학적 지지는 이러한 중추군을 가진 모든 소아에게 적용되지 않다. 약물 사용에 대한 결정은 소아의 연령 및 증상의 지속성과 관련하여 해당 소아에게만 나타나. 증상의 중증도를 점차하게 평가할 수 후 이루어져야 한다.

5) 주의력결핍과잉행동장애(ADHD) 치료에 대한 적절한 지식과 경험이 있는 의사에 의해 또는 의사의 감독 하에서 치료를 시작해야 한다. 연구 프로그램에서, 뚜렛한 금단 증상은 나타나지 않았다. 유익한 이상 반응이 나타나는 경우, 이 약을 갑자기 중단하거나 적절한 기간동안 사서히 감량할 수 있다.

증상이 성인기까지 지속되고 치료로부터 명백한 도움을 보이는 12세 이상의 소아에 대해서는, 성인기에도 치료를 계속하는 것이 적절한수 있다. 하지만, 성인기에 이 약투여에 적용하는 것은 적절하지 않다.

6) 장기사용: 이 약의 장기 사용에 대한 효과는(예 소아에게 9주 이상 및 성인에게 10주 이상) 아직까지 대조 시험에서 체계적으로 평가되지 못했다. 따라서, 이 약을 연장하여 사용하기로 결정한 의사는, 각 환자에 대해 약물의 장기 사용의 효용성을 기간별로 재평가해야 한다.

7) 양극성장애 또는 양극성장애의 위험 요소가 있는 환자의 경우 이 약의 치료 중 조증 또는 혼합형 에피소드가 발생할 위험성이 높을 수 있다. 이 약의 치료 중 발병한 조증 또는 혼합형 에피소드는 혼합형으로 발생했는지 환자의 기저질환인 양극성장애로 인한 것인지 불명확할 수 있다. 이 약의 치료를 시작하기 전에 환자는 조증 및 우울증의 개인 또는 가족력과 같은 양극성 장애의 위험 요소에 대해 적절하게 선행되어야 한다.

이 약과 다른 세로토닌성 약물(예: 세로토닌-노르에피네프린 재흡수 억제제(SNRI), 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(SSRI), 기타 SNRI, 트립탄, 오피오이드, 산화제 및 사한제 항우울제)의 병용 후 세로토닌 중추군이 보고된 바 있다. 이 약과 세로토닌성 약물의 병용이 필요한 경우, 세로토닌 중추군의 증상을 즉시 인지하는 것이 중요하며, 이러한 증상에는 정신 상태 변화, 자율신경 불균형, 강경 근육 이완 또는 소화가제 증상이 포함될 수 있다. 세로토닌 중추군이 의식되는 경우 증상의 중증도에 따라 용량 감소나 치료 중단을 고려해야 한다.

6. 상호작용

1) 이 약에 영향을 줄 수 있는 상호작용

○ MAO억제제: 이 약을 MAO억제제와 사용해서는 안된다 (사용상의 주의사항 2. 다음 환자에는 투여하지 말 것 참고).

○ CYP2D6 저해제 (선택적세로토닌재흡수억제제(SSRI), 플루옥세틴, 파록세틴, 퀴나딘, 테르타리나민): 이 약은 CYP2D6 경도에 의해 주로 4-히드록시아토복세틴으로 대사된다. CYP2D6 Extensive metabolizer인 환자들은 CYP2D6의 강력한 저해제에 노출 시, CYP2D6 Poor metabolizer에에 관찰되는 것과 유사한 정도까지 아토복세틴의 항정성태 할장증도증 증가시킨다. 파록세틴이나 플루록세틴을 투여하면 extensive metabolizer는 아토복세틴 단독투여보다 아토복세틴의 AUC가 6~8배, C_{ss}, max가 약 3~4배 더 크다. In vitro 시험에서, CYP2D6 poor metabolizer에 대한 Cytochrome P450 저해제의 병용투여는 이 약의 혈장 농도를 증가시키지 않을 것이라는 것을 시사하였다. CYP2D6 저해제를 함께 투여하고있는 환자에 대해서는 이 약의 용량을 서서히 단계적으로 증가시킬 필요가 있다.

○ 살부타롤: 이 약은 살부타롤의 신혈관계에 대한 작용이 강화될 수 있으므로, 고용량의 살부타롤(또는 기타 beta2 능증제)의 분부 투여 또는 전신 투여(경구 또는 정맥내)를 받고 있는 환자에게 주의하여 투여해야 한다. 전신 투여된 살부타롤(투시강도안 600μg/i.v)은 신박동과 혈압의 증가를 유도한다. 이 효력은 아토복세틴 5(일동안 60mg 1일 2회 투여)에 의해 증가되고 살부타롤과 아토복세틴의 초기 병용투여에 의해 가장 두드러졌다. 아토복세틴의 extensive metabolizer인 건강한 아시에 성인을 대상으로 한 임상 시험에서 살부타롤 표준 흡입량(200μg)에 대한 혈압과 심박동에 대한 효력은 병행투여와 비교하여 임상적으로 유의하지 않았고 아토복세틴의 단기 병용투여(5(일동안 80mg 1일 2회 투여)에 의해 증가하지 않았다. 살부타롤(800μg)의 다회 흡입용 심박동은 아토복세틴의 투여와 관련이 유사했다.

○ 이 약이 QT 연장시킬 수 있는 약물(예: 신경이완제, classⅠA III 항부정맥제, 목시플로라신, 에리스로마신, 메사돈 메플로민, 삼한제 항우울제, 리튬 또는 시사프라이드)이나 전해질 불균형을 야기시키는 약물(예: 티아지드 이뇨제) 또는 CYP2D6 억제제와 함께 투여 시 QT 간격 연장에 대한 위험을 잠재적으로 증가시킬 수 있다.

○ 이 약은 발작에 대한 잠재적 위험을 가지고 있다. 발작 위험을 낮추는 것으로 알려진 약물(예: 항우울제, 신경이완제, 메플로민, 부프로피온 또는 트라마돌)과 병용투여 시 주의가 필요하다.

○ 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 한다.

○ 노르아드레날린에 영향을 미치는 약물: 노르아드레날린에 영향을 미치는 약물은 이 약과 병용 투여시 추가적 또는 상승적 약력 작용의 가능성이 있으므로 주의해서 사용해야 한다. 이 효력으로는 이미프린딘(imipramine), 펜리파민(venlafaxine) 및 멀타자핀(mirtazapine)과 같은 항우울제 또는 총혈 제거제인 슈도에페드린 또는 페닐에프린이 포함된다.

○ 위의 pH에 영향을 미치는 약물: 위의 pH를 상승시키는 약물(수산화마그네슘/수산화알루미늄, 오메프라졸)은 이 약의 생체이용률을 영향을 미치지 않았다.

○ 혈장 단백에 강하게 결합하는 약물: 치료적 농도의 이 약과 기타 단백 결합력이 높은 약물을 이용하여 In vitro 약물을 시험을 수행했다. 와파린, 아세틸살리실산, 페니실린 및 디아제팜은 이 약의 사람 알부민에 대한 결합에 영향을 미치지 않았다. 이와 마찬가지로, 이 약은 이러한 약물의 사람 알부민에 대한 결합에 영향을 미치지 않았다.

○ 세로토닌성 약물: 이 약은 세로토닌성 약물용, 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(SSRI), 세로토닌-노르에피네프린 재흡수 억제제(SNRI), 트라마돌과 같은 오피오이드, 사한제 또는 삼한제 항우울제와 병용 시 생명을 위협할 수 있는 질화인 세로토닌 중추군 위험이 증가하므로 주의해서 사용해야 한다.

2) 이 약이 다른 약물에 영향을 줄 수 있는 상호작용
○ Cytochrome P450 효소: 이 약은 CYP1A2, CYP3A, CYP2D6, CYP2C9 등 Cytochrome P450 효소를 임상적으로 유의적인 정도로는 유도할 일으키지 않았다.

7. 임부 및 수유부에 대한 주의

1) 이 약의 임부에 대한 적절하고 잘 관리된 연구는 없다. 이 약은 잠재적인 이득이 태아에 대한 잠재적 위험성을 상회하지 않는 한 임신 기간 동안 사용해서는 안된다. 동물 시험에서는 일반적으로 임신, 배아/태아 발달, 분만 또는 출산 후 발달과 관련하여 직접적 또는 간접적 유해 작용을 나타내지 않았다.

2) 랫트에서 이 약 및/또는 그 대사생물은 유즙으로 분비되었다. 이 약이 사람의 유즙으로 분비되는지 여부는 알려지지 않았다.

이 약의 투여는 수유기간 동안에는 피해야 한다.

8. 소아에 대한 투여

1) 6세 미만의 소아에 대한 이 약의 안전성과 유효성은 확립되지 않았다. 따라서 이 약은 6세 미만의 소아에게 사용해서는 안된다.

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

9. 고령자에 대한 주의

고령자에 대한 이 약의 안전성과 효능은 확립되지 않았다.

10. 운전 및 기계 사용 능력에 미치는 영향

운전 및 기계 사용 능력에 미치는 영향에 대한 시험은 수행되지 않았다. 이 약은 위약보다 상대적으로 피로 발생율이

증가하였고, 소아 환자에 대해서는 위약보다 기면 발생률이 증가하였다. 따라서 환자들에게 자동차 운전 또는 위험한 기계를 작동할 때 주의하도록 지도해야 한다.

11. 실험실적 검사

정기적인 실험실적 검사는 필요하지 않다.

CYP2D6 대사: CYP2D6 poor metabolizer 환자(EMs)는 extensive metabolizer 환자(EMs)에 비해, 주어진 이 약 용량에 대해 10배 높은 AUC와 5배 높은 피크 농도를 나타낸다. 코카서인의 약 7%가 PMs이다. 실험실적 검사는 CYP2D6 PMs를 가려내는데 유용하다. PMs에서의 이 약의 혈중 농도는 CYP2D6의 강력 저해제에 의한 혈중 농도와 유사하다. PMs에서 이 약의 높은 혈중농도농도는 이상반응 발생률을 높인다(사용상의 주의사항 4. 이상반응을 함 참조).

12. 과량 투여시의 처치

1) 이 약 과량 투여에 대한 임상 경험은 제한적이다. 시판 후 조사에서 이 약과 최소 하나더 다른 약을 함께 과량 복용한 것과 관련하여 사망자진이 보고되었다. 고의적으로 1400mg까지 과량투여 한 경우를 포함하여 이 약을 단독으로 과량 투여한 것과 관련된 사망본도 없었다.

이 약 과량투여 사례에서 발작이 보고된 바 있다. 이 약의 급성 및 만성적인 과량 투여 시 가장 흔하게 보고된 증상은 위장관 증상, 출혈, 어지러움, 떨림, 비정상적 행동이었다. 과잉행동과 초조도 보고되었다. 경도에서 중증도의 교감신경계 활성화 상용하는 증상과 징후(빈맥, 혈압상승, 동공산대, 구강건조)도 보고되었다. 대부분의 반응은 경도 내지 중증되었으며 일관적이지 않았지만 QT연장 및 방항강각 상실과 환각과 같은 정신기능 변화, 세로토닌 중추군도 보고되었다.

2) 과량 투여의 처치는 기도를 확립해야 한다. 적절한 증상적 및 보조적 조치와 함께 심장 및 활력 징후의 모니터링을 권장한다. 투여 직후부터 위세척이 필요할 수도 있다. 흡수를 제한하기 위해서 약동량이 유용할 수도 있다. 이 약은 단백 결합율이 높으므로, 투석은 유용하지 않을 것이다.

13. 발암력, 변이원성, 수태능력 손상

1) 발암력: 이 약은 2년 동안 랫트와 마우스의 시간-제동당 평균 47 및 제동 당 평균 458mg/kg/day까지 각각 투여 했을 때, 발암성을 보이지 않았다. 랫트에서 최대 용량은 mg/m² 기준으로, 소아 및 성인 용량의 각각 약 8 및 5배였다. 같은 용량에서 랫트의 혈장 중 이 약의 AUC는 인체에 대한 최대용량을 투여한 환자의 각각 약 1.8배(extensive metabolizer) 및 0.2배(poor metabolizer)였다. 마우스에 투여된 최고 용량은 mg/m² 기준으로, 소아와 성인의 인체에 대한 최대 용량의 각각 약 39배 및 26배였다.

2) 변이원성: 이 약은, 복귀 돌연변이 시험(Ames Test), in vitro 마우스 림프종 시험, 중국 헬스터의 난소세포 염색체변이시험, 랫트 간세포에서의 부정기 DNA합성 시험, 마우스에서의 in vivo 소핵 시험을 포함하는, 유전자 독성 종합 연구에서 음성을 나타냈다. 그러나, 중국 헬스터의 난소 세포에서 이배체 염색체 (diplochromosome) 비율의 미세한 증가가 있었고, 이것은 핵내변화(수적 변이)를 시사하는 것이다.

대사체인 N-데스메틸아토복세틴염산염은 Ames Test, 마우스 림프종 시험, 부정기 DNA합성 시험에서 음성이었다.

3) 수태능력의 손상: 이 약은, 랫트에서 mg/m²를 기준으로, 인체에 대한 최대용량의 약 6배인 57mg/kg/day까지 투여했을 때, 생식력이 손상을 주지 않았다.

14. 신체적 및 정신적 손상

1) 성인에서 무작위, 이중 맹검, 위약군 대조로 이 약과 위약의 효과를 비교한 남용-가능성 연구에서, 이 약은 흥분성 혹은 도취성의 반응 패턴과 관련이 없었다.

2) 2000명 이상의 소아 및 성인 주의력결핍과잉행동장애(ADHD)환자와 1200명 이상의 우울증이 있는 성인을 대상으로 실시한 임상 연구에서 이 약과 연관된 약물 전환 또는 부적절한 자기투여가 나타났다. 약물 중단 혹은 금단 증상을 초래하는 이상 반응이나 증상 반향에 대한 증거는 없었다.

3) 랫트와 원숭이에서 실시한 약물 실험 연구는 이 약과 코카인 간에 자극 일반화현상이 일치하지 않음을 보였다.

15. 기타

1) 약력학적 특성

아토복세틴은 시나프스 전 노르아드레날린 수송체의 매우 선택적이고 유용한 저해제로, 세로토닌이나 도파민 수송체에 직접적으로 영향을 미치지 않으면서 작용한다. 아토복세틴은 다른 노르아드레날린 수송체 또는 다른 신경 전달물질 수송체 또는 수송체에 대해 경미한 결합력을 나타낸다. 아토복세틴은 2개의 주요 산화 대사체가 있다: 4-히드록시아토복세틴 및 N-데스메틸아토복세틴. 4-히드록시아토복세틴은 노르아드레날린 수송체의 저해제로서 아토복세틴과 동등한 효력을 나타내지만, 아토복세틴과 달리 세로토닌 수송체에서 약간의 저해 작용을 나타낸다. 그러나, 대부분의 4-히드록시아토복세틴이 추가로 대사되어, 혈장에서는 매우 낮은 농도로 순환하기 때문에(extensive metabolizer는 아토복세틴 농도의 1%, poor metabolizer는 아토복세틴 농도의 0.1%) 이러한 수송체에 대한 영향은 경미할 것으로 보인다. N-데스메틸아토복세틴은 아토복세틴에 비해 상당히 낮은 약리 작용을 나타낸다. 이것은 정상 상태에서 extensive metabolizer는 모성분보다 낮은 농도로, poor metabolizer는 모성분과 동등한 농도로 혈장에서 순환한다. 아토복세틴은 정신 자극제가 아니며, 암페타민 유도체가 아니다. 성인에서 무작위, 이중 맹검, 위약군 대조로 이 약과 위약의 효과를 비교한 남용-가능성 연구에서, 이 약은 흥분성 혹은 도취성의 반응 패턴과 관련이 없었다.

아토복세틴은 주의력결핍과잉행동장애(ADHD)가 있는 5000명 이상의 소아를 대상으로 한 시험에서 연구되었다. ADHD의 치료에 있어서 아토복세틴의 급성기 유효성은 6~9주간 실시된 6개의 무작위 배정, 이중 맹검, 위약대조 시험을 통해 확립되었다. ADHD의 징후 및 증상은 아토복세틴 투여 환자와 위약 투여 환자에 대하여 시험 전에 비해 시험 종료시 평균 변화를 비교하여 평가되었다. 6개의 시험 각각에서, 아토복세틴은 ADHD의 징후 및 증상을 감소시키는데 있어서 위약에 비해 통계적으로 유의하게 우수하였다. 또한, 주로 유럽에서 진행된 400명의 환자에 대한 1년간의 위약대조 시험에서도 약 3개월간의 개방 급성 투여 기간 후 9개월간의 이중 맹검 위약 대조 유지 기간) 증상 반응을 유지하는데 있어서 아토복세틴의 유효성이 입증되었다. 1년 후 재발한 환자의 비율은 아토복세틴과 위약군 각각 18.7%와 31.4%였다. 1년간의 아토복세틴 투여 후, 6개월 더 아토복세틴을 계속투여한 환자들은 활성 약물의 투여를 중단하고 위약으로 전환한 환자들에 비해 재발 또는 부분적 증상 재발이 각각 2%와 12%로 더 적게 나타났다. 소아에 대하여, 장기간 치료에서 지속치각하는 가치에 대한 주기적인 평가가 수행되어져야 한다.

아토복세틴은 1일 1회 투여 및 오전과 늦은 오후 이를 저녁의 분할 투여가 효과적이다. 1일 1회 투여한 아토복세틴은 생상능과 부모님에 의해 평가되었을 때, 위약에 비해 주의력결핍과잉행동장애(ADHD) 증상의 중증도를 통계적으로 유의하게 더 많이 감소시켰다.

아토복세틴은 주의력결핍과잉행동장애(ADHD)와 함께 동반 만성 운동 틱 또는 뚜렛장애(Tourette's Disorder)가 있는 환자에서 틱을 악화시키지 않았다.

주의력결핍과잉행동장애(ADHD)가 있는 536명의 성인 환자가 2개의 10주간의 무작위 배정, 이중맹검, 위약대조 임상시험에 등록하였다. 60 ~ 120mg/day의 용량 범위에서 1일 2회 아토복세틴을 투여하였고, 임상 반응에 따라 용량을 단계적으로 증가시켰다. 두 시험에서 아토복세틴의 평균 최종 용량은 약 95 mg/day였다. 두 시험에서, ADHD 증상은 CAARS scale로부터 ADHD 증상 점수에 대해 평가하였을 때, 아토복세틴에 통계적으로 유의한 개선을 나타내었다. 성인에서 증상 진정성의 크기는 소아에게서 관찰된 것보다 낮았다. 성인에 대한 장기간의 효과와 지속성은 확립되지 않았다. 건강한 성인 CYP2D6 poor metabolizer(PM) 피험자를 대상으로 QT/QTc 시험을 실시한 결과, 아토복세틴 1일 2회, 1회 60mg 투여시 최고 혈장농도(예측값)에서 위약에 비해 임상적으로 유의한 차이를 나타내지 않았다. 또한, 아토복세틴 용량 총합량(시용량: 1회 20mg 투여, 고용량: 1회 60mg 투여) QTc 간격이 약간 증가하였다.

2) 약동학적 특성

소아에 대한 아토복세틴의 약동학은 성인에서와 유사하다. 아토복세틴의 약동학은 6세 미만의 소아에 대해서는 평가되지 않았다.

○ 흡수: 아토복세틴은 경구 투여 후 신속하고 거의 완전하게 흡수되며, 평균 최대 혈장 농도는(C_{max}) 투여 후 약 1~2 시간에 관찰된다. 경구 투여 후 아토복세틴의 절대생체 이용률은 초회 대사에 있어서 나타나는 2개인 개진간 약간의 차이에 따라 63%~ 94%이다. 아토복세틴은 식사와 관계없이 투여할 수 있다.

○ 분포: 아토복세틴은 광범위하게 분포하며, 혈장 단백질, 주로 알부민에 상당한(98%) 결합을 나타낸다.

○ 생체 변환: 아토복세틴은 주로 Cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) 효소 경로를 통해 생체 변환을 한다. 주요한 산화 대사체는 4-히드록시아토복세틴이며, 이는 신체가 클수록 순으로 포함된다. 4-히드록시아토복세틴은 아토복세틴과 동등한 효력을 나타내지만, 혈장에서 매우 낮은 농도로 순환한다. CYP2D6에 의해 주로 형성되며, CYP2D6 활성이 부족한 사람에서는, 여러 다른 Cytochrome P450 효소에 의해 4-히드록시아토복세틴이 형성될 수 있지만, 그 속도는 느리다. 아토복세틴은 치료적 용량에서 CYP2D6을 저해하거나 유도하지 않는다.

○ 배설: 경구 투여 후 아토복세틴의 평균 소실 반감기는 extensive metabolizer에서 3.6시간이며, poor metaboliser에서 21시간이다. 아토복세틴은 주로 뇨에서 주로 4-hydroxymoxetone-O-glucuronide의 형태로 배설된다.

○ 전형성/비-전형성: 아토복세틴의 약동학은 extensive 및 poor metabolizers에 대하여 시험한 용량 범위에서 전형성을 나타낸다.

3) 비임상시험

○ 임신한 토끼에게서 기관 형성기에 위관 영양법을 통해 이 약을 100mg/kg/day까지 투여했다. 이 용량에서, 3개 중 1개의 연에서 태자재흡종의 감소와 조산의 증가가 관찰되었다. 경도맥의 부정형적 기원과 색소화 도맥의 부재도 약간 증가였다. 임할 모계 도성을 유발하는 용량에서 이런 현상이 관찰되었다. 이런 영향을 주지 않는 용량은 30mg/kg/day였다. 100mg/kg 용량은 mg/m²를 기준으로, 인체에 대한 최대 용량의 약 23배였다. 100mg/kg/day를 투여한 토끼에서 비발생 아토복세틴에 대한 노출(AUC)은 인체에 대한 1일 최대 용량을 투여한 사람에게서 결과의 약 3.3배(extensive metabolizer) 및 0.4배(poor metabolizer)로 측정되었다. 랫트는 고미 10주 전(수컷) 또는 2주 전(암컷)부터 기관 형성기와 수유기 동안 이 약을 50mg/kg/day까지(mg/m²기준으로 최고치용량 약 6배) 투여받았다. 2개 중 1 개의 연구에서, 새끼의 체중과 생존율이 감소되었다. 새끼의 생존율 감소는 25mg/kg(13mg/kg은 아비)에 도달하고 관찰되었다. 고미 10주 전(수컷) 또는 2주 전(암컷)부터 기관형성기 동안 이 약을 투여 받은 랫트 연구에서, 태자제출(암컷)의 감소와 태아 추출군의 불완전한 골형성 발생이 40mg/kg/에서 (mg/m²기준으로 최고치용량 약 5배) 관찰되었다. 20mg/kg/day에서는 관찰되지 않았다. 기관형성기 동안 이 약을 위한 영양법을 통해 150mg/kg/day (mg/m²기준으로 인체에 대한 최대 용량의 약 17배)까지 투여했을 때, 치명적인 이상반응은 없었다.

○ 성형과 신경행동학적 및 성적 발달에 대한 이 약의 효과를 평가하기 위해 어린 랫트에서 연구가 실시되었다. 랫트는 출생 초기부터(생후 10일) 성인이 내내, 이 약 1, 10, 50mg/kg/day(mg/m