



비정형 항정신병제

전문의약품

[원료약품·분량] 1정 중

쿠에티징12.5mg:

- 유효성분: 쿠에티아핀무마르산염(별규)…14.39mg(쿠에티아핀으로서 12.5mg)
- 첨가제(동물유래): 유당수화물(동물기원: 소, 사용부위: 우유)
- 기타 첨가제: 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 오파드라이퀵색(85F18378), 인산수소칼슘수화물, 전분글리콜산나트륨, 푸마르산, 포비돈

쿠에티징25mg:

- 유효성분: 쿠에티아핀무마르산염(별규)…28.78mg(쿠에티아핀으로서 25mg)
- 첨가제(타르색소): 적색40호, 황색203호
- 첨가제(동물유래): 유당수화물(동물기원: 소, 사용부위: 우유)
- 기타 첨가제: 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 오파드라이주황색(85F630004), 인산수소칼슘수화물, 전분글리콜산나트륨, 탕크, 푸마르산, 포비돈

쿠에티징50mg:

- 유효성분: 쿠에티아핀무마르산염(별규)…57.565mg(쿠에티아핀으로서 50mg)
- 첨가제(동물유래): 유당수화물(동물기원: 소, 사용부위: 우유)
- 기타 첨가제: 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 오파드라이퀵색(85F18378), 인산수소칼슘수화물, 전분글리콜산나트륨, 탕크, 푸마르산, 포비돈

쿠에티징100mg:

- 유효성분: 쿠에티아핀무마르산염(별규)…115.13mg(쿠에티아핀으로서 100mg)
- 첨가제(타르색소): 청색2호, 황색203호, 황색5호
- 첨가제(동물유래): 유당수화물(동물기원: 소, 사용부위: 우유)
- 기타 첨가제: 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 오파드라이노란색(85F42138), 인산수소칼슘수화물, 전분글리콜산나트륨, 탕크, 푸마르산, 포비돈

쿠에티징200mg:

- 유효성분: 쿠에티아핀무마르산염(별규)…230.26mg(쿠에티아핀으로서 200mg)
- 첨가제(동물유래): 유당수화물(동물기원: 소, 사용부위: 우유)
- 기타 첨가제: 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 오파드라이퀵색(85F18378), 인산수소칼슘수화물, 전분글리콜산나트륨, 탕크, 푸마르산, 포비돈

쿠에티징300mg:

- 유효성분: 쿠에티아핀무마르산염(별규)…345.39mg(쿠에티아핀으로서 300mg)
- 첨가제(동물유래): 유당수화물(동물기원: 소, 사용부위: 우유)
- 기타 첨가제: 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 오파드라이퀵색(85F18378), 인산수소칼슘수화물, 전분글리콜산나트륨, 탕크, 푸마르산, 포비돈

[성상]

쿠에티징12.5mg: 흰색의 원형 필름코팅정

쿠에티징25mg: 분홍색의 원형 필름코팅정

쿠에티징50mg: 흰색의 원형 필름코팅정

쿠에티징100mg: 노란색의 원형 필름코팅정

쿠에티징200mg: 흰색의 원형 필름코팅정

쿠에티징300mg: 흰색의 정방형 필름코팅정

[효능·효과]

- 조현병
- 양극성장애
 - 양극성장애 1형과 관련된 조증상화의 급성 치료
 - 양극성장애의 우울상화의 급성 치료
 - 쿠에티아핀 투여로 조증, 혼재 또는 우울상화에 반응을 보인 환자들에 있어서, 양극성장애의 재발방지

[용법·용량]

- 조현병
 - 성인: 이 약은 식사와 관계없이 1일 2회 복용한다. 처음 4일간의 1일 총 용량은 1일째 50mg, 2일째 100mg, 3일째 200mg, 4일째 300mg이다. 4일 이후부터는 300∼400mg의 1일 상용유효용량으로 조절해야 한다. 환자 개개인의 임상결과 및 약물 내약성에 따라 용량이 150∼750mg/일 내에서 조절될 수 있다.
 - 성인 조현병 환자에서 유지요법은 평가되지 않았다. 유지요법의 필요성을 결정하기 위해 환자는 정기적으로 재평가 받아야 한다.
- 양극성장애
 - 양극성장애 1형과 관련된 조증상화의 급성 치료:
 - 성인: 이 약은 식사와 관계없이 1일 2회 복용한다. 단독요법으로서 또는 기분안정제(리튬이나 팔로란산)의 보조요법으로서 처음 4일간의 1일 총 용량은 1일째 100mg, 2일째 200mg, 3일째 300mg, 4일째 400mg이다. 6일째까지 1일 총 용량 800mg까지 증가 가능하며 1일 200mg 이하로 증가하여야 한다. 환자 개개인의 임상결과 및 약물 내약성에 따라 용량이 200∼800mg/일 내에서 조절될 수 있으며 1일 상용유효용량은 400∼800mg이다.
 - 양극성장애와 관련된 우울증의 치료:
 - 성인: 이 약은 식사와 관계없이 1일 1회 취침 전 복용한다. 처음 4일간의 1일 총 용량은 1일째 50mg, 2일째 100mg, 3일째 200mg, 4일째에 300mg에 도달하도록 한다. 이 약의 치료적 확증 임상시험에서는 1일째 50mg, 2일째 100mg, 3일째 200mg, 4일째 300mg, 5일째 400mg, 8일째 600mg까지 투여하였다. 이 약의 임상적 필요성이 위험성보다 높는지 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 적절한 모니터링 되어야 하며 질환의 악화, 자살 성향 또는 자개심, 공격성, 분노 등 다른 비정상적인 행동의 변화가 있있지 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 요인일 때때로, 의사는 쿠에티아핀 치료를 갑작스럽게 중단할 경우 자살 관련 사건들에 대한 잠재적 위험성을 고려해야만 한다.
 - 양극성 장애의 재발방지:
 - 성인: 양극성장애와 관련된 조증, 혼재상화, 우울상화 재발방지를 위하여, 양극성장애의 급성 치료에 쿠에티아핀에 반응하였던 환자들은 동일용량으로 유지되어야 한다. 임상 반응 및 각 환자의 내약성에 따라 1일 2회 투여 용량으로서 300∼800mg/일의 범위로 조절 가능하다. 유지요법으로서 최소한의 유효 용량이 사용되는 것이 중요하다.
- 고령자
 - 다른 항정신병약과 같이 이 약은 고령자에게 특히 초기 투여 시에 주의해서 투여해야 한다. 고령 환자는 이 약 25mg/일로 투여를 시작하여 1일 25∼50mg씩 점차적으로 증량하며 고령자에서의 유효용량은 젊은 환자보다는 자량당량 수 있다.
- 소아 및 청소년
 - 이 약의 안전성 및 유효성은 소아 및 청소년에서 확립되어 있지 않다.
- 신장애 및 간장애 환자
 - 쿠에티아핀의 경우 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 25mg/day로 투여를 시작하여 유효용량까지 1일 25∼50mg씩 점차적으로 증량한다.

[사용상의 주의사항]

- 경고
 - 자살 성향 및 항우울제: 주요우울증이나 다른 정신과적 질환을 가진 소아, 청소년 및 젊은 성인(18∼24세)에 대한 단기간의 연구에서 항우울제에 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 높는지 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 적절한 모니터링 되어야 하며 질환의 악화, 자살 성향 또는 자개심, 공격성, 분노 등 다른 비정상적인 행동의 변화가 있있지 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 요인일 때때로, 의사는 쿠에티아핀 치료를 갑작스럽게 중단할 경우 자살 관련 사건들에 대한 잠재적 위험성을 고려해야만 한다.
 - 고혈당 및 당뇨병: 이 약을 포함하는 비정형 항정신병 약제를 투여 받는 일부 환자에서 극단적인 경우에 케톤산증이나 과산투성 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 당뇨병 케톤산증이나 당뇨병 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 적절한 당뇨 비평가 있는 환자는 이 약 투여 시작 시 혈당 조절 약제에 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 기증, 과도한 땀, 설사, 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 기증, 과도한 땀, 설사, 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 소실되기도, 그러나, 일부 환자들은 의심되는 약물의 투여 중단에도 불구하고 항당뇨 치료 없이 지속하여 했다.
 - 신경이원제악성증후군(Neuroleptic Malignant Syndrome): 신경이원제악성증후군(NMS)이 이 약을 포함한 항정신병약 투여와 연관이 있었다. 드물게 신경이원제악성증후군(NMS)이 이 약에서 보고되었다. 임상증상으로는 이상 고열, 정신상태 변화, 근육경직, 자율신경불안증(불규칙적인 맥박/혈압, 빈맥, 발한, 심장 부정맥)이 있으며 부가적으로 크레아티닌포스파티아제 증가, 미오글로빈노증(황문공농해), 급성신부전도 나타날 수 있다. 그러한 경우 이 약 투여를 중지하고 적절한 임상치치를 해야 한다. 환자가 신경이원제악성증후군에서 회복된 후 항정신병 약물의 치료가 필요하다면 약물 치료의 재도입을 주의 깊게 고려하여야 한다. 신경이원제악성증후군의 재발이 보고되었으므로 환자는 주의하여 모니터링 하여야 한다.
 - 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 늘어남과 투여한 총 총량이 늘어남에 따라 증가하는 것으로 추측된다. 그러나 흔하지는 않지만 자용량에서 상대적으로 짧게 치료받더라도 이러한 이상반응이 나타날 수 있다. 단기간의 위약 대조군 양극성 우울증 임상에서 추체외로 증상의 발생 빈도는 위약군보다 이 약 투여군에서 더 높았다.
 - 치매 노인 환자: 이 약은 치매 관련 정신병 환자의 치료에 사용하도록 허가되지 않았다. 비정형성 항정신병 약제들을 메타 분석한 결과, 치매 관련 정신병을 가진 노인 환자에게 위약보다 사망 위험성이 증가하였다. 이 약을 가지고 한 2개의 10주 위약 대조 연구에 의하면, 열일 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.
 - 중증 호중구감소증 및 무구립구증: 이 약 투여 임상시험에서 위약 대조 단독요법 임상시험에서 중증 호중구감소증((0.5x10⁹/L)이 흔하지 않게 보고되었다. 시판 후 경험에서 치명적인 무구립구증 사례(사망에 포함)가 일부 보고되었다. 중증 호중구감소증의 대부분은 투여 시작 2개월 안에 발생하였다. 용량 관계는 명확하지 않았다. 호중구감소증에 대한 가능한 위험 인자로는 낮은 백혈구 수치의 기저상태와 약물 유도성의 호중구 감소증 병력을 들 수 있다. 그러나 기증에 위험 인자가 없던 일부 환자에서도 발생하였다. 호중구 수가 1.0x10⁹/L미만인 환자에서는 이 약의 투여를 중단해야 한다. 이러한 환자에서는 감염 증상 및 징후를 관찰하고 호중구 수가 1.5x10⁹/L에 도달할 때까지 호중구 수를 추적한다. 감염이나 발열을 보이는 환자는, 특히 명백한 생형 요인이 있는 경우에 호중구감소증을 고려하여 추가 임상적으로 적절한 관리하여야 한다.
 - 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 환자에서 사용할 경우에도 이런 현상이 나타날 가능성을 배제할 수 없다. 따라서 이 약을 뇌졸중 위험요소를 가진 환자에게 사용할 때 각별한 주의를 기울여야 한다.
 - 장폐쇄/전증 위험: 항정신병 약물 사용 시 이상반응으로 장폐쇄/전증이 보고된 바 있다. 항정신병 약물을 투여 받은 환자들에서 장폐쇄/전증에 대한 후천적 위험요소가 자주 나타남에 따라 이 약을 사용하는 중에 장폐쇄/전증을 일으킬 수 있는 모든 위험요소를 확인해야 하며 예방 조치를 취해야 한다.
 - 동반 질환: 이 약은 심혈관계 질환, 뇌혈관 질환, 다른 저혈압 요인이 있는 환자에는 주의하여 사용하여야 한다. 쿠에티아핀은 특히 초기 중량 기간 동안 기립성 저혈압을 야기할 수 있다.

- 중증피부유해반응(Severe Cutaneous Adverse reaction, SCAR): 쿠에티아핀의 시판 후 경험에서 보고된 스티븐스-존슨증후군(SJS), 독성표피괴사증候(TEN), 호산구증 및 전신증상을 동반한 약물반응(DRESS)을 포함한 중증피부유해반응(SCAR)은 잠재적으로 생명을 위협하는 약물이상반응이다. 중증피부유해반응은 일반적으로 다음 증상의 조합으로 나타난다: 광범위한 피부 발진 또는 박리성 피부부염, 발열, 림프절병증 및 호산구증가증. 중증 피부 부작용이 발생하는 경우 이 약의 복용을 중단하는 것이 권장된다.

- 다음 환자에는 투여하지 말 것
 - 이 약 또는 이 약의 구성성분에 과민반응 환자
 - 혼수상태의 환자가 약이 혼수를 악화시킬 수 있다.)
 - 바르비투르산염 등의 중추신경억제제제의 강한 영향아래 있는 환자(중추신경억제작용이 증강될 수 있다.)
 - 에피네프린을 투여 중인 환자
 - 당뇨병 환자 또는 당뇨병 병력이 있는 환자
 - 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.
- 다음 환자에는 신중히 투여할 것
 - 간장애 환자(이 약은 간에서 주로 대사되므로 소실을 감소에 따라 혈중 농도가 증가할 수 있다. 자용량으로 시작하여야 하며, 환자의 상태를 모니터링하면서 점차적으로 증량한다.)
 - 심혈관계 질환, 뇌혈관계 질환 혹은 저혈압이거나 저혈압의 위험이 있다고 알려진 환자(최초 투여동안 일과성 저혈압이 나타날 수 있다.)
 - 뇌진증이나 유사 질환 병력을 포함하는 경련성 질환 환자
 - 고령자
 - 자살 시도 또는 자살 관념화 환자
 - 당뇨병 가족력, 고혈당 혹은 비만 등의 당뇨병의 위험인자가 있는 환자
 - 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성 및 수유부
 - 이 약은 황색5호(산셋옐로우 FCF, Sunset Yellow FCF)를 함유하고 있으므로 이 성분에 과민하거나 알레르기 병력이 있는 환자에는 신중히 투여한다.(쿠에티징100mg에 한함)
- 이상반응
 - 가장 흔하게 보고된 이상반응은 졸림, 어지러움, 구강건조, 금단증상, 증성지방의 수치 증가, 총 콜레스테롤의 증가(LDL콜레스테롤의 우세한 증가), HDL 콜레스테롤의 감소, 체중증가, 헤모글로빈의 감소, 추체외로 증상이다.
 - 다른 항정신병약과 마찬가지로 체중증가, 심신, 신경이원제악성증후군, 백혈구감소증, 호중구감소증, 말초부종이 이 약 투여와 관련 있었다. Council for International Organizations of Animal 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%), 빈도불명으로 구분하였다.

기관계	빈도	이상반응
신경계	매우 자주	어지러움 ^{a, c, g} , 졸림 ^{a, g} , 두통, 추체외로증상 ^{a, p}
	자주	구름장애
	때때로	발작 ^a , 하지불안증후군(RLS), 지연성운동이상증 ^a , 심신 ^{a, c, g}
정신계	자주	악몽
	드물게	몽유병과 관련된 증상
소화기계	매우 자주	구강건조
	자주	변비 ^a , 소화불량, 구토 ^a
	때때로	삼킴곤란 ^{a, i}
호흡기계	드물게	장폐쇄/장폐색(intestinal obstruction/ilesus) ^a
	자주	호흡곤란
	때때로	비염
심혈관계	자주	빈맥 ^{a, c} , 심계항진
	때때로	서맥 ^a
	빈도불명	심근병증, 심근염
혈관계	자주	기립성저혈압 ^{a, c, g} , 고혈압
	자주	백혈구감소증 ^{a, x}
면역계	때때로	과민반응
	매우 드물게	아나필락시스 반응 ^a
눈	자주	시야 흐림
	자주	등의 통증, 근육통
	매우 드물게	황문공농해증
생식기계	드물게	자살발기증(음경강직증), 유충분비증
	자주	식욕 증진
	매우 자주	금단증상 ^{a, i}
전신 및 투여부위	자주	경미한 무력증, 말초 부종, 흉통, 과민성, 발열 ^a
	드물게	신경이원제악성증후군 ^a , 저체온증 ^a
	빈도불명	신생아 금단증상 ^{a, g}
매우 자주		혈청 트리글리세리드 증가 ^{a, g} , 총콜레스테롤증가(주로 LDL 콜레스테롤) ^{a, g} , HDL콜레스테롤 감소 ^{a, g} , 체중 증가 ^{a, g} , 헤모글로빈 감소 ^a
	자주	혈청 간효소(ALT) 증가 ^a , γ-GT 증가 ^a , 호중구수 감소 ^{a, g} , 호산구 수 증가 ^a , 고혈당 수준으로의 혈당 증가 ^{a, h} , 혈청 프로락틴 증가 ^{a, g} , 총 T4 감소 ^a , 비결합형 T4 감소 ^a , 총T3 감소 ^a , TSH 증가 ^a
	때때로	AST 증가 ^a , 혈소판 감소 ^a , 비결합형 T3 감소 ^a
드물게		혈중 크레아틴 인산 효소 증가 ^a , 무구립구증 ^{a, i}
	드물게	간염(황달과 함께 혹은 황달 없이)
간 담도 장애	매우 드물게	간부전
신장 및 비뇨기계장애	때때로	요저류
피부/피하 조직 장애	빈도불명	호산구증 및 전신증상을 동반한 약물반응(DRESS), 피부 혈관염

^a '1. 경고' 및/또는 '5. 일반적 주의' 항 참조

^b 초기 투여 2주간 졸림 증상이 있을 수 있으나 투약을 지속함에 따라 완화된다.

^c 기저치로부터 7% 이상의 체중증가 자재에 근거함. 성인 투여 시 초기에 증가되긴다.

^d 무증상의 혈청 트랜스아미나제(AST, ALT) 혹은 γ-GT의 상승(≥ 정상 수치의 3배 ULN)이 이 약 투여 몇몇 환자에서 관찰되었으며 이러한 상승은 이 약을 계속 투여할 경우 일반적으로 가역적이었다.

^e α-아드레날린 차단작용이 있는 다른 항정신병 약과 같이 이 약은 기립 저혈압(어지러움과 연관된), 빈맥 그리고 몇몇 환자에서는 실신을 유발할 수 있다. 이들은 특히 초기 용량 증량 시에 발생한다.

^f 아나필락시스 반응은 시판 후 보고에 근거한다.

^g 호중구 기저값이 1.5x10⁹/L이상의 환자 대상의 단기 위약 대조 단독요법 임상시험에서, 적어도 한 번 1.5x10⁹/L미만으로 감소한 경우는 이 약 투여 환자에서 1.9%, 위약 투여 환자에서 1.5%였다. 호중구 수가 0.5x10⁹/L이상이면서 1.0x10⁹/L미만인 환자는 이 약 투여군에서 0.2%, 위약군에서 0.2%였다. 치료 발현성으로 호중구가 1.0x10⁹/L미만으로 된 환자에서 투여를 중단하도록 하는 배 프로토콜 개정 이전에 수행된 임상시험에서, 호중구 수가 적어도 한 번 0.5x10⁹/L미만으로 감소된 환자는 이 약 투여군에서 0.21%, 위약군에서 0%였다.

^h 양극성 우울증의 임상시험에서 위약 대비 쿠에티아핀에서 연관관란의 증상이 증가됨이 관찰되었다.

ⁱ 투여 중지 후의 증상을 평가하는 위약 조절 단독요법 임상시험에서 투약을 갑자기 중단 시 투여 중지 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 투여 중단 1주 후에 완전히 해결되었다.

^k 적어도 한번 트리글리세라이드 200mg/dL(18세 이상의 환자) 이상 혹은 트리글리세라이드 150mg/dL(18세 미만의 환자)인 경우

^l 적어도 한번 콜레스테롤 240mg/dL(18세 이상의 환자) 이상 혹은 콜레스테롤 200mg/dL(18세 미만의 환자)인 경우

^m 임상시험의 혈중 크리아틴 인산효소에 대한 이상반응에 근거하였을 때 혈청 크리아틴 인산효소 증가는 항정신병약물악성증후군과는 관련이 없다.

ⁿ 적어도 한번 혈소판≤100x10⁹/L인 경우

^o 18세 이상의 환자에서서 프로락틴 수치가 남성에게서 20ug/L 초과, 여성에게서 30ug/L 초과인 경우

^p 1. 경고항의 추체외로증상 참고

^q 넘여짐을 유발할 수 있음.

^r HDL 수치가 남성에게서 40mg/dL 미만, 여성에게서 40mg/dL 미만인 경우

^s 공개라벨연장기간을 포함한 모든 임상시험에서 위약군에 비해 헤모글로빈 수치가 적어도 한번 남성은 13g/dL 이하, 여성은 12g/dL 이하로 감소한 경우는 쿠에티아핀 투여 환자 11%이었음. 단기간의 위약 대조 시험에서 적어도 한번 헤모글로빈 수치가 남성 13g/dL 이하, 여성 12g/dL 이하로 감소한 경우는 위약 대조군 환자의 6.2% 및 쿠에티아핀 투여군 환자의 8.3%이었음.

^t 이러한 보고는 졸림, 헉기증, 기립성 저혈압, 및/또는 기저 심장/호흡기 질환의 상황에서 이루어졌다.

^u 베이스라인 이후 어느 시점이든 정상 베이스라인에서 잠재적으로 임상적으로 중요한 수치로의 변화에 근거, 어느 시점에서도 전체 T4, 유리 T4, 전체 T3, 유리 T3 변화는 (0.8xLLNfpmo/L)으로 규정되고 TSH변화는 >5mIU/L로 규정된다.

^v 전체 성인에서 비결합형 구토 비율은 3.78%이며, 고령환자에서의 구토 비율은 6.4%이다. 고령환자(연령≥65세)에서 구토 비율이 증가하였다.

^w 베이스라인 이후 어느 시점이든 정상 베이스라인에서 잠재적으로 임상적으로 중요한 수치로의 변화에 근거, 호산구 변화는 어느 시점이든 ≥ 1x10⁹/cells/L로 규정된다.

^x 베이스라인 이후 어느 시점이든 정상 베이스라인에서 잠재적으로 임상적으로 중요한 수치로의 변화에 근거, 백혈구의 변화는 어느 시점이든 ≤3x10⁹/cells/L로 규정된다.

^y 치료를 시작한 시점 또는 가까운 시점에 발생할 수 있으며 저혈압 및/또는 실신과 관련이 있을 수 있다. 서맥 및 관련 사건 의 이상반응 보고서에 근거한 빈도.

^z 감염을 동반한 중증 호중구 감소증 (<0.5x10⁹/L)을 보인 환자의 빈도에 근거함.

^{aa} '7. 임부 및 수유부에 대한 투여' 항 참조.

- 이 약 투여가 감소성 호르몬 농도 특히 총 T4 농도 및 비결합형 T4 농도를 용량 의존적으로 경미하게 감소시키는 것과 연관이 있었다. 단기 위약-대조 임상시험에서, 감소성 호르몬 수준의 잠재적으로 임상적으로 유의할 만한 변화는 다음과 같다: 총 T4: 쿠에티아핀의 경우 3.4% 대 위약의 경우 0.6%; 비결합형 T4: 쿠에티아핀의 경우 0.7% 대 위약의 경우 0.1%; 총 T3: 쿠에티아핀의 경우 0.54% 대 위약의 경우 0.0% 그리고 비결합형 T3: 쿠에티아핀의 경우 0.2% 대 위약의 경우 0.0%. TSH의 변화는 쿠에티아핀의 경우 3.2% 대 위약의 경우 2.7%였다. 단기 위약-대조 단일요법 시험에서, T3 및 TSH의 잠재적으로 임상적으로 유의할 만한 변화는 쿠에티아핀과 위약 양자에 대해 0.0%였고, T4 및 TSH 변화는 쿠에티아핀의 경우 0.1% 대 위약의 경우 0.0%였다. 감소성 호르몬수준의 이러한 변화는 대체로 임상적으로 증상을 보이는 감소성 저하증과 관련이 없다. 총 및 비결합형 T4 감소는 쿠에티아핀 치료의 첫 6주 이내에 최대였고, 장기 치료 기간 동안 더 이상의 감소를 보이지 않았다. 거의 모든 사례에서, 쿠에티아핀 치료 중단은 치료 기간에 관계 없이, 총 및 비결합형 T4에 대한 효과의 역전과 관련되어 있었다. TBG(glyoxine-binding globulin)가 측정된 8명의 환자에서, TBG 수준은 변화되지 않았다.
- 이 약의 투여기간동안 고혈당 및 기증 당뇨의 악화가 보고되었다.
- 위약대조 2주 및 3상 임상시험에서 위약과 같거나 낮은 비율로 발생한 이상반응은 다음과 같다: 통증, 감염, 적대감, 우발적 손상, 저혈압, 구역, 구토, 객양, 불만증, 신경증, 정신간의 정좌불능, 고긴장, 진전, 우울, 착각각증, 인두염, 악시.
- 경련이 나타날 수 있다. 이러한 현상이 나타날 경우 적절한 치료를 행해야 한다. 필요 시 이 약의 투여중단을 고려하여야 한다.
- 추체외로증상: 조현병과 양극성 조증에 대한 단기간의 위약대조 임상시험에서 추체외로증상의 총 발생률은 위약과 유사하였다(조현병에 대한 임상시험: 쿠에티아핀에서 7.8%, 위약에서 8.0%; 양극성 조증에 대한 임상시험: 쿠에티아핀에서 11.2%, 위약에서 11.4%). 양극성 우울증에 대한 단기간의 위약대조 임상시험에서 추체외로증상의 총 발생률은 쿠에티아핀군에서 8.9%, 위약에서 3.8%였으며, 개개 이상반응(예: 정좌불능, 추체외로질환, 전진, 운동이상증, 근긴장이상, 불안정, 근육 경직, 정신운동과다활동, 불수의 근수축)의 발생률은 일반적으로 낮았으며 모든 치료군에서 4%를 초과하지 않았다. 조현병, 양극성장애, 주요우울장애 및 발만양성장애에 대한 장기간의 임상시험에서 투여 이후 발생한 추체외로 증상의 발생률을 노출로 보정 시 쿠에티아핀과 위약에서 발생률이 유사하였다.
- 소아, 청소년 및 젊은 성인(18∼24세)에서의 자살 성향의 증가
- 마비성 장폐색: 장관마비(식욕부진, 구역구토, 현저한 변비, 복부팽만 또는 이완 및 장 내용물 정체 등의 증상)를 초래하여 마비성 장폐색으로 이행되는 경우가 있으므로 장과 만파가 나타난 경우에는 투여를 중지하는 등 적절한 처치를 한다.
- 황문공농해증: 황문공농해증이 나타나는 경우가 있으므로 근육통, 탈락감, CK(CPK) 상승, 혈중 및 뇨중 미오글로빈 상승 등이 확인된 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 할 것. 또한 황문공농해증에 의한 급성 신부전 발증에 주의한다.
- 이 약의 투여로 나타날 수 있는 기타 이상반응은 다음과 같다.

	≥5%	≥0.1%, (<5%)	빈도불명
정신신경계	불면, 불안, 신경과민, 졸림, 두통, 어지러움	환각, 건망, 공격적 반응, 혼미, 신경증, 망상, 성욕항진, 불안정 감성, 동요, 혼란, 비정상적 사고, 자살 시도, 성격 장애, 조증 반응, 두취, 무도병아데토시스, 편두통, 악몽, 우울반응, 독백, 충동적 행동, 자동운동	정신분열성 반응, 운동실조증, 정신착란, 적대감
추체외로계	정좌불능, 전진, 구름장애	근육 강직, 타액 분비, 운동완서, 결을결이 이상, 운동이상, 삼킴곤란, 근긴장이상, 안구운동 이상	느린 움직임
혈액계		과립구감소	호산구증가증, 빈

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, 허 마비, 지각감퇴, 비만, 부종, 안면 홍조, 치통	안면 부종, 목 경직, 피부결절, 과용량, 골반통, 치아 질환, 통풍, 관절통, 관절증, 활액낭염, 근육력증, 연축, 약화반응, 우발적 손상, 귀 질환, 미각이상, 여드름

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

5. 일반적 주의

- 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.
- QT 연장: 임상시험에서 쿠크에티아핀은 QT 간격의 지속적인 증가와 연관이 없었다. 그러나 과량투여 시 QT 연장이 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 병용투여, 고령환자, 선천적QT 연장 증후군 환자, 울혈성 심부전, 심장비대, 저칼륨혈증, 저마그네슘혈증 등을 가진 환자에게 투여 시 주의하여야 한다.
- 체중증가: 이 약의 투여로 체중이 증가할 수 있다. 비만에 유익하고, 비만 증상이 나타나면 음식조절이나 운동을 포함하는 적절한 처치를 행해야 한다.
- 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.
- 고프로락틴혈증: 이 약을 이용한 임상시험에서 프로락틴의 증가가 나타나지 않았으나 랫트 시험에서 프로락틴이 증가하였고 랫트에서 유선 악성종의 증가와 관련 있었다. 조직 배양 시험에 의하면 사람 유방암의 약 1/3은 in vitro에서 프로락틴에 의존성이며, 프로락틴은 이전에 유방암이 발현된 환자에서 이러한 약물의 처방 고려 시 중요한 요소이다. 비록 유증보유자다. 무월경, 여성형 유방, 발가부전과 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.
- 체온 조절: 이 약에서 보고되지는 않았으나 중요 체온을 감소시킬 수 있는 신체 능력의 파괴가 항정신병 약물에 기인하여 있다. 중요 체온 상승, 예를 들면, 심한 운동, 극도의 열에 대한 노출, 항콜린성 활성 약물의 병용투여, 탈수에 빠지기 쉬운 상태 등을 경험할 환자들에게 이 약을 투여할 때 적절한 주의가 요구된다.
- 체정형: 임상시험에서 시판 후 경험에서 체정형이 보고되었다. 시판 후 보고 중 모든 체정형 사례가 위험인자를 가진 것은 아니었으나, 다수의 환자는 증가된 중증지방(5. 일반적주의 14) 지질 함 참조), 담석 및 음주와 같이 체정형과 관련된 것으로 알려진 위험인자들을 가지고 있었다.
- 삼킴 곤란: 식도 운동 장애 및 흡인이 항정신병약을 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.
- 변비 및 장 폐색: 변비는 장 폐색의 위험 인자에 해당한다. 쿠크에티아핀에서 변비와 장폐색(intestinal obstruction/ileus)가 보고되었다(4. 이상반응항 참조). 장 운동성을 감소시키는 다양한 병용 약물을 투여받고 있는 환자(변비 증상을 보고하지 않을 수 있음) 등 장폐색에 대한 고위험군 환자에서 치명적인 사례(사망례 포함)가 보고되었다. 장폐색/장폐색이 있는 환자는 면밀한 모니터링과 응급간호로 관리하여야 한다.
- 자살
 - 자살 시도의 가능성은 양극성 장애와 조현병에서 고유하므로 치료 시 고위험 환자의 면밀한 관찰이 수반되어야 한다. 과용량의 위험을 줄이기 위해서 환자 관리와 일관성 있는 최소의 양을 처방하여야 한다.
 - 주요우울증을 가진 환자(자신, 소아)는 항우울제를 복용중이었다도, 질환의 뚜렷한 호전이 있을 때까지 우울증상의 악화, 자살 충동과 행동(자살 성향), 비정상적인 행동 변화의 발현을 경향할 수 있다.
 - 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(SSR 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 성인에의 위약과 비교하였을 때 항우울제가 자살 성향 위험 증가를 나타내지 않았다. 65세 이상의 성인에서는 위약에 비해 항우울제에서 이러한 위험이 감소하였다.
 - 주요우울증, 양극장애 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(중요값: 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 차이를 아래 [표 1.]에 나타내었다. [표 1.]

연령대	치료받은 환자 1,000명 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

- 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.
- 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 자살 성향, 자해, 자결성 등의 발현을 주의 깊게 모니터링 하여야 한다.
- 항우울제 사용 환자에서 불안, 초조, 공황장애, 불안, 흥분, 적대감, 공격성, 충동성, 정좌불능증, 경조증, 조증이 나타날 수 있는데, 이러한 증상과 연관성은 확실하지 않으나 자살 성향 발현의 전구증상일 수 있으므로 주의한다. 그리고 가혹 및 보호자에게 이러한 증상이나 자살성향에 대해 매일 모니터링 하여 증상 발현 시 즉시 의사에게 알리도록 교육한다.
- 우울증상의 계속적인 악화, 자살성향의 발현 또는 자살성향의 전구증상일 가능성이 있는 증상(예이나 갑작스러운 증상, 원래의 환자에게 나타난 것이 아닌 증상)이 나타나면 이 약의 투여중단을 고려해야 한다.
- 양극성 장애에 대한 환자선택: 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.

- 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.
- 수면 무호흡 증후군: 수면 무호흡 증후군이 이 약을 투여중인 환자에서 보고되었으나, 쿠크에티아핀에 대한 인과관계는 확립되지 않았다. 수면 무호흡 병력이 있거나 위험인자를 가지고 있는 환자에서 :폐쇄중/비만 또는 남성), 그리고 증추 신경계 (CNS) 억제제를 병용투여 받는 환자에서, 이 약은 주의하여야 한다.
- 금식 금단현상: 항정신병약을 갑자기 중단한 후에 구역, 구토, 불면을 포함하는 금식 금단현상이 나타났다. 또한 정신병 증상의 재발이 나타날 수 있으며 음금의 비자발적 운동 질환(정지불능, 이소증, 운동이상증)이 보고되었다. 따라서 이 약의 투여를 중단하는 경우 최소한 1~2주에 걸쳐 점진적으로 용량을 감량하여야 한다.
- 지질: 쿠크에티아핀의 임상시험에서 트리글리세라이드 및 콜레스테롤의 증가가 관찰되었다. 지질 수치 증가는 임상적으로 적절히 관리되어야 한다.
- 기립성저혈압: 쿠크에티아핀은 알파 아드레날린차단제로서의 특징으로 인하여 어지러움, 빈맥 등을 동반한 기립성을 저혈압을 유발할 수 있으며 몇몇의 환자에서 초기 용량 적응기간 중 실신을 유발할 수 있다. 실신은 때때로 보고된다(4. 이상반응 참조). 기립저혈압, 어지러움, 실신으로 인하여 갑자기 쓰러지게 될 수 있다. 목표용량으로 조절 중 저혈압이 발생될 경우 이전의 용량조절 스케줄에서 사용하였던 용량으로 투여하는 것이 바람직하다.
- 대사성 위험: 임상시험에서 관찰된 체중, 혈당, 지질수치의 변화로 보았을 때 대사성 위험의 악화가능성이 있으므로 임상적으로 적절히 관리해야 한다.
- 심근병증 및 심근염: 임상시험 및 시판 후 경험에서 심근병증 및 심근염이 보고되었으며, 심근병증이나 심근염이 의심되는 환자의 경우 이 약의 투여중단을 고려해야 한다.
- 백혈구감소증, 호중구감소증 및 무과립구증: 임상시험 및/또는 시판 후 경험에 의하면 항정신병약물과 관련하여 일시적으로 백혈구감소증/호중구감소증 및 무과립구증의 사례가 보고된 바 있다. 백혈구감소증/호중구감소증의 위험인자로 임상적으로 유의한 기존의 백혈구 감소 및 약물에 의한 백혈구감소증/호중구감소증 병력이 포함된다. 임상적으로 유의한 백혈구수 감소 또는 약물에 의한 백혈구감소증/호중구감소증 병력이 있는 환자의 경우 치료 초기 때 달 간 총 혈구수를 모니터링하고 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 나타나면 지를 주의 깊게 모니터링 하고 해당 증상 또는 징후가 나타나면 즉시 치료한다. 중증의 호중구감소증 환자(절대호중구수(1000/㎜³)의 경우 이 약을 중지해야 하고 회복될 때까지 백혈구수를 모니터링 한다.
- 항콜린성 (무스카린성) 효과: 쿠크에티아핀의 활성 대사체인 노르쿠크에티아핀은 일부 무스카린성 수용체 아형에 대해 중등도 내지 강력한 친화성을 보인다. 이는 쿠크에티아핀이 권장 용량으로 투여될 때, 항콜린성 효과를 보이는 다른 약물이 병용투여 되었을 때 그리고 쿠크에티아핀 과량투여 상황에서 항콜린성 효과에 기인한 약물이상반응에 기여한다. 쿠크에티아핀은 항콜린성 효과를 보이는 약물을 투여 받는 환자에서 주의하여 사용한다. 쿠크에티아핀은 현재 요저류 진단을 받았거나 병력이 있는 환자, 임상적으로 유의할 만한 전립선 비대, 장 폐색 또는 관련 상태를 보이는 환자, 안압이 증가되었거나 현무각 녹내장이 있는 환자에서 주의하여 사용하여야 한다.
- 오용 및 남용: 오용 및 남용 사례는 보고되었다. 이 약 처방 시 알코올 또는 약물남용 병력에 대하여 주의 깊게 평가하여야 하고, 오용 또는 남용의 징후에: 내성발현, 용량증가, 약물주주행동)에 대하여 면밀히 관찰하여야 한다.
- 이 약은 주로 중추신경계에 작용하여 졸음, 주의력 감소, 각성, 반사운동 등을 유발할 수 있으므로 환자는 오토바이를 포함하여 운전이나 위험한 기계작동에 관해 주의를 하여야 한다.
- 세로토닌 증후군: MAO 억제제, 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(SSRIs), 세로토닌 노르에피네프린 재흡수 억제제(SNRIs) 또는 삼환계 항우울제와 같은 세로토닌성 제제 병용투여는 잠재적으로 생명을 위협하는 질환인 세로토닌 증후군을 초래할 수 있다. 세로토닌성 제제와 병용투여가 임상적으로 필요한 경우 특히 시작 및 용량 증량 시 환자에 대한 주의 관찰이 권장된다. 세로토닌 증후군 증상에는 정신상태 변화, 자율신경불안증, 신경근 이상 및 위장관 증상이 포함될 수 있다. 세로토닌 증후군이 의심될 경우 증상의 중증도에 따라 용량 감량 또는 투여중단을 고려해야 한다.

6. 상호작용

- 에피네프린의 작용을 역전시켜 증중 혈압강하를 일으키므로 병용하지 않는다.
- 쿠크에티아핀의 중추신경계작용을 고려할 때 이 약은 다른 중추신경계작용약물이나 알코올과 병용 시 주의하여야 한다.
- 쿠크에티아핀의 활성 대사체인 노르쿠크에티아핀은 일부 무스카린성 수용체 아형에 대해 중등도 내지 강력한 친화성을 보인다. 항콜린성 (무스카린성) 효과를 보이는 다른 약물을 투여 중인 환자 치료 시 주의해야 한다(5.일반적주의 항 참조).
- 리튬의 약물동태는 쿠크에티아핀과 병용투여 시 변하지 않았다.
- 쿠크에티아핀은 안티피린 대사에 관련된 간효소 체계를 유도하지 않았다. 그러나 카르바마제핀(알려진 간효소 유도제)의 투여 전과 투여 동안의 쿠크에티아핀의 약동학을 평가하기 위한 시험에서 카르바마제핀과의 병용투여는 쿠크에티아핀의 소실률을 유의성 있게 증가시켰다. 이러한 소실률의 증가로 인해 쿠크에티아핀 단독투여와 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 750mg이며 양극성 장애와 관련된 조증의 치료에 대해서는 800mg이다. 고용량으로의 치료는 환자 개개인에 대한 이익-위험 평가를 조심스럽게 고려하여 이루어져야 한다.
- 이 약과 페니토인(마이크로소م 효소유도체)의 병용이 쿠크에티아핀의 클리어런스를 증가시킨다. 이 약과 페니토인 혹은 기타 간효소 유도제(카르바마르탄센, 리파미프 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.
- 쿠크에티아핀의 약물동태는 항정신병약제인 리스페리돈 혹은 할로페리돌의 병용투여에 크게 영향을 받지 않았다. 그러나 쿠크에티아핀과 티오리다진 의 병용투여는 쿠크에티아핀의 청소율을 증가시켰으므로, 병용 시 주의한다. 티오리다진을 중지하는 경우 이 약의 감량이 필요할 수 있다.
- CYP3A4는 쿠크에티아핀의 대사매개체인 CYP-450의 주요 효소이다. 쿠크에티아핀의 약물동태는 항우울제인 이미프라민(CYP2D6의 억제제로 알려져 있음) 혹은 시메티딘 혹은 플루로세틴(CYP3A4 및 CYP2D6억제제로 알려져 있음)의 병용투여에 크게 영향을 받지 않았다.
- 쿠크에티아핀(복용량 25mg)의 약물동태를 평가하기 위해 건강한 지원자를 대상으로 한 시험에서, 게토코실과의 병용투여 시 쿠크에티아핀의 84%의 경우 소실률 감소, 평균 C_{max}와 AUC가 각각, 235%, 522% 증가를 야기하였다. 쿠크에티아핀의 반감기는 2.6시간에서 6.8시간으로 증가하였다. 임상적용 시 유사한 정도의 상호작용 가능성을 고려하였을 때, 쿠크에티아핀과 이질계 항진균제, 마크로라이드 항생제(예:

- 에리트로마이신, 클라리트로마이신), 단백핵해소소 억제제(예: HIV-프로테아제 억제제), 네파조돈과 같은 강력한 CYP3A4 억제제와 병용하지 않는다. 또한 쿠크에티아핀 치료 시 지용주수 섭취는 권고되지 않는다.
- 로라제팜(2mg 단회투여)을 쿠크에티아핀(250mg 1일 3회 투여)과 병용투여 시 로라제팜의 평균 소실률이 20% 감소하였다.
- 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 관게로 구성된 안정한 배위 화합물이다.
- 실험실적으로 도파민 길항효과가 보여졌으므로 이 약은 레보도파 및 도파민 항진제에 대한 길항작용을 보일 수 있다.
- 전해질 불균형 및 QT 간격을 연장시키는 것으로 알려진 약물과 병용투여 시 주의해야 한다.
- 세로토닌 증후군 발생위험이 증가하므로 쿠크에티아핀과 MAO 억제제, 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(SSRIs), 세로토닌 노르에피네프린 재흡수 억제제(SNRIs) 또는 삼환계 항우울제와 같은 세로토닌성 제제 병용투여 시 주의해야 한다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

- 임부를 대상으로 한 적절한 시험자료는 없다. 이 약이 임부에게 투여 시 태아에게 해로운 결과를 끼칠지 또는 생식능력에 영향을 미칠지에 대해 알려진 바 없다. 쿠크에티아핀을 투여 받은 일부 임부에서 이후, 신생아의 금단 증상이 보고되었다.
- 임신 3기에 항정신병약을 복용한 임부로부터 출생한 신생아는 추체외로장애 및/또는 금단 증상이 나타날 위험성이 있다. 이러한 신생아에게 초조, 근육긴장항진, 근육긴장저하, 진전, 졸음, 호흡곤란, 설식장애가 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 유해성이 위험성을 상회하는 경우에 한해서 투여한다.
- 쿠크에티아핀이 인간의 모유로 이행되는 정도는 알려져 있지 않다. 따라서 수유중인 여성은 이 약을 투여하는 동안에는 수유를 피하도록 권고되어야 한다(동물실험(랫)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

- 고령자의 쿠크에티아핀의 경우 소실률은 비교령자보다 30~50% 더 낮았으며 AUC가 1.5배 더 높았고 상대적으로 높은 혈장 농도를 유지하였다. 외과 임상시험에 의하면, 비교령자에 비해 기립저혈압의 발현빈도가 증가하는 경향이 인정되었다.
- 이 약을 고령자에게 투여 시 지용량으로 시작하여야 하며, 환자의 상태를 주의 깊게 모니터링하면서 점진적으로 증량하여야 한다.

10. 과량투여시의 처치

- 증상: 임상시험에서 쿠크에티아핀을 30g까지 급성 과량 복용하였을 때 생존한 건이 보고되었다. 과량 복용한 대부분의 환자는 이상반응을 보고하지 않거나 보고한 이상반응으로부터 완전히 회복되었다. 쿠크에르티아핀 단독 13.6g을 과량 복용한 후에 사망한 건이 보고되었다. 시판 후 조사에서 쿠크에티아핀 단독의 과량복용으로 혼수나 사망을 야기한 경우가 매우 드물게 보고되었다. 중증이 심혈관 질환 기왕력이 있는 환자는 과량투여 효과의 위험이 증가할 수 있다. 일반적으로 보고된 증상 및 징후는 약물의 알려진 약리효과와 과도한 진려, 즉 졸음, 진정, 빈맥 및 저혈압 그리고 항콜린성 효과이다.
- 처치: 쿠크에티아핀의 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. 문헌보고에 의하면 설마과 초조 및 명백한 항콜린성증후군이 관찰된 환자는 지속적 ECG 모니터링 하에 정맥 내 피소스티그민(1~2mg)을 투여 할 수 있으나, 피소스티그민이 심장전도에 대한 부정성 효과의 잠재성을 가지고 있기 때문에 표준치로보급으로는 권장되지 않는다. 쿠크에티아핀 과량투여 사례에서, 볼응성 저혈압은 정맥수액(intravenous fluids) 및/또는 교감신경작용제와 같은 적절한 조치로 처리되어야 한다(쿠크에티아핀-유도 알파 수용체 차단 상태에서 베타 수용체가 자극되어 저혈압을 악화시킬 수 있기 때문에, 에피네프린과 및 도파민은 피해야 한다). 환자가 회복될 때까지 면밀한 의학적 관찰 및 간호감측을 계속해야 한다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

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

12. 기타

- 수태능의 영향:

- 랫에서 프로락틴 수치의 상승(수컷의 수태율 및 거짓임신의 감소, 발정기의 연장, 성교전 기간의 증가, 임신률 감소)와 관련된 효과들이 관찰되었으나 생식과 관련된 호르몬 조절이 충분히 다르기 때문에 사람과는 직접적으로 관련되지 않는다.
- 쿠크에티아핀을 랫드에서 200mg/kg(AUC에 대한 최대 권장 용량)에 대한 노출 이하, 토끼에서 100mg/kg(체표면적에 대한 최대 임상노출의 2배) 투여 후 기형 발생 영향은 관찰되지 않았다.
- 쿠크에티아핀을 복용하는 환자에서 태아독 및 산후계 항우울제(TCA)에 대한 면역효소분석에서 위양성 결과가 보고되었으므로 적절한 크로마토그래프 기술로서 결과를 확인하는 것이 권장된다.

13. 의약품동등성시험 정보 (쿠크에티정50mg)

- 시험약 쿠크에티정100mg(쿠크에티아핀푸마르산염)((주)한국파마)과 대조약 세로켈정100mg(쿠크에티아핀푸마르산염)[알보젠코리아(주)]을 2×2 교차시험으로 각 1정씩 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구 투여하여 36명의 혈중 쿠크에티아핀을 측정한 결과, 비교평가항목치(AUC, C_{max})를 로그 변환하여 통계 처리하였을 때, 기하평균비율의 90% 신뢰구간이 80.00~125.00% 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	세로켈정100mg (쿠크에티아핀푸마르산염) [알보젠코리아(주)]	472.2±232.0	180.7±70.2	0.67 (0.33~4.00)	3.05±0.86
시험약	쿠크에티정100mg (쿠크에티아핀푸마르산염) [(주)한국파마]	480.9±227.0	177.3±76.5	0.67 (0.67~3.00)	2.97±0.77
기하평균비율의 90% 신뢰구간 (기준 : 80.00~125.00%)		91.55~114.53%	86.47~114.10%	—	—
(AUC, C _{max} , t _{1/2} : 평균값±표준편차, T _{max} : 중앙값(범위), n=36)					
AUC: 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 1까지의 혈중농도-시간곡선하면적 C _{max} : 최고혈중농도 T _{max} : 최고혈중농도 도달시간 t _{1/2} : 말단 소실 반감기 * 비교평가항목치를 로그변환한 평균치 차의 90%신뢰구간					

- 의약품동등성시험기초 제7조제2항에 따라, 시험약 쿠크에티정50mg(쿠크에티아핀푸마르산염)((주)한국파마))은 대조약 쿠크에티정 100mg(쿠크에티아핀푸마르산염)(주)한국파마)과의 비교용출시험자료를 제출하였으며, 대조약과 용출양상이 동등하였다. 이에 따라 해당 자료로서 생물학적동등성을 입증하였다.

(쿠크에티정12.5mg)

- 시험약 쿠크에티정12.5mg(쿠크에티아핀푸마르산염)((주)한국파마)과 대조약 세로켈정25mg(쿠크에티아핀푸마르산염)[알보젠코리아(주)]을 2×2 교차시험으로 시험약 2정, 대조약 1정씩 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구 투여하여 60명의 혈중 쿠크에티아핀을 측정한 결과, 비교평가항목치(AUC, C_{max})를 로그 변환하여 통계 처리하였을 때, 기하평균비율의 90% 신뢰구간이 80.00~125.00% 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	세로켈정25mg (쿠크에티아핀푸마르산염) [알보젠코리아(주)]	175.2±81.6	57.83±25.45	1.00 (0.50~4.00)	4.84±1.19
시험약	쿠크에티정12.5mg (쿠크에티아핀푸마르산염) [(주)한국파마]	178.1±82.8	61.49±30.73	0.75 (0.50~3.00)	4.67±1.27
기하평균비율의 90% 신뢰구간 (기준 : 80.00~125.00%)		95.18~107.27%	94.99~115.41%	—	—
(AUC, C _{max} , t _{1/2} : 평균값±표준편차, T _{max} : 중앙값(범위), n=60)					
AUC: 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 t까지의 혈중농도-시간곡선하면적 C _{max} : 최고혈중농도 T _{max} : 최고혈중농도 도달시간 t _{1/2} : 말단 소실 반감기					

[저장방법] 기밀용기, 30℃이하 보관

[사용기간] 제조일로부터 36개월

[포장단위] 30정, 100정

[제조자] (주)한국파마 경기도 화성시 만세구 향남읍 제약공단3길 87

제품문의처 02)558-1277(마케팅사업부)

전개년월일 2026.04.15

최종개정년월일 2026.04.30

CET-I-2602

건강한 미래 아름다운 동행

KP 한국피마
KOREA PHARMA

www.koreapharma.co.kr

경기도 화성시 만세구 향남읍 제약공단3길 87

※ 의약품 용어 설명 및 기타 자세한 의약품 정보는 의약품통합정보시스템(nedrug.mfds.go.kr)을 참고하세요.

※ 부작용 보고 및 피해 구제 신청: 한국 의약품안전관리원(☎1644-6223)/피해구제 상담(☎14-3330)

※ 의약품용 어린이의 손에 닿지 않게 보관하여야 합니다.

※ 사용기한이 지난 의약품은 사용하지 않도록 합니다.

※ 본 의약품은 엄격한 품질관리를 필한 제품입니다. 만약 구입시 사용기간이 경과되었거나, 변질·변태 또는 오손된 제품은 구입처를 통하여 교환하여 드립니다.

※ 본 제품은 정부에서 고시한 소비자 피해보상규정에 의거 정당한 소비자의 피해에 대해 보상에 드립니다.

이 침부문서 작성일자 이후 변경된 내용은 당사 홈페이지(www.koreapharma.co.kr) 또는 (☎02-558-1277)에서 확인할 수 있습니다.