

- 4) 한국 소아를 대상으로 임상시험을 실시한 결과 아토목세틴 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=54 명 n(%)	>0.85 mg/kg/day N=48 명 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)
복노	0 (0)	0 (0)	1 (2.08)
감정둔마	0 (0)	1 (1.85)	0 (0)
식욕부진	2 (3.92)	2 (3.70)	6 (12.50)
복만	1 (1.96)	1 (1.85)	0 (0)
충수염	0 (0)	1 (1.85)	0 (0)
전식	0 (0)	0 (0)	1 (2.08)
가슴 불편감	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)
홍비감소	0 (0)	0 (0)	1 (2.08)
수면위상지연	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)
말려듬	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)
각증	2 (3.92)	2 (3.70)	4 (8.33)
관절염좌	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)
가림성 지혈암	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 과활동	1 (1.96)	0 (0)	0 (0)
교동사고	0 (0)	0 (0)	1 (2.08)
진경	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)
졸음	0 (0)	1 (1.85)	4 (8.33)
턱	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) 외국에서의 시판 후 사용 경험

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

- 심혈관계: QT 지연, 실신, 레노노 현상
- 전신이상: 기면
- 신경계 이상: 지각감피, 소아에서의 감각이상: 이상감각, 턱
- 정신 이상: 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 발작상애와 발작진 위험인자를 가진 환자, 그리고 과거력이나 밝혀지지 않은 위험인자에 대한 환자 또한 포함한다. 주의력결핍과잉행동장애(ADHD)환자의 발작의 배경이 불확실함으로 이 약과 발작 사이의 정확한 관계를 평가하기는 힘들다.
- 피부, 피하조직 이상: 다한증
- 비노생식기계: 남성 골반 통증; 소아에서의 노지제; 소아에서의 노지류, 지속발기증, 남성생식기 통증
- 간-담도 이상: 간기능 검사 이상, 황달, 간염

- 6) 국내 시판 후 조사 결과

- ① 제1차 조사 제1사를 위하여 6년 동안 654명을 대상으로 실시한 사용성적 조사 결과, 유해사례 발현율은 16.67% (109/654명, 139건)로 주로 졸림 3.21%(21명), 구역 3.21%(21명), 진정 2.75%(18명), 식욕감소 2.75%(18명) 등이 나타났다. 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반을 발현율은 15.75%(103/654명, 129건)이었으며, 주로 구역 3.21%(21명), 졸림 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 골, 근육산란, 빈뇨, 구강건조 각 1건씩 보고되었다.

- ② 제1차 시간 기간 동안 국내 자발적 유해사례가 총 78건이 보고되었으며, 이 중 중대한 유해사례가 시작 감소, 안압상승, 의사, 자살시도 각 1건씩 있었고, 주 유해사례로 두통 및 효과 부족이 각 9건, 구역 7건, 식욕감소 6건, 발작 및 턱 각 4건, 복통, 구토 및 졸림 각 3건, 불면증 및 안압상승 각 2건 등이 보고되었다. 이는 불확실한 규모의 인구집단으로 부터 보고되었으므로, 그 빈도 및 이 약과의 인과관계를 확실히 추정하기는 어렵다.

5. 일반적인 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 개개인에서 전형적으로 보이지는 것보다 심해야 하며, 임상적으로 유의한 손상을 일으키며 하고(예: 사회적, 학문적 혹은 직업 기능 등), 2가지 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, 정취능력 부족, 업무수행 능력 부족, 단체 부적응, 지속적인 정신적 노력을 요하는 작업의 기피, 잦은 분신, 주의 산만, 긴장증. 충동적 과잉행동 유형에서는, 다음의 증상 중 적어도 6가지가 최소 6개월 이상 지속되어야 한다.: 초파식/부주의한 실수, 자리를 벗어남, 부적절한 질주/기어오름, 조용하게 행동하는데 어려움, "말임없이 활동함", 학습 능력이 과다하게 많음, 엄격함에 대한함, 자제를 기다리지 못함, 잦은 참견. 불규칙 유형으로 진단된 경우에는, 충동적 과잉행동 및 부주의 기준에 모두 부합해야 한다.

- 2) 특별한 진단적으로 고려해야 할 사항: 주의력결핍과잉행동장애(ADHD)의 뚜렛한 병인은 알려져 있지 않고, 단일 진단 방법도 없다. 적절한 진단을 위해서는 의학적뿐만 아니라 특별한 정신학적, 교육적 및 사회적 자료가 필요하다. 학습 능력은 손상될 수도, 손상되지 않을 수도 있다. 진단은 환자의 완전한 기록과 평가에 기반 해야 하며, 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 증후군 환자를 위한 다른 방법들(정신학적, 교육적, 사회적)도 포함될 수 있다. 약물치료가 이 증후군을 가진 모든 환자들에게 적절한 것은 아니다. 약물 치료는, 환경적 요인에 의해 부차적으로 증상을 경험하거나, 정신 병을 포함하는 다른 일차적 정신질환을 경험한 환자들에게는 권장되지 않는다. 진단을 받은 소아에게는 적절한 교육이 필수적이며, 정신 사회적인 중재가 종종 도움이 된다. 고정적 방법만으로 불충분 할 때, 의사가 환자를 적절한 유형으로 이여부 및 중증도를 평가하여 약물 치료의 처방을 결정한다.

- 4) نه제의 안전한 사용을 위한 추가 attention: 종합적 치료 프로그램에는 전형적으로 심리학자, 교육적 및 사회적 조치를 포함하며, 짧은 집중력 기간(short attention span), 주의 산만, 감정의 불안정성, 충동성, 중증도 내지 중증도의 과잉행동, 경미한 신경학적 징후 및 비정상적 뇌파의 만성적인 병력을 포함하는 증상들로 특징 지워지는 행동적 증후군을 가진 소아들을을 인정화시키는때 목적이 있다. 학습 능력은 손상될 수도, 손상되지 않을 수도 있다. 약물학적 치료는 이러한 증후군을 가진 모든 소아에게 적용되지 않으며, 약물 사용에 대한 결정은 소아의 연령 및 증상의 지속성과 관련하여 해당 소아에게 시 나타나는 증상의 중증도를 철저하게 평가한 후 이루어져야 한다.

- 5) 주의력결핍과잉행동장애(ADHD) 치료에 대한 적절한 지식과 경험이 있는 의사에 의해 또는 의사의 감독 하에서 치료를 시작해야 한다. 인구 프로그램에서, 뚜렛완 급단 증상은 나타나지 않았다. 유의한 이상 반응이 나타나는 경우, 이 약을 갑자기 중단하거나 적절한 기간동안 서서히 감량할 수도 있다. 증상이 성인기까지 지속되고 치료로부터 명백한 도움을 보인 12세 이상의 소아에 대해서는, 성인기에도 치료를 계속하는 것이 적절할 수 있다. 하지만, 성인기에 이 약 투여를 시작하는 것은 적절하지 않다.

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

- 7) 양극성장애 또는 양극성장애의 위험 요소가 있는 환자의 경우 이 약의 치료 중 조증 또는 혼합형 에피소드가 발생할 위험 성이 높을 수 있다. 이 약의 치료 중 발생한 조증 또는 혼합형 에피소드가 이 약에 대한 이상반응으로 발생했는지 환자의 기저질환인 양극성장애로 인한 것인지 불명확할 수 있다. 이 약의 치료를 시작하기 전에 환자는 조증 및 우울증의 개인 또는 가족력 같은 양극성 장애의 위험 요소에 대해 적절하게 선별되어야 한다.

- 8) 이 약과 다른 세로토닌성 의약품: 세로토닌-노르에피네프린 재흡수 억제제(SNRI), 선택적 세로토닌 재흡수 억제제 [SSRI], 기타 SNRI, 트립타민, 오피오이드, 삼한제 및 사한제 항응고제)의 병용 후 세로토닌 증후군이 보고된 바 있다. 이 약과 세로토닌성 의약품의 병용이 필요한 경우, 세로토닌 증후군의 증상을 즉시 인지하는 것이 중요하며, 이러한 증상 에는 정신 상반화, 자율신경 불안정, 신경 근육 이상 및/또는 소화기계 증상이 포함될 수 있다. 세로토닌 증후군이 의심되는 경우 증상의 중증도에 따라 용량 감소나 치료 중단을 고려해야 한다.

6. 사용 지침

- 1) 이 약에 영향을 줄 수 있는 상호작용

- MAO억제제: 이 약은 MAO억제제와 사용해서는 안된다 (사용상의 주의사항 2. 다음 환자에는 투여하지 말 것 함 참고).
- CYP2D6 저해제 (선택적세로토닌재흡수억제제(SSRIs, 플루옥세틴), 퀴나진, 테르타리난): 이 약은 CYP2D6 경로에 의해 주로 4-히드록시아토목세틴으로 대사된다. CYP2D6 Extensive metabolizer인 환자들은 CYP2D6의 강력한 저해제에 노출 시, CYP2D6 Poor metabolizer에게 관찰되는 것과 유사한 정도까지 아토목세틴의 형성상태 혈장농도를 증가시킨다. 파록세틴이나 플루옥세틴을 투여받은 extensive metabolizer는 아토목세틴 단독투여군 보다 아토목세틴의 AUC가 6~배, 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 투여하고 있는 환자에 대해서는 이 약의 용량을 서서히 단계적으로 증가시킬 필요가 있다.
- 살부타amol: 이 약은 살부타amol 심혈관계에 대한 작용이 강화될 수 있으므로, 고용량의 살부타amol(또는 기타 beta2 효능제)의 분부 투여 또는 전신 투여(경구 또는 정맥내)를 받고 있는 환자에게 주의하여 투여해야 한다. 전신 투여된 살부타amol(투시간단당 600μg, i.v)은 심박동과 혈압의 증가를 유도한다. 이 효과는 아토목세틴(5일동안 60mg i.v 2회 투여)에 의해 증가되고 살부타amol과 아토목세틴의 초기 병용투여에 의해 가장 두드러졌다. 아토목세틴의 extensive metabolizer인 건강한 아시아 성인을 대상으로 한 임상시험에서 살부타amol 표준 흡입량(200μg)에 대한 혈압과 심박 동에 대한 효과는 정맥투여와 비교하여 임상적으로 유의하지 않았고 아토목세틴의 단기 병용투여(5일동안 80mg 1일 2회 투여)에 의해 증가하지 않았다. 살부타amol(800μg)의 다회 흡입 후의 심박동은 아토목세틴의 투여와 관계없이 유사했다.
- 이 약이 QT 연장시킬 수 있는 약물(예, 신경이완제, class IA와 III 항부정맥제, 목시플로사신, 에리스로마이신, 메사돈 메플로민, 삼한제 항응고제, 리튬 또는 시사프라이드)이나 전해질 불균형을 야기시키는 약물(예, 타이저드 이노제) 또는 CYP2D6 억제제와 함께 투여 시 QT 간격 연장에 대한 위험을 잠재적으로 증가시킬 수 있다.
- 이 약은 발작에 대한 잠재적 위험을 가지고 있다. 발작 역치를 낮추는 것으로 알려진 약물(예, 항응고제, 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 투여 시 추가적 또는 상승 적 약리 작용의 가능성이 있으므로 주의해서 사용해야 한다. 이러한 예로는 이미프라민(imipramine), 벤라파신(venlafaxine)및 말타자핀(mirtazapine)과 같은 항우울제 또는 중형 계거제인 슈도에페드린 또는 페닐에프린이 포함된다.
- 위의 pH에 영향을 미치는 약물: 위의 pH를 상승시키는 약물(수산화마그네슘/수산화알루미늄, 오메프라졸)은 이 약의 생체이용률에 영향을 미치지 않았다.
- 혈장 단백질에 강하게 결합하는 약물: 치료적 농도의 이 약과 기타 단백질 결합력이 높은 약물을 이용하여 In vitro 연구를 치한 시험을 수행하였다. 외파민, 세레틸살리실산, 페니토인 및 다이제팜은 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 의약품, 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(SSRI), 세로토닌-노르에피네프린 재흡수 억제제(SNRI), 트라마돌과 같은 오피오이드, 사한제 또는 삼한제 항응고제와 병용 시 생명을 위협할 수 있는 질환인 세로토닌 증후군 위험이 증가하므로 주의해서 사용해야 한다.

- 2) 이 약이 다른 약물에 영향을 줄 수 있는 상호작용

- Cytochrome P450 제3: 이 약은 CYP1A2, CYP3A, CYP2D6, CYP2C9 등 Cytochrome P450 효소를 임상적으로 유의한 저해 또는 유도를 일으키지 않았다.
- 7. 일부 및 수유부에 대한 투여**
- 1) 이 약의 일부에 대한 적절한하고 잘 관리된 연구는 없었다. 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 발달

- 과 관련하여 직접적 또는 간접적 유해 작용을 나타내지 않았다.

- 2) 젤트에서 이 약 및/또는 그 대사물은 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 투여에서의 이 약의 안전성은 체계적으로 평가된 바 없다.

9. 고령자에 대한 투여

고령자에 대한 이 약의 안전성과 효능은 확립되지 않았다.

10. 운전 및 기계 사용능력에 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 발생율이 증가하였다. 따라서 환자들에게 자동차 운전 또는 위험한 기계를 작동할 때 주의 하도록 지도해야 한다.

11. 실험실적 검사

장기적인 실험실적 검사는 필요하지 않다.

CYP2D6 대사- CYP2D6 poor metabolizer 환자(PMs)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 가려내는 데 유용하다. PMs에서의 이 약의 혈중 농도는 CYP2D6의 강력 저해제에 의한 혈중 농도와 유사하다. PMs 에서 이 약의 높은 혈중약물농도는 이상반응 발생률을 높인다(사용상의 주의사항 4, 이상반응 항 참조).

12. 과량 투여시의 처치

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

이 약 과량투여 사례에서 발작이 보고된 바 있다. 이 약의 급성 및 만성적인 과량 투여 시 가장 흔하게 보고된 증상은 위장관 증상, 졸림, 어지러움, 떨림, 비정상적 행동이었다. 과잉행동과 초조도 보고되었다. 경도에서 중증도의 고칼슘신경 계 활성에 상응하는 증상과 징후(빈맥, 혈압상승, 동공산대, 구강건조)도 보고되었다. 대부분의 반응은 경도 또는 중등도였으며 일반적으로 않지만 QT연장 및 방향감각 상실과 환각과 같은 정신기능 변화, 세로토닌 증후군도 보고되었다.

2) 과량 투여의 처리는 기도를 확립해야 한다. 적절한 증상적 및 보조적 조치와 함께 심장 및 혈액 징후의 모니터링을 권장 한다. 투여 직후라면 위세척이 필요할 수도 있다. 흡수를 제한하기 위해서 아목탄이 유용할 수도 있다. 이 약은 단백 결합 율이 높으므로, 투석은 유용하지 않을 것이다.

13. 발암력, 변이원성, 수태능력 손상

- 1) 발암력: 이 약은 2년 동안 캣트와 마우스의 시간-체중당 평균 47 및 체중 당 평균 458mg/kg/day 까지 각각 투여 했을 때, 발암성을 보이지 않았다. 캣트에서 최대 용량은 mg/m² 기준으로, 소아 및 성인 용량의 각각 약 8 및 5배였다. 같은 용량에서 캣트의 혈장 중 이 약의 AUC는 인체에 대한 최대 용량을 투여한 환자의 각각 약 1.8배(extensive metabolizer) 및 0.2배(poor metabolizer)였다. 마우스에 투여된 최대 용량은 mg/m²를 기준으로, 소아와 성인의 인체에 대한 최대 용량의 각각 약 33배 및 26배였다.

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

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

- 3) 수태능력의 손상: 이 약은, 캣트에게 mg/m³를 기준으로, 인체에 대한 최대용량의 약 6배인 57mg/kg/day 까지 투여 했을 때, 생식력에 손상을 주지 않았다.

14. 신체적 및 정신적 의존

- 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 자가투여가 나타났다. 약물 중단 혹은 급단 증상을 초래 하는 이상 반응이나 증상 반향에 대한 증거는 없었다.

- 3) 캣트와 원숭이에서 실시한 약물 식별 연구는 이 약과 코카인 간에 자극 일반화현상이 일지하지 않음을 보였다.

15. 의약품동등성시험 정보

- 1) 임상시험

시험약 아토목세틴정40밀리그램(아토목세틴염산염)(영진약품(주))과 대조약 환인아토목세틴겔캡40밀리그램(아토목세틴염산염)(환인제약(주))을 2X2 교차시험으로 시험약 1정 또는 대조약 1겔캡을 건강한 성인에게 복용 시 단회 경구투여하여 44명의 혈중 아토목세틴을 측정한 결과, 비교평가항목치(AUC₀₋₂₄, C_{max})를 모두 0.03배까지 차이가 났다. 혈중 평균치 약 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	환인아토목세틴겔캡40밀리그램 (아토목세틴염산염) [환인제약(주)]	2131 ± 1407	398.1 ± 140.5	0.75 (0.33 ~ 6.00)	3.74 ± 0.91
	아토목세틴정40밀리그램 (아토목세틴염산염) [영진약품(주)]	2138 ± 1437	385.2 ± 150.9	0.75 (0.33 ~ 3.00)	3.75 ± 0.90
가하평균비율의 90% 신뢰구간 (기준: 80.00~125.00%)		96.43~ 103.31%	89.25~ 103.10%	—	—
(AUC ₀₋₂₄ , C _{max} , t _{1/2} ; 평균값±표준편차, T _{max} ; 중앙값(범위), n=44)					
AUC ₀₋₂₄ : 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 t까지의 혈중농도-시간곡线下면적 C _{max} : 최고혈중농도 T _{max} : 최고혈중농도 도달시간 t _{1/2} : 말단 소실 반감기					

16. 기타

- 1) 약력학적 특성

아토목세틴은 시냅스 전 노르아드레날린 수송체의 매우 선택적이고 중요한 저해제로, 세로토닌이나 도파민 수송체에 직접적으로 영향을 미치지 않으면서 작용한다. 아토목세틴은 다른 노르아드레날린 수송체 또는 다른 신경 전달물질 수송체 또는 수송체에 대해 경미한 결합력을 나타낸다. 아토목세틴은 2개의 주요 산화 대사체가 있다: 4-히드록시아토목세틴 및 N-테스메틸아토목세틴. 4-히드록시아토목세틴은 노르아드레날린 수송체의 저해제로서 아토목세틴과 동등한 효력을 나타내지만, 아토목세틴과 달리 세로토닌 수송체에서 약간의 저해 작용을 나타낸다. 하지만, 대부분의 4-히드록시아토목세틴의 추가로 대사이며, 혈장에서는 매우 낮은 농도로 순환하기 때문에(extensive metabolizers는 아토목세틴 농도의 1%, poor metabolizer는 아토목세틴 농도의 0.1%) 이러한 수송체에 대한 영향은 경미할 것으로 보인다. N-테스 메틸아토목세틴은 아토목세틴에 비해 상당히 낮은 약리 작용을 나타낸다. 이것은 정상 상태에서 extensive metabolizer는 모성분보다 낮은 농도로, poor metabolizer는 모성분과 동등한 농도로 혈장에서 순환한다.

아토목세틴은 정신 자극제가 아니며, 알페타민 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. 아토목세틴은 주의력결핍과잉행동장애(ADHD)가 있는 5000명 이상의 소아를 대상으로 한 시험에서 연구되었다. ADHD 의 치료에 있어서 아토목세틴의 급성기 유효성은 6 ~ 9주간 실시된 6개의 무작위 배정, 이중 맹검, 위약 대조 시험을 통해 확립되었다. ADHD의 징후 및 증상은 아토목세틴 투여 환자와 위약 투여 환자에 대하여 시험 전에 비해 시험 종료시 평균 변화를 비교하여 평가되었다. 6개의 시험 각각에서, 아토목세틴은 ADHD의 징후 및 증상을 감소시키는 데 있어서 위약에 비해 통계적으로 유의하게 우수하였다. 또한, 주로 유염에서 진행된 400명의 환자에 대한 1년간의 위약 대조 시험에서 (약 2개월간의 개방 급성 투여 기간 후 9개월간의 이중 맹검 위약 대조 유지 기간) 증상 반응을 유지하는데 있어서 아토목세틴의 유효성이 입증되었다. 1년 후 재발한 환자의 비율은 아토목세틴과 위약군 각각 18.7%와 31.4%였다. 1년간의 아토목세틴 투여 후, 6개월 뒤 아토목세틴을 계속 투여한 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 지속치료가 갖는 가치에 대한 주기적인 평가가 수행되어야야 한다. 아토목세틴은 1일 1회 투여 및 오전과 늦은 오후/이른 저녁의 분할 투여가 효과적이었다. 1일 1회 투여한 아토목세틴은 신생남과 부모님에 의해 평가되었을 때, 위약에 비해 주의력결핍과잉 행동장애(ADHD) 증상의 중증도를 통계적으로 유의하게 더 많이 감소시켰다.

아토목세틴은 주의력결핍과잉행동장애(ADHD)와 함께 동반 만성 운동 락 또는 뚜렛장애(Tourette's Disorder)가 있는 환자에서 턱을 악화시키지 않는다.

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

- 2) 약동학적 특성

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

- 흡수: 아토목세틴은 경구 투여 후 신속하고 거의 완전하게 흡수되며, 평균 최대 혈장 농도는(C_{max}) 투여 후 약 1 ~2 시간에 관찰된다. 경구 투여 후 아토목세틴의 절대 생체 이용률은 초보 대사에 있어서 나타나는 개인간 약간의 차이에 따라 63% ~ 94%이다. 아토목세틴은 식사와 관계없이 투여할 수 있다.
- 분배: 아토목세틴은 광범위하게 분포하며, 혈장 단백질, 주로 알부민에 상당히(98%) 결합을 나타낸다.
- 생체 변화: 아토목세틴은 주로 Cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) 효소 경로를 통해 생체 변화를 한다. 주요한 산화 대사체는 4-히드록시아토목세틴이며, 이는 신속하게 글루쿠루산으로 포함된다. 4-히드록시아토목세틴은 아토목세틴과 동등한 효력을 나타내지만, 혈장에서 매우 낮은 농도로 순환한다. CYP2D6에 의해 주로 형성되며, CYP2D6 활성이 부족한 사람에서는, 여러 다른 Cytochrome P450 효소에 의해 4-히드록시아토목세틴이 형성될 수 있지만, 그 속도는 느리다. 아토목세틴은 치료적 용량에서 CYP2D6를 저해하지나 유도하지 않는다.
- 배설: 경구 투여 후 아토목세틴의 평균 소실 반감기는 extensive metabolizer에서 3.64간이며, poor metaboliser 에서 21시간이다. 아토목세틴은 주로 노에서 주로 4-hydroxyatomoxetine-O-glucuronide의 형태로 배설된다.
- 신형성/비-신형성: 아토목세틴의 약동학은 extensive 및 poor metabolizers에 대하여 시험한 용량 범위에서 신형성을 나타낸다.

- 3) 비임상시험

- 임신한 토끼에게 기간 형성기에 위한 영양분을 통해 이 약을 100mg/kg/day까지 투여했다. 이 용량에서, 3개 중 1개의 연구에서 태자정존율의 감소와 조산의 증가가 관찰되었다. 경동맥의 부정형적 기원과 세골과 동맥의 부재도 약간 증가했다. 미약한 모계 독성을 유발하는 용량에서 이런 현상이 관찰되었다. 이런 영향을 주지 않는 용량은 30mg/kg/day였다. 100mg/kg 용량은 mg/m²를 기준으로, 인체에 대한 최대 용량의 약 23배다.: 100mg/kg/day를 투여한 토끼에서 비결합 아토목세틴에 대한 노출(AUC)은 인체에 대한 1일 최대 용량을 투여한 사람에서의 결과와 같 3.3배 (extensive metabolizer) 및 0.4배(poor metabolizer)로 측정되었다. 캣트는 코피 10주 전(수컷) 또는 2주 전(암컷)부터 기간 형성과의 수유기간동안 이 약을 50mg/kg/day까지(mg/m²기준으로 최고